
Mirjana Stojković^{1,2}, Jasmina Ćirić^{1,2}, Biljana Beleslin^{1,2},
Nemanja Trifunović³, Miloš Stojanović^{1,2}, Marija Miletić^{1,2},
Tamara Janić², Miloš Žarković^{1,2}

INCIDENTALOMI NADBUBREGA: UTICAJ VELIČINE INCIDENTALOMA NA SEKRECIJU KORTIZOLA I KLINIČKE KARAKTERISTIKE

Sažetak: Cilj ove studije je procena odnosa između veličine adrenalnih incidentaloma, kortizolske sekrecije, supresibilnosti hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine deksametazonom i kliničkih i laboratorijskih parametara. Metod: Ova retrospektivna studija je uključila sve pacijente sa dijagnozom adrenalnog incidentaloma koji su primljeni na jedno odeljenje Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma u periodu 2012–2019. godina. Inkluzioni kriterijum je bio prisustvo asimptomatske adrenalne mase na vizualizaciji koja nije sprovedena zbog sumnje na bolest nadbubrega. Studija je uključila 197 osoba. Adrenalne mase su detektovane CT i MR snimanjem. Analizirana je korelacija između veličine tumora i relevantnih hormonskih i kliničkih parametara. Rezultati: Nađena je značajna pozitivna korelacija između veličine tumora i jutarnjeg kortizola, kortizola posle prekonocnog deksametazona i značajna negativna korelacija između veličine incidentaloma i jutarnjeg ACTH i T skora kuka. Takođe, nađena je slaba, ali statistički značajna korelacija između veličine incidentaloma i sistolnog krvnog pritiska. Zaključak: Naša studija je pokazala da se prevalenca adrenalne autonomne kortizolske sekrecije povećava sa veličinom incidentaloma i da prevalenca hipertenzije i osteoporoze raste sa veličinom incidentaloma.

Ključne reči: Adrenalni incidentalomi, incidentalomi nadbubrega, adrenalna neoplazma, hipotalamo-hipofizno adrenalna osovina, Kušingov sindrom, hipertenzija, osteoporoza

¹ Mirjana Stojković, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Dr Subotića 8, 11000 Beograd, Srbija, e-mail: mirjana.stojkovic@gmail.com

² Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Dr Subotića 13, 11000 Beograd, Srbija

³ D odeljenje za hirurgiju, Klinički centar „Zemun“, Vukova 9, 11070 Beograd, Srbija.

Uvod:

Incidentalomi nadbubrežne žlezde (adrenalni incidentalomi) su slučajno otkrivene adrenalne mase prilikom izvođenja vizualizacionih metoda koje nisu imale za svrhu vizualizaciju nadbubrega [1]. Korišćenjem CT-a visoke rezolucije, ukupna prevalenca adrenalnih lezija je 4.4% [2] i ona raste sa godinama, dosežući 10% kod starijih [3]. Bilateralni incidentalomi se mogu naći u oko 10% slučajeva [4], dok je dijagnoza supkliničkog Kušingovog sindroma postavljena u oko 20% pacijenata sa incidentalomom nadbubrega [5]. Pacijenti sa supkliničkim Kušingovim sindromom imaju veću ukupnu i kardiovaskularnu smrtnost, kao i veću prevalencu dijabetes melitusa tipa 2, osteoporoze, fraktura i infekcija [6]. Takođe je nađeno da veličina incidentaloma nadbubrega korelira sa insulinskom senzitivnošću. [7].

Cilj ove studije je procena odnosa između veličine adrenalnih incidentaloma, kortizolske sekrecije, supresibilnosti hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine deksametazonom i kliničkih i laboratorijskih parametara.

Materijal i metode

Ova retrospektivna studija je uključila sve pacijente sa dijagnozom incidentaloma nadbubrega koji su primljeni na jedno odeljenje Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma u periodu od 2012. do kraja 2019. godine. Inkluzioni kriterijum je bio prisustvo asimptomatske adrenalne mase na vizualizaciji koja nije sprovedena zbog sumnje na bolest nadbubrega [1]. Pacijenti sa adrenalnim masama koje su otkrivene tokom praćenja u okviru maligne bolesti nisu bili uključeni u studiju. Studija je uključila 215 osoba, ali je 18 njih isključeno zbog nedostatka podataka, tako da je ostalo 197 osoba u studiji. Relevantni podaci učesnika studije prikazani su u Tabeli 1.

Tabela 1. Podaci o hormonskom statusu i klinički podaci učesnika.

	MALI	VELIKI	UKUPNO	P
Pol				0.104
muški	35 (31.0%)	17 (20.2%)	52 (26.4%)	
ženski	78 (69.0%)	67 (79.8%)	145 (73.6%)	
Godine				0.623
N	113	84	197	
Srednja vrednost (95% CI)	60.1 (58.1, 62.1)	59.3 (56.5, 62.1)	59.8 (58.1, 61.4)	
BMI (kg*m ²)				0.224
N	96	69	165	
Mean (95% CI)	29.9 (28.7, 31.0)	28.8 (27.4, 30.1)	29.4 (28.6, 30.3)	
Veličina (mm)				< 0.001
N	113	84	197	
Srednja vrednost (95% CI)	20.4 (19.4, 21.5)	40.9 (38.2, 43.5)	29.2 (27.3, 31.0)	
Adrenalektomija				< 0.001
Ne	107 (94.7%)	63 (75.0%)	170 (86.3%)	
Da	6 (5.3%)	21 (25.0%)	27 (13.7%)	
				0.463

Bilateralna	19 (16.8%)	18 (21.4%)	37 (18.8%)	
Unilateralna	94 (83.2%)	66 (78.6%)	160 (81.2%)	
Hipertenzija				0.624
Da	82 (72.6%)	64 (76.2%)	146 (74.1%)	
Ne	31 (27.4%)	20 (23.8%)	51 (25.9%)	
Sistolni pritisak (mmHg)				0.078
N	103	79	182	
Srednja vrednost (95% CI)	137.8 (133.5, 142.0)	143.9 (138.3, 149.5)	140.4 (137.0, 143.9)	
Dijastolni pritisak (mmHg)				0.099
N	103	79	182	
Srednja vrednost (95% CI)	83.4 (81.1, 85.7)	86.4 (83.6, 89.1)	84.7 (82.9, 86.4)	
Diabetes mellitus				0.885
Da	47 (41.6%)	34 (40.5%)	81 (41.1%)	
Ne	66 (58.4%)	50 (59.5%)	116 (58.9%)	
Glukoza (mmol/l)				0.266
N	96	75	171	
Srednja vrednost (95% CI)	6.3 (5.8, 6.8)	5.9 (5.6, 6.3)	6.1 (5.8, 6.5)	
HbA1C (%)				0.551
N	57	49	106	
Srednja vrednost (95% CI)	6.4 (6.0, 6.7)	6.2 (5.9, 6.5)	6.3 (6.0, 6.5)	
T skor lumbalne kičme				0.322
N	25	17	42	
Srednja vrednost (95% CI)	-1.7 (-2.0, -1.4)	-2.1 (-2.9, -1.2)	-1.8 (-2.2, -1.5)	
T skor kuka				0.151
N	25	17	42	
Srednja vrednost (95% CI)	-1.2 (-1.4, -0.9)	-1.6 (-2.2, -1.0)	-1.3 (-1.6, -1.0)	
Jutarnji kortizol (nmol/l)				0.005
N	97	75	172	
Srednja vrednost (95% CI)	397.9 (368.0, 427.8)	475.0 (427.1, 522.8)	431.5 (404.3, 458.6)	
Jutarnji ACTH (pmol/l)				0.068
N	85	66	151	
Srednja vrednost (95% CI)	4.0 (3.4, 4.6)	3.2 (2.6, 3.8)	3.7 (3.2, 4.1)	
Kortizol posle deksametazona (nmol/l)				< 0.001
N	113	84	197	
Srednja vrednost (95% CI)	53.0 (41.6, 64.3)	191.1 (128.7, 253.4)	111.9 (83.1, 140.6)	
Maksimalni kortizol posle ACTH stimulacije (nmol/l)				0.016
N	11	7	18	
Srednja vrednost (95% CI)	619.7 (546.8, 692.6)	846.4 (616.5, 1076.4)	707.9 (606.4, 809.4)	
Adrenalin (nmol/24 h)				0.168
N	34	38	72	
Srednja vrednost (95% CI)	16.2 (12.7, 19.6)	21.5 (14.8, 28.2)	19.0 (15.1, 22.8)	
Noradrenalin (nmol/24 h)				0.133
N	34	38	72	
Srednja vrednost (95% CI)	194.1 (154.4, 233.7)	241.5 (193.4, 289.6)	219.1 (187.8, 250.4)	
Aldosteron (pmol/l)				0.26
N	12	18	30	
Srednja vrednost (95% CI)	240.2 (114.9, 365.6)	163.4 (80.7, 246.1)	194.2 (126.9, 261.4)	

Tumori nadbubrega su viđeni CT i NMR pregledom abdomena. Snimanja su obavljena u različitim ustanovama i interpretirana od strane različitih radiologa. Kod svih osoba je merena bar jedna dimenzija. U 172 (87%) osobe su merene dve, a u 49 (25%) sve tri dimenzije. S obzirom na ovakvu varijabilnost podataka, odlučili smo da

koristimo maksimalni izmereni dijametar. Pearson-ova korelacija između maksimalnih merenih dijametara i izračunate površine je bila 0.91, dok je korelacija sa izračunatim volumenom iznosila 0.79.

Svim osobama je urađen prekončni (1 mg) deksametazonski test [1]. Hormonske i bihemijske karakteristike su prikazane u Tabeli 1. Koštana gustina je merena korišćenjem “dual-energy x-ray absorpcionometrije” (Hologic Discovery W). ACTH test je urađen kod 18 osoba.

Koncentracije kortizola posle deksametazona su transformisane logaritamski (log 10) zbog ekstremno desne raširenosti raspodele.

Da bi se našla optimalna “cut-off” vrednost za maksimalne dijemetre korišćeni su Optimal Cutpoints R paketi [8, 9].

Kontinuirani podaci su prikazani kao srednja vrednost i 95% interval poverenja, a nominalni kao broj i procenat. Statistička analiza je urađena pomoću Pirsonove korelacije i linearne regresije and nominal data as count and percentages. Statistical analysis was done using Pearson correlation and linear regression, ANOVA an, ANOVA i Fišerovog testa tačne verovatnoće za nominalne podatke.

Studija je odobrena od strane Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (2650/XII-13).

Rezultati

Karakteristike pacijenata su date u Tabeli 1. Skoro tri četvrtine (73,6%) pacijenata su bile žene. Pacijenti su bili granično gojazni (body mass index – BMI 29,4 kg/m²), prosečne starosti 59.8 godina.

Bilateralni incidentalomi su nađeni kod 37 osoba (18,8%). Osobe sa bilateralnim incidentalomima su imale više vrednosti 24 h urinarnog adrenalina (bilateralni: N=12, 28.5; 95CI 13.7-43.3 nmol/24h, unilateralni: N=60, 17.1; 95CI 13.4-20.7 nmol/24h, p=0.027) i veću prevalencu dijabetesa (59.5% vs. 36.9% p=0.016). Podaci su prikazani u Dopunskoj tabeli 1.

Dopunska tabela 1. Karakteristike pacijenata, hormonske i bihemijske karakteristike kod bilateralnih i unilateralnih incidentaloma

	BILATERALNI	UNILATERALNI	UKUPNO	P
Pol				0.305
m	7 (18.9%)	45 (28.1%)	52 (26.4%)	
ž	30 (81.1%)	115 (71.9%)	145 (73.6%)	
Godine				0.832
N	37	160	197	
Srednja vrednost (95% CI)	59.4 (56.9, 62.0)	59.9 (57.9, 61.8)	59.8 (58.1, 61.4)	
BMI (kg/m ²)				0.263
N	32	133	165	
Srednja vrednost (95% CI)	28.4 (26.4, 30.4)	29.7 (28.7, 30.6)	29.4 (28.6, 30.3)	
Veličina (mm)				0.091

N	37	160	197	
Srednja vrednost (95% CI)	32.5 (27.6, 37.4)	28.4 (26.3, 30.4)	29.2 (27.3, 31.0)	
Grupe				0.463
Mali	19 (51.4%)	94 (58.8%)	113 (57.4%)	
Veliki	18 (48.6%)	66 (41.2%)	84 (42.6%)	
Adrenalektomija				0.181
Ne	29 (78.4%)	141 (88.1%)	170 (86.3%)	
Da	8 (21.6%)	19 (11.9%)	27 (13.7%)	
Hipertenzija				0.677
Da	29 (78.4%)	117 (73.1%)	146 (74.1%)	
Ne	8 (21.6%)	43 (26.9%)	51 (25.9%)	
Sistolni pritisak (mmHg)				0.337
N	36	146	182	
Srednja vrednost (95% CI)	137.1 (131.5, 142.7)	141.3 (137.2, 145.3)	140.4 (137.0, 143.9)	
Dijastolni pritisak (mmHg)				0.715
N	36	146	182	
Srednja vrednost (95% CI)	84.0 (80.1, 87.9)	84.8 (82.9, 86.8)	84.7 (82.9, 86.4)	
Diabetes mellitus				0.016
Da	22 (59.5%)	59 (36.9%)	81 (41.1%)	
Ne	15 (40.5%)	101 (63.1%)	116 (58.9%)	
Glukoza (mmol/l)				0.833
N	31	140	171	
Srednja vrednost (95% CI)	6.2 (5.3, 7.1)	6.1 (5.8, 6.5)	6.1 (5.8, 6.5)	
HbA1C (%)				0.943
N	25	81	106	
Srednja vrednost (95% CI)	6.3 (5.9, 6.7)	6.3 (6.0, 6.6)	6.3 (6.0, 6.5)	
T skor lumbalne kičme				0.925
N	8	34	42	
Srednja vrednost (95% CI)	-1.9 (-3.4, -0.4)	-1.8 (-2.2, -1.5)	-1.8 (-2.2, -1.5)	
T skor kuka				0.111
N	8	34	42	
Mean (95% CI)	-1.8 (-2.9, -0.7)	-1.2 (-1.5, -1.0)	-1.3 (-1.6, -1.0)	
Jutarnji kortizol (nmol/l)				0.790
N	33	139	172	
Srednja vrednost (95% CI)	423.9 (362.3, 485.6)	433.3 (402.7, 463.9)	431.5 (404.3, 458.6)	
Jutarnji ACTH (pmol/l)				0.139
N	28	123	151	
Srednja vrednost (95% CI)	3.0 (2.3, 3.7)	3.8 (3.3, 4.3)	3.7 (3.2, 4.1)	
Kortizol posle deksametazona (nmol/l)				0.410
N	37	160	197	
Srednja vrednost (95% CI)	136.9 (80.6, 193.2)	106.1 (73.0, 139.1)	111.9 (83.1, 140.6)	
Maksimalni kortizol posle ACTH stimulacije (nmol/l)				0.308
N	4	14	18	
Srednja vrednost (95% CI)	802.4 (451.1, 1153.7)	680.9 (565.8, 795.9)	707.9 (606.4, 809.4)	
Adrenalin (nmol/24 h)				0.027
N	12	60	72	
Srednja vrednost (95% CI)	28.5 (13.7, 43.3)	17.1 (13.4, 20.7)	19.0 (15.1, 22.8)	
Noradrenalin (nmol/24 h)				0.707
N	12	60	72	
Srednja vrednost (95% CI)	232.4 (126.2, 338.6)	216.4 (183.7, 249.2)	219.1 (187.8, 250.4)	
Aldosteron (pmol/l)				0.997
N	10	20	30	
Srednja vrednost (95% CI)	194.0 (71.8, 316.1)	194.2 (105.8, 282.7)	194.2 (126.9, 261.4)	

Kod dvadeset sedam pacijenata je izvršena adrenalektomija. Oni su imali veće tumore (28.0 mm; 95CI 26.0-30.1 mm vs. 36.2 mm; 95CI 31.1-41.3 mm, $p=0.003$) i viši kortizol posle deksametazona (87.3 nmol/L; 95CI 58.7- 115.8 nmol/l, vs. 266.8 nmol/L; 95CI 174.1-359.4 nmol/L, $p<0.001$). Operisani pacijenti su bile uglavnom žene (92.6% vs. 70.6% $p=0.017$). Podaci su prikazani u dopunskoj tabeli 2.

Dopunska tabela 2. Karakteristike pacijenata, hormonske i kliničke karakteristike adrenalektomisanih i neoperisanih pacijenata

	NEOPERISANI	ADRENALEKTOMI-SANI	UKUPNO	P
Pol				0.017
m	50 (29.4%)	2 (7.4%)	52 (26.4%)	
ž	120 (70.6%)	25 (92.6%)	145 (73.6%)	
Godine				0.048
N	170	27	197	
Srednja vrednost (95% CI)	60.4 (58.6, 62.2)	55.6 (51.9, 59.4)	59.8 (58.1, 61.4)	
BMI (kg*m ²)				0.002
N	143	22	165	
Srednja vrednost (95% CI)	29.9 (29.0, 30.9)	26.0 (24.8, 27.2)	29.4 (28.6, 30.3)	
Veličina (mm)				0.003
N	170	27	197	
Srednja vrednost (95% CI)	28.0 (26.0, 30.1)	36.2 (31.1, 41.3)	29.2 (27.3, 31.0)	
Grupa				< 0.001
Mali	107 (62.9%)	6 (22.2%)	113 (57.4%)	
Veliki	63 (37.1%)	21 (77.8%)	84 (42.6%)	
Bilateralni				0.181
Da	29 (17.1%)	8 (29.6%)	37 (18.8%)	
Ne	141 (82.9%)	19 (70.4%)	160 (81.2%)	
Hipertenzija				0.479
Da	124 (72.9%)	22 (81.5%)	146 (74.1%)	
Ne	46 (27.1%)	5 (18.5%)	51 (25.9%)	
Sistolni pritisak (mmHg)				0.06
N	155	27	182	
Srednja vrednost (95% CI)	139.1 (135.4, 142.7)	148.2 (138.7, 157.7)	140.4 (137.0, 143.9)	
Dijastolni pritisak (mmHg)				0.094
N	155	27	182	
Srednja vrednost (95% CI)	84.1 (82.2, 85.9)	88.3 (83.2, 93.3)	84.7 (82.9, 86.4)	
Diabetes mellitus				0.528
Da	68 (40.0%)	13 (48.1%)	81 (41.1%)	
Ne	102 (60.0%)	14 (51.9%)	116 (58.9%)	
Glukoza (mmol/l)				0.708
N	147	24	171	
Srednja vrednost (95% CI)	6.2 (5.8, 6.5)	6.0 (5.3, 6.7)	6.1 (5.8, 6.5)	
HbA1C (%)				0.525
N	89	17	106	
Srednja vrednost (95% CI)	6.2 (6.0, 6.5)	6.5 (5.9, 7.0)	6.3 (6.0, 6.5)	
T skor lumbalne kičme				0.952
N	36	6	42	
Srednja vrednost (95% CI)	-1.8 (-2.3, -1.4)	-1.8 (-2.6, -1.0)	-1.8 (-2.2, -1.5)	
T skor kuka				0.645
N	36	6	42	
Srednja vrednost (95% CI)	-1.3 (-1.6, -1.0)	-1.5 (-2.4, -0.6)	-1.3 (-1.6, -1.0)	
Jutarnji kortizol (nmol/l)				0.015
N	148	24	172	

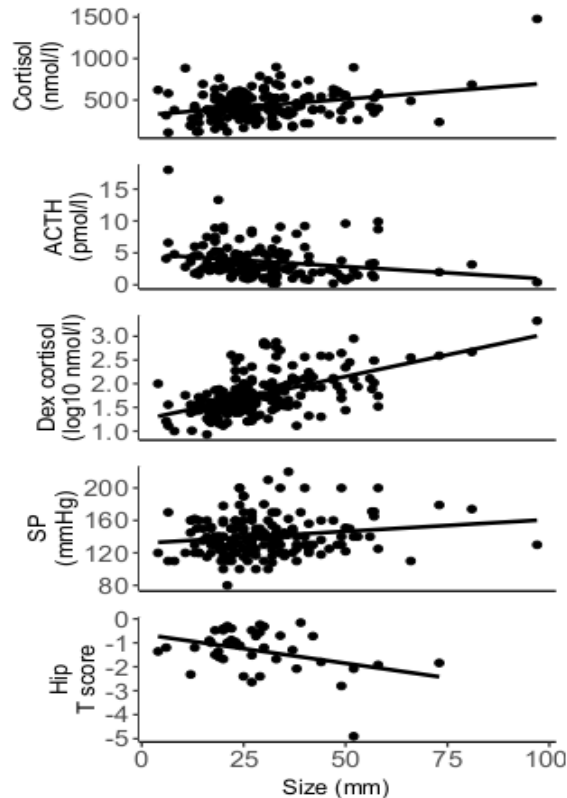
Srednja vrednost (95% CI)	418.0 (389.0, 447.1)	514.4 (442.2, 586.7)	431.5 (404.3, 458.6)	
Jutarnji ACTH (pmol/l)				0.103
N	129	22	151	
Mean (95% CI)	3.8 (3.4, 4.3)	2.8 (1.7, 3.9)	3.7 (3.2, 4.1)	
Kortizol posle deksametazona (nmol/l)				< 0.001
N	170	27	197	
Srednja vrednost (95% CI)	87.3 (58.7, 115.8)	266.8 (174.1, 359.4)	111.9 (83.1, 140.6)	
Maksimalni kortizol posleACTH stimulacije (nmol/l)				0.005
N	15	3	18	
Srednja vrednost (95% CI)	652.1 (564.4, 739.8)	986.8 (497.9, 1475.7)	707.9 (606.4, 809.4)	
Adrenalin (nmol/24 h)				0.354
N	58	14	72	
Srednja vrednost (95% CI)	18.1 (13.9, 22.3)	22.7 (12.2, 33.1)	19.0 (15.1, 22.8)	
Noradrenalin (nmol/24 h)				0.004
N	58	14	72	
Srednja vrednost (95% CI)	197.2 (169.2, 225.1)	309.8 (199.9, 419.8)	219.1 (187.8, 250.4)	
Aldosteron (pmol/l)				0.359
N	23	7	30	
Srednja vrednost (95% CI)	211.1 (126.6, 295.5)	138.5 (36.0, 241.0)	194.2 (126.9, 261.4)	

Našli smo značajnu pozitivnu korelaciju između veličine incidentaloma i jutarnjeg kortizola i kortizola posle pi značajnu negativnu korelaciju između veličine incidentaloma i jutarnjeg ACTH i vrednosti T skora za kuk. Takođe je postojala slaba, ali statistički značajna korelacija između veličine incidentaloma i sistolnog pritiska (Tabela 2, Slika 1). Korelacija između veličine tumora i dijastolnog pritiska je bila na granici statističke značajnosti ($p=0.08$).

Tabela 2. Korelacija između veličine incidentaloma i ostalih analiziranih parametara

	VELIČINA INCIDENTALOMA		
	N	r	p
Kortizol	172	0.30	0.00
ACTH	151	-0.21	0.01
Kortizol posle deksametazona (log 10)	197	0.57	0.00
Adrenalin	72	0.35	0.00
Noradrenalin	72	0.23	0.05
Aldosteron	30	-0.33	0.07
Sistolni pritisak	182	0.17	0.02
Dijastolni pritisak	182	0.13	0.08
T skor kuka	42	-0.38	0.01
T skor lumbalne kičme	42	-0.13	0.42

Slika 1



Statistički značajna korelacija je takođe nađena između veličine tumora i 24 h urinarnog adrenalina i noradrenalina.

Aldosteron je bio u negativnoj korelaciji sa veličinom tumora, ali je statistička značajnost bila granična, a broj pacijenata mali ($n=30$, $r=-0.33$, $p=0.07$).

Nije bilo korelacije između veličine tumora i starosti, telesne mase, visine i BMI pacijenata.

Veličina incidentaloma nije bila u korelaciji ni sa koncentracijom glukoze ni sa vrednošću HbA1c.

Najbolji prediktor za nesupresibilnost kortizolske sekrecije nakon prekonocnog 1 mg deksametazonskog testa (jutarnji kortizol > 50 nmol/L) bila je veličina tumora jednaka ili veća od 29 mm. Pacijenti su podeljeni u dve grupe: mali (M) incidentalomi, tumorske veličine manje od 29 mm i veliki (V), sa veličinom tumora jednakom ili većom od 29 mm. Odnos šanse za nesupresibilnost kortizola nakon 1 mg prekonocnog deksametazonskog testa je bio 8.55 za V u odnosu na M incidentalome.

Osobe u V grupi su takođe imale višu koncentraciju jutarnjeg kortizola, kao i značajno jači odgovor kortizola na ACTH stimulaciju (Tabela 1).

Diskusija

U našoj studiji smo našli da je veličina incidentaloma povezana sa autonomnom sekrecijom kortizola. Ovo se manifestuje povećanjem jutarnjeg kortizola i smanjenjem jutarnjeg ACTH sa povećanjem veličine tumora i smanjenjem kortizolske supresije deksametazonom kod većih tumora.

Veličina tumora je takođe povezana sa porastom urinarnog (24h) adrenalina i noradrenalina. Kod svih pacijenata, i adrenalin i noradrenalin su bili unutar lokalnih referentnih opsega, a nijedan od pacijenata nije imao simptome ili znake feohromocitoma, iako su neki imali hipertenziju. Nijedan od adrenalektomisanih pacijenata nije imao feohromocitom. Na osnovu dosadašnjih saznanja može se pretpostaviti da su promene u sekreciji kateholamina i kortizola međusobno povezane i da su rezultat interakcija kortikalno-hromafinskih ćelija u nadbubrežnoj žlezdi [10–13].

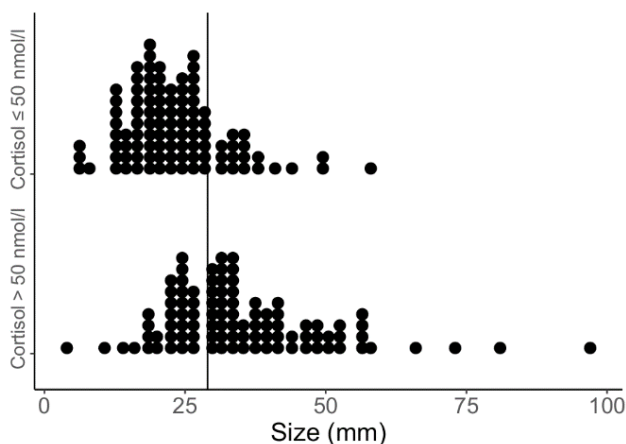
Veza između veličine aldosterona i veličine incidentaloma ima graničnu statističku značajnost ($p=0,07$, $r=-0,33$, $N=30$). Međutim, ovi rezultati nisu pouzdani zbog malog broja pacijenata i činjenice da su neki pacijenti bili na terapiji lekovima koji bi mogli uticati na nivo aldosterona.

Glukokortikoidi su povezani sa pleiotrofnim efektima koji uključuju hipertenziju, gojaznost, smanjenje koštane mase i dijabetes [14]. Veza između incidentaloma nadbubrežne žlezde i osteoporoze i preloma pršljenova je dobro poznata [15]. Metaanaliza je pokazala da je prevalenca vertebralnih fraktura među pacijentima sa incidentalomom sa autonomnom sekrecijom kortizola (ACS) 63,6%, dok je kod pacijenata bez ACS prevalencija oko 28%, oba značajno veća nego kod kontrolnih ispitanika gde je prevalenca bila 16% [16]. Pronašli smo negativnu korelaciju između veličine incidentaloma i T skora kuka, ali ne i korelaciju sa T skorom lumbalne kičme (kuk $r=-0,38$, $p=0,01$, lumbalna kičma $r=-0,13$ $p=0,42$, $N=42$). Zanimljivo je da ni T skor kuka ni lumbalne kičme nisu korelirali sa jutarnjim kortizolom ili jutarnjim ACTH. Koncentracija kortizola posle deksametazonskog testa bila je u korelaciji sa T skorom kuka i granično u korelaciji sa T skorom lumbalne kičme (kuk $r=-0,28$, $p=0,07$, lumbalna kičma $r=-0,04$ $p=0,80$, $N=42$). Razlog za nedostatak povezanosti između veličine tumora i T skora lumbalne kičme u ovom trenutku nije jasan, ali jedan od razloga može biti nesistematski i pristrasni izbor pacijenata. Osobe kod kojih je urađena osteodensitometrija bile su starije ženske osobe (osteodensitometrija urađena vs osteodensitometrija nije urađena: starost 64,9; 95CI 62,4-67,4 vs 58,4; 95CI 56,4–60,3, $p=0,001$, Pol: žene 88,1% vs 69,7% $p=0,017$). Kako su ispitanici kojima je rađena osteodensitometrija bile starije žene, njihova osteoporoza može biti povezana i sa menopauzom.

Dobro je poznato da je višak glukokortikoida povezan sa hipertenzijom [17]. U ovoj studiji bila je prisutna slaba, ali statistički značajna korelacija između veličine incidentaloma i sistolnog krvnog pritiska (Tabela 2, Slika 1). Korelacija između dijastolnog pritiska i veličine incidentaloma bila je od granične statističke značajnosti ($r=0,13$, $p=0,08$). Ni sistolni ni dijastolni pritisak nisu bili u korelaciji ni sa jutarnjim kortizolom ni sa ACTH. Međutim, oba su bila u značajnoj korelaciji sa koncentracijom kortizola nakon deksametazona (sistolni $r=0,21$, $p<0,01$, dijastolni $r=0,23$, $p<0,01$). Međutim, svi hipertenzivni pacijenti su lečeni pa su dobijene slabije korelacije između veličine incidentaloma i koncentracije kortizola nakon deksametazona i krvnog pritiska i odražavaju efekte antihipertenzivnog lečenja.

Našli smo da je optimalna granična veličina tumora za supresibilnost kortizola u deksametazonskom testu 29 mm i shodno tome podelili naše pacijente. Odnos verovatnoće za nesupresibilnost kortizola nakon prekonoćnog (1 mg) deksametazonskog testa bio je 8,55 za V u odnosu na M incidentalome (Slika 2).

Slika 2.



Ispitanici iz V grupe imali su značajno viši jutarnji kortizol i intenzivniji odgovor kortizola na stimulaciju sinaktenom u poređenju sa M osobama. Prethodno je prikazan izdašniji odgovor kortizola na ACTH, posebno kod pacijenata sa incidentimalom i niskim bazalnim ACTH [18]. Jači odgovor na ACTH mogao bi biti mehanizam u razvoju autonomije i rastu incidentaloma nadbubrežne žlezde.

Prevalenca dijabetesa i dijabetesa lečenih insulinom bila je ista u M i V grupi.

Glavni nedostatak ove studije je retrospektivna priroda. Ova studija odražava klinički pristup pacijentima u našoj ustanovi. Međutim, kada je klinička sumnja na autonomno lučenje kortizola veća radi se više testova, što može uticati na rezultate naše studije. Takođe, testiranje u pravcu feohromocitoma je sprovedeno samo kod pacijenata sa kliničkom sumnjom na ovu bolest. Konačno, podaci koji nedostaju u

ovoj studiji nisu nasumični, već su uzrokovani dijagnostičkim pristupom, čime se onemogućava upotreba naprednijih statističkih metoda (analiza latentnih promenljivih, na primer). Međutim, naši podaci su dosledni i slažu se sa efektima glukokortikoida i ranijim studijama.

Drugi mogući nedostatak studije je taj što su vizualizacije rađene u različitim zdravstvenim ustanovama i tumačene od strane različitih radiologa. Ovo bi moglo smanjiti pouzdanost studije. Međutim, ovo je pragmatična studija. U kliničkoj praksi je uobičajeno da se snimanje vrši u različitim ustanovama i kod različitih radiologa. Stoga ne mislimo da ovo smanjuje pouzdanost studije, jer ovaj pristup odražava situaciju u stvarnom životu.

U ovoj studiji smo našli i da su u incidentalomima nadbubrežne žlezde prisutne i suptilne promene u sekreciji kateholamina, aldosterona i kortizola. Međutim, klinički značaj svih ovih promena nije jasan.

Naša studija pokazuje da se prevalenca autonomne sekrecije kortizola povećava sa veličinom incidentaloma nadbubrežne žlezde, kao i da se prevalenca hipertenzije i osteoporoze takođe povećavaju sa povećanjem veličine incidentaloma. U tumorima jednakim ili većim od 29 mm prevalenca autonomne sekrecije kortizola je veća, a komplikacije usled ovakve sekrecije su izraženije, što ukazuje na potrebu za agresivnijim pristupom ovim tumorima.

Izjave

Finansiranje: Ovaj rad je podržan grantovima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije [br. 175036 i 175067].

Sukob interesa / Konkurentni interesi: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa koji bi mogao da se shvati kao prejudiciranje nepristrasnosti ove studije.

Dostupnost podataka i materijala: Anonimizirani podaci dostupni su na zahtev.

Dostupnost koda: Nije primenljivo

Etičko odobrenje: Etički odbor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (2650 / KSII-13) odobrio je ovu studiju.

Obavešten pristanak: Nije primenljivo.

Saglasnost za učešće (uključite odgovarajuće izjave): Nije primenljivo.

Saglasnost za objavljivanje (uključiti odgovarajuće izjave): Nije primenljivo.

Literatura

1. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers OM (2016). 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* 175: G1–G34. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0467>
2. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, Borasio P, Fava C, Dogliotti L, Scagliotti GV, Angeli A, Terzolo M (2006). Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 29: 298–302. <https://doi.org/10.1007/BF03344099>
 3. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, Reimondo G, Pia A, Toscano V, Zini M, Borretta G, Papini E, Garofalo P, Allolio B, Dupas B, Mantero F, Tabarin A, Italian Association of Clinical Endocrinologists (2011). AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 164: 851–870. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-1147>
 4. Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M (1997) Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm Res* 47:279–283 . <https://doi.org/10.1159/000185477>
 5. Terzolo M, Pia A, Reimondo G (2012). Subclinical Cushing’s syndrome: definition and management. *Clin Endocrinol (Oxf)* 76: 12–18. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04253.x>
 6. Di Dalmazi G (2019), Adrenal Incidentaloma: Picking out the High-Risk Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc* 127: 178–184. <https://doi.org/10.1055/a-0713-0598>
 7. Muscogiuri G, Sorice GP, Prioletta A, Mezza T, Cipolla C, Salomone E, Giaccari A, Pontecorvi A, Della Casa S (2011). The size of adrenal incidentalomas correlates with insulin resistance. Is there a cause-effect relationship?: The size of AI correlates with insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 74: 300–305. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03928.x>
 8. López-Ratón M, Rodríguez-Álvarez MX, Suárez CC, Sampedro FG (2014). Optimal Cutpoints: An R Package for Selecting Optimal Cutpoints in Diagnostic Tests. *J Stat Softw* 61: 1–36.
 9. R Core Team (2019). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
 10. Bornstein SR, Engeland WC, Ehrhart-Bornstein M, Herman JP (2008). Dissociation of ACTH and glucocorticoids. *Trends Endocrinol Metab* 19: 175–180. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2008.01.009>
 11. Bornstein SR, Breidert M, Ehrhart-Bornstein M, Kloos B, Scherbaum WA (1995). Plasma catecholamines in patients with Addison’s disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 42: 215–218. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb01866.x>
 12. Haidan A, Bornstein SR, Glasow A, Uhlmann K, Lübke C, Ehrhart-Bornstein M (1998). Basal steroidogenic activity of adrenocortical cells is increased 10-fold by coculture with chromaffin cells. *Endocrinology* 139: 772–780. <https://doi.org/10.1210/endo.139.2.5740>
 13. Schinner S, Bornstein SR (2005). Cortical-chromaffin cell interactions in the adrenal gland. *Endocr Pathol* 16: 91–98. <https://doi.org/10.1385/ep:16:2:091>
 14. Newell-Price JDC, Auchus RJ (2019). The Adrenal Cortex. In: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ (eds), *Williams Textbook of Endocrinology*, 14th ed. Elsevier, Inc, Philadelphia, pp 480–541.

15. Hardy RS, Zhou H, Seibel MJ, Cooper MS (2018). Glucocorticoids and Bone: Consequences of Endogenous and Exogenous Excess and Replacement Therapy. *Endocr Rev* 39: 519–548. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00097>
16. Chiodini I, Vainicher CE, Morelli V, Palmieri S, Cairoli E, Salcuni AS, Copetti M, Scillitani A (2016) Mechanisms in endocrinology: Endogenous subclinical hypercortisolism and bone: a clinical review. *Eur J Endocrinol* 175: R265–R282. <https://doi.org/10.1530/eje-16-0289>
17. Isidori AM, Graziadio C, Paragliola RM, Cozzolino A, Ambrogio AG, Colao A, Corsello SM, Pivonello R (2015). The hypertension of Cushing’s syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. *J Hypertens* 33: 44–60. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000415>
18. Olsen H, Olofsson L, Mjöman M (2014). Cortisol secretion from adrenal adenomas discovered as incidentalomas is responsive to ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 80: 335–341. <https://doi.org/10.1111/cen.12295>