

**TC
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI
BİLİM DALI**



**FONKSİYONEL OLMAYAN ADRENAL İNSİDENTALOMA,
SUBKLİNİK CUSHİNG SENDROMU VE
SERUM ADİPONEKTİN DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Yan Dal Uzmanlık Tezi

Uzm. Dr. Aslı Doğruk Ünal

Ankara/2007

TC
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI
BİLİM DALI



FONKSİYONEL OLMAYAN ADRENAL İNSİDENTALOMA,
SUBKLİNİK CUSHİNG SENDROMU VE
SERUM ADİPONEKTİN DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŐKI

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Yan Dal Uzmanlık Tezi

Uzm. Dr. Aslı Doğruk Ünal

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü

Ankara/2007

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından KA07/69 nolu araştırma olarak desteklenmiştir.

ÖZET

Bu çalışmada fonksiyonel olmayan adrenal insidentalomalı hastalar ile subklinik Cushing sendromu tespit edilen adrenal adenomlu hastaların serum adiponektin düzeylerini karşılaştırdık. Amacımız: 1- Artmış kardiyovasküler riske sahip olan subklinik Cushing sendromlu adrenal adenomlu hastalarda serum adiponektin düzeyinde fark olup olmadığını belirlemek, 2- Değişen bu adiponektin düzeylerinin subklinik Cushing sendromlu hastalarda kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili olup olmadığını belirlemek, 3- Tanı ve takip kriterleri kesin olmayan subklinik Cushing sendromlu adrenal adenomlu hastalarda serum adiponektin düzeyinin önemini araştırmak idi.

Çalışmamıza Başkent Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine adrenal insidentaloma nedeniyle çeşitli polikliniklerden gönderilen hastalar alındı. Tüm hastalara detaylı fizik muayene yapıldı ve tıbbi öyküleri alındı. Adrenal insidentalomaların aldosteronoma ve feokromositoma açısından fonksiyonel değerlendirmesi yapıldı. Bunun dışında yine sabah 08:00'da bazal kortizol, ACTH düzeyi, açlık kan şekeri (AKŞ), insulin, lipid profili ölçüldü. Gece yarısı diurnal ritmi değerlendirmek amacıyla kortizol ölçüldü. Hastalara önce 1 mg deksametazonla supresyon yapıldı ve daha sonra kabul edenlere 3 mg ile de deksametazon supresyonu yapıldı.

Laboratuvar değerlendirme sonrası subklinik Cushing sendromu kabul edilen hasta grubunda açlık insulin düzeyleri ve HOMA-IR daha yüksek ve adiponektin düzeyi belirgin düşüktü ($p < 0,05$). Subklinik Cushing sendromu olan hastalarda adiponektin düzeyi hiçbir kardiyovasküler risk faktörü ile ilişki saptanamazken, fonksiyonel olmayan adrenal insidentalomalı grupta adiponektin düzeyi vücut yağ yüzdesi ve HDL-kolesterol ile pozitif, bel / kalça oranı, vücut yağsız kitlesi ve trigliserid seviyeleri ile negatif ilişkili bulundu. HPA aks anormallikleri için incelendiğinde adiponektin düzeyleri ile deksametazon sonrası kortizol düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulundu.

Subklinik Cushing sendromu tanısı konulan adrenal insidentalomalı hastalarda meydana gelen adiponektin düzeyindeki düşüklük metabolik parametrelerden bağımsız olarak glukokortikoid fazlalığından ileri gelebilir.

Subklinik Cushing sendromu olan hastalarda serum adiponektin düzeyi, artmış kardiyovasküler riskin belirlenmesinde ve tedavi yönetiminin seçiminde iyi bir belirleyici gibi görünmemektedir.

Anahtar sözcükler: adiponektin, subklinik Cushing sendromu, deksametazon supresyon testi, insulin.

SUMMARY

In this study we compared plasma adiponectin levels between patients with nonfunctional adrenal incidentaloma and subclinical Cushing's syndrome. Our aims were: 1- to determine whether there was any difference of plasma adiponectin levels in subclinical Cushing's syndrome patients who had increased cardiovascular risk factors, 2-to determine whether there was any relation between plasma adiponectin levels and cardiovascular risk factors in subclinical Cushing's syndrome patients, 3- to investigate the importance of adiponectin levels in subclinical Cushing's syndrome patients whose diagnostic and treatment management criteria have not fully defined yet.

The patients referred from other clinics to Baskent University Hospital Endocrinology department due to adrenal incidentaloma were taken to study. All patients detailed physical examination were done and medical history were taken. Functional evaluation of adrenal incidentalomas for aldosteronoma and pheochromocytoma were done. Moreover, at 08:00 am blood was taken for measurement of basal cortisol, ACTH level, fasting blood glucose, insulin and lipid profiles. Dexamethasone suppression test with 1 mg was done to all patients first, later on 3 mg dexamethasone suppression test was done to accepted patients.

After laboratory evaluation, in patients group that was defined as subclinical Cushing's syndrome, the fasting blood insulin and HOMA-IR levels were high and adiponectin levels were distinctively low ($p < 0,05$). Although in patients with subclinical Cushing's syndrome relation between adiponectin levels and cardiovascular risk factors was not found, adiponectin levels were positively related with body fat percentage and HDL-cholesterol, negatively related with waist/hip ratio, body free fat mass and triglycerid levels in group of nonfunctional adrenal incidentaloma. When investigated for HPA axis abnormalities, significant relation between adiponectin levels and cortisol levels after dexamethasone suppression were found.

In subclinical Cushing's syndrome patients with adrenal incidentaloma, the low adiponectin levels may be due to glucocorticoid excess independent of metabolic parameters. Plasma adiponectin levels in subclinical Cushing's syndrome patients were no seem to be good marker for determination of cardiovascular risks and treatment management.

Key wods: adiponectin, subclinical Cushing syndrome, dexamethasone suppression test, insulin.

İÇİNDEKİLER

Dizim	SayfaNo
Özet ve Anahtar sözcükler	i-ii
Abstract and key words	iii-iv
İçindekiler	v
Kısaltmalar	vi
Şekil ve tablolar dizini	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Prevelans	2
2.2 Patoloji	3
2.3 Adrenal İnsidentalomaların Değerlendirmesi	5
2.3.1 Hormonal Değerlendirme	8
2.4 Malignite Değerlendirmesi	12
2.4.1 Adrenal Kitle Boyutu	12
2.4.2 Görüntüleme Yöntemleri	12
2.4.3 Diğer Görüntüleme Yöntemleri	13
2.4.4 İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	13
2.5 Subklinik Cushing Sendromu-Metabolik Riskler	13
2.6 Tedavi Statejisi	15
2.7 Adiponektin	16
2.7.1 Adiponektin ve İnsulin Sensitivitesi	17
2.7.2 Adiponektin ve Glukokortikoid İlişkisi	20
3. BİREYLER VE YÖNTEMLER	21
3.1 Fizik Muayene ve Antropometrik Ölçümler	21
3.2 Biyokimyasal Değerlendirme	22
3.3 Radyolojik Değerlendirme	24
3.4 İstatistik	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR	36
7. KAYNAKLAR	37

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ACE; Anjiotensin Konvertan Enzim

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

ALD: Aldosteron

apM1: Adipose Most Abundant Gene Transcript 1

By.: Bilgi yok

Byt.: Boyut

BT: Bilgisayarlı Tomografi

Ca.: Kanser

CRH: Kortikotropik hormon

DDDS: Düşük doz deksametazon supresyon

DHEAS: Dehidroksiepiandrosteneidon sulfat

Feo.: Feokromositoma

¹⁸F-FDG PET: ¹⁸F-fluorodeoksiglukoz pozitron-emisyon tomografisi

HPA: Hipotalamik-hipofizer- adrenal

HPLC: High Performans Liquid Chromatography

IGT: impaired glucose tolerance

Kars.: Karsinom

MAO: Monoamin Oksidaz

MR: Manyetik Rezonans

MTO: ¹¹C-metomidate

PRA: Plazma Renin Aktivitesi

Ref.: Referans

RIA: Radioimmünoassay

Tm.: Tümör

US: Ultrason

VMA: Vanilmandelik asid

ŞEKİL VE TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo.1: Adrenal insidentaloma sebep ve prevalansı	3
Tablo.2: Adrenal insidentalomalarda hiperfonksiyon veya malign hastalık düşündüren semptom ve bulgular	6
Tablo.3: Adrenal insidentaloması olan hastaların laboratuvar değerlendirmesi	7
Tablo.4: Hastaların demografik özellikleri	25
Tablo.5: Grupların tip 2 diabetes mellitus ve hipertansiyon yönünden karşılaştırılması	26
Tablo.6: Hastaların adiponektin, açlık kan şekeri, insulin ve HOMAIR yönünden karşılaştırılması	27
Şekil No	
Şekil.1: Adrenal insidentaloma etyolojisinin dağılımı	4
Şekil.2: Adiponektin hipotezi	18
Şekil.3: Adiponektin reseptör sinyal yolağı	19
Şekil.4: HOMAIR formülü	22
Şekil.5: Grupların adiponektin, ACTH, bazal kortizol ve gece kortizol ortalamaları	28
Şekil 6: Grupların yirmidört saatlik idrarda kortizol değerlerinin karşılaştırılması	29

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Adrenal bezle ilişkili olmayan hastalıkların incelenmesi sırasında ortaya çıkan adrenokortikal kitlelere adrenal insidentaloma denir (1). Yaşla birlikte adrenal insidentaloma saptanma insidansı arttığı ve radyolojik tetkiklerin farklı nedenlerle kullanımı yaygınlaştığı için bu konuya olan ilgi gittikçe artmaktadır.

Adrenokortikal adenomların %5-20' si hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) geri-dönüm mekanizmaları ile tam olarak kontrol edilemeyerek kortizol salgılamaktadır (1). Bu heterojen duruma subklinik Cushing sendromu denilmektedir. Subklinik Cushing sendromlu hastalarda hipertansiyon, obesite ve tip 2 diabetes mellitus ve sonuçta kardiyovasküler risk artışı bildirilmiştir (2).

Adrenal insidentaloması olan hastalarda subklinik Cushing sendromu tanısı için NIH (National Institute of Health) tarafından, Cushing sendromu semptom ve bulguları olmayan hastalarda deksametazonla supresyon olmaması yanında yanlış pozitifliği azaltmak için HPA aks bozukluğunun bir testle daha doğrulanması gerektiği belirtilmiştir (3).

Adiponektin adipoz dokuda sentezlenen bir proteindir. Plazma adiponektin düzeyi obesite, tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon ve lipodistrofi gibi insulin direnci ile ilişkili klinik durumlarda azalmaktadır (4). Aynı klinik tabloya neden olan Cushing sendromlu hastalarda da plazma adiponektin düzeyi obez olmayan kontrollere göre düşük ve HOMA indeksi ile ters ilişkili saptanmıştır (5).

Bizim bu çalışmadaki amacımız; glukokortikoid fazlalığı ile seyreden subklinik Cushing sendromunda serum adiponektin düzeyilerindeki değişimleri belirlemektir. Saptanan bu değişikliklerin kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisinin belirlenmesi ile subklinik Cushing sendromlu hastalarda konservatif izlem veya adrenalectomi seçeneklerinin daha erken dönemde değerlendirilebilmesine olanak sağlayacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

Adrenal hastalıklarla ilişkili olmayan semptomlar nedeniyle yapılan bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR), ve ultrason (US), gibi görüntüleme yöntemleri ile tesadüfen tespit edilen adrenal tümörlere adrenal insidentaloma denir. Abdominal görüntüleme teknik ve teknolojisindeki gelişme ve bu yöntemlerin tanısal amaçla sık istenmesi adrenal insidentaloma tanısında artışa neden olmaktadır (6).

Adrenal kitleler, insandaki en sık tümördür. Adrenal insidentalomaların büyük bir kısmı klinik olarak fonksiyonel olmayan benign adrenal kortikal adenomlardır (7). Yeni çalışmalar, bu benign tümörlerin bir kısmının da subklinik fonksiyonel olabileceğini göstermiştir (8-11). Bu nedenle, benign görünse bile detaylı laboratuvar inceleme gereklidir.

2.1 Prevelans

Prevelansı orta yaşlarda %3 civarında iken, ileri yaşlarda %10'lara yaklaşmaktadır (7). Sonuç olarak, toplumların yaş ortalamasının gittikçe artması adrenal kitleleri günümüz tıbbının önemli sağlık problemlerinden biri haline getirmiştir. Adrenal kitle prevelansı, çalışmaya alma kriterlerindeki farklılık nedeniyle değişmektedir. Toplam 87.065 otopsinin değerlendirildiği 25 çalışma sonucunda genel adrenal adenom sıklığı %5,9 olarak bulunmuştur (farklı otopsilerde %1,1 ile %32 arasında değişmektedir) (7, 12). Yapılan çalışmalar BT ve MR'ın adrenal insidentalomaları saptamada US' a göre daha duyarlı olduğunu göstermiştir. Büyük hasta gruplarının dahil edildiği BT çalışmalarında adrenal insidentaloma prevelansı %0,6-1,9 arasında değişmektedir (13-16). Mayo Klinik' ten yapılan bir çalışmada da hormonal olmayan şikayetler nedeniyle görüntülenen kanser olmayan hastalarda prevelans %0,42 bulunurken, daha önce kanser tanısı olanlarda %4,4'e kadar çıkmaktadır (17).

2.2 Patoloji

Adrenal insidentalomalar tek bir patolojik nedene bağılı değildir. Günümüzde 50' e yakın adrenal insidentaloma sebep ve prevalansını inceleyen çalışma mevcuttur. Adrenal insidentaloma sebep ve prevalansını en az 20 hastada değerlendiren çalışmaların sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir (9, 11, 17-47)

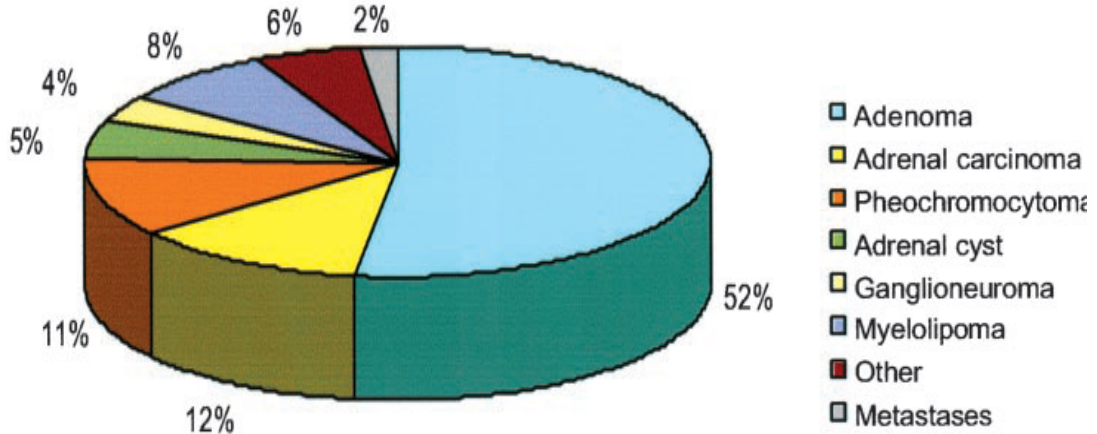
Tablo.1: Adrenal insidentaloma sebep ve prevalansı (Ca: adrenal bez dışı karsinom varlığını, karsinom yüzdesi ise primer adrenal karsinom varlığını tanımlamaktadır)

Yazar (Ref.)	Ülke	Sayı	Ca.	yaş	Tm byt. (cm).	%adenom	%feo.	%kars.
Pagani (18)	USA	37	•	by	by	0	6	6
Bernardino (19)	USA	53	•	by	(1,5-9)	By	0	0
Hussain (20)	USA	33	•	by	3,6	21	0	0
Francis (21)	USA	28	•	(54-75)	(1,2-10)	57	0	0
Virkkala (22)	Finlandiya	20		59	2,3	70	0	0
Caplan (23)	USA	23		56	By	54	0	6
Chauis (24)	Fransa	34		58	4,0	50	3	6
Herrera (17)	USA	342		61±13	%94 <5,0	96	1,5	1
Aso (25)	Japonya	210	•	53	4,7	33	23	4
Gillams (26)	US	22	•	66	2,6	23	0	0
Jockenhovel (27)	Almanya	36	By	56	3,1	78	0	0
Kobayashi (28)	Japonya	23	By	57	2,5±1,1	55	0	0
Nakajo (29)	Japonya	33		By	By	3	6	9
Burt (30)	USA	27	•	58	2,2	81	0	0
Boland (31)	USA	20	•	65	2,8	By	0	0
Flecchia (32)	İtalya	32	•	57	3,7	69	0	6
Ambrosi (33)	İtalya	32		67	2-6,3	57	0	14
Bencsik (34)	Macaristan	63		(27-85)	(2-21)	22	0	1,5

Yazar (Ref.)	Ülke	Sayı	Ca.	yaş	Tm byt. (cm).	%adenom	%feo.	%kars.
Terzolo (35)	İtalya	45		58	3,7	18	4	7
Aydintug (36)	Türkiye	20	By	50	3,7	85	0	10
Seppel (37)	Almanya	85		54±13	3,6±2,5	62	1	2
Bastounis (38)	Yunanistan	86		61	4,1	67	7	3
Bondanelli (39)	İtalya	38	•	58±2,3	(2-12)	33	13	7
Mantero (9)	İtalya	1004		56±12,9	3,0	82	4	5
Kasperlik-Zeluska (40)	Polonya	208	By	52	(0,8-21)	82	6	9
Barzon (41)	İtalya	202		55	3,6	21	5	11
Barry (42)	USA	231	By	64	2,0	97	0	0
Xiao (43)	Çin	78	•	39	By	12	22	12
Tütüncü (44)	Türkiye	33		51	5,2±4,0	21	18	6
Fontana (45)	İtalya	208		55±14	(0,5-25)	51	9	13
(Rossi (11)	İtalya	65	•	54	(1-6,5)	77	8	3
Luton (46)	Fransa	88		53±14	5,0±3,0	41	11	2
Bülow (47)	İsveç	318	By	64	3,0	44	17	12

(By: Bilgi yok, Tm byt: Tümör boyutu, feo: feokromositoma, kars: karsinom, Ca: Kanser)

Tüm çalışmaların sonucunda adrenal insidentaloma etyolojisinin dağılımı Şekil 1'de gösterildiği gibidir.



Şekil.1: Adrenal insidentaloma etyolojisinin dağılımı

Cerrahi olarak çıkarılan adrenal insidentalomaların büyük bir kısmı fonksiyonel olmayan kortikal adenomlardır (14, 48, 49). Diğer çıkarılan benign kitleler; nodüler hiperplazi, adrenal kist, miyelolipom, ganglionörom, hematom, hamartom, hemanjiom, liyomiyom, nörofibrom, teratom yanında, fungal enfeksiyonlar, tüberküloz, ekinokokozis ve nokardiozis gibi enfeksiyonlardır. Cerrahi olarak çıkarılan insidentalomalarda mortalitesi yüksek kitlelerin başında feokromositoma ve primer karsinom gelir (23, 50-53). Hormon ürettiği için çıkarılan adrenal kitle patolojisinde en sık feokromositomadır (25, 54, 55).

2.3 Adrenal İnsidentalomaların Değerlendirmesi

Adrenal insidentaloması olan hastalara optimal tanısal yaklaşım tam ortaya konulamamıştır (12, 56, 57). Detaylı anamnez ve fizik muayene ile başlamak gereklidir. Adrenal hiperfonksiyon veya malign hastalık düşündürecek bulgular, semptomlar ve hormonal testler Tablo.2 ve Tablo.3'de verilmiştir (58) .

Tablo 2. Adrenal insidentalomalarda hiperfonksiyon veya malign hastalık düşündüreren semptom ve bulgular

Hastalık	Semptomlar	Bulgular
Cushing sendromu	Eğer hastalık sublinik ise asemptomatik olabilir; semptomlar Santral obesite, ay dede yüz ve pletora, supraklaviküler ve dorsoservikal yağ yastıkçığı, kolay çürük olması, ince deri, yavaş yara iyileşmesi, mor stria, poksimal kas güçsüzlüğü, duygusal ve bilissel değişiklikler, fungal enfeksiyonlar, değişmiş üreme fonksiyonları, akne ve hirsutizm	Hipertansiyon, osteopeni, osteoporoz, açlık hiperglisemisi, diabetes mellitus, hipokalemi, hiperlipidemi, ve rölatif lenfopeni ile birlikte lökositoz
Feokromositoma	Asemptomatik olabilir, fakat daha çok ataklar şeklinde gelen çarpıntı, solukluk, titreme, baş ağrısı ve diaforezdir; ataklar spontan olabileceği gibi anksiyete, ilaç kullanımı (metoklopromid, anestetik ajanlar gibi), karın içi basıncı artıran manevralar (pozisyon değişikliği, tırmanma, defekasyon, egzersiz, kolonoskopi, hamilelik, ve travma gibi) da tetiklenebilir	Hipertansiyon (paroksizmal veya sürekli), ortostatik hipotansiyon, solukluk, evere 1-4 retinopati, titreme ve ateş
Primer aldosteronizm	Hipokalemi varsa noktüri, poliüri, kas krampı, ve çarpıntı olabilir	Hafif veya ciddi hipertansiyon, olası hipokalemi ve hafif hipernatremi
Adrenokortikal karsinom	Kitle etkisi (karın ağrısı gibi) ve kortizol (Cushing sendromu), androjen (hirsutizm, akne, amonere veya oligomenore, yağlı cilt, artmış lipido), östrojen (jinekomasti), veya aldosteron (hipokalemi ilişkili semptomlar) hipersekresyonu ile ilişkili semptomlar	Hipertansiyon, osteopeni, osteoporoz, açlık hiperglisemisi, diabetes mellitus, hipokalemi, hiperlipidemi, ve rölatif lenfopeni ile birlikte lökositoz
Metastatik Ca	Adrenal dışı kanser öyküsü	Kansere spesifik bulgular

Tablo 3. Adrenal insidentaloması olan hastaların laboratuvar değerlendirmesi

Tanı	Tarama Testi	Yanlış Pozitif Sonuç Nedenleri	Doğrulama Testleri
Subklinik Cushing sendromu	1 mg ile gecelik deksametazon supresyon testi; bazı klinisyenler yanlış pozitifliği azaltmak için daha yüksek doz (3 mg) kullanır	Deksametazonun karaciğer metabolizmasını hızlandıran ilaçlar (örn. atikonvülzanlar); deksametazon kullanımına riayet etmeme	Serum kortikotropin, 24 saatlik idrar kortizol atılımı, gece tükürük kortizol ölçümü, ve 2 günlük yüksek deksametazon testi
Feokromositoma	24 saatlik idrarda metanefrin ve katekolamin ölçümü; görüntüleme fenotipi	Endojen katekolamin üretimini artıran herhangi bir durum (hospitalizasyon gerektiren hastalık gibi) veya ilaç kullanımı (örn. trisiklik antidepresan)	I-123 metaiodobenzil-guanidine sintigrafisi, MR,ve cerrahi
Primer aldosteronizm	Hastalar spironolakton, eplerenon, veya yüksek doz amiloride dışında herhangi bir anti-hipertansif tedavi alırken sabah plazma aldosteron ve renin aktivite ölçümü; plazma aldosteron/renin aktivite oranı ≥ 20 ve plazma aldosteron konsantrasyonu ≥ 15 ng/dl pozitifdir (fakat pozitif sonuçlar için eşik değer laboratuvar bağımlıdır)	Kullanılan yöntem ve biyolojik değişkenlik	Salin infüzyon testi veya 24 saatlik idrarda aldosteron atılım testi Adrenal venöz örnekleme

2.3.1 Hormonal Değerlendirme

A) Kortizol salgılayan kitleler

Sessiz adrenal insidentalomalarda hiperkortizolizm prevalansı farklı çalışmalarda değişik çalışma protokollerine ve tanısal kriterlere göre %5 ile 20 arasında değişmektedir (11, 37, 48, 59-64). Bu hastaların büyük çoğunluğunda, aşıkar hiperkortizolizmin klinik bulguları olmadan sadece HPA aks anormalliği olduğundan, subklinik Cushing sendrom terimi yaygın olarak kullanılmaktadır. Subklinik Cushing sendrom ile preklinik Cushing sendrom arasında farklılık vardır. Preklinik Cushing sendromu, Cushing sendrom gelişiminin erken evresini tanımlamaktadır (65). Bu ayırım uzun dönem izlem sonrası sadece retrospektif olarak yapılabilir. Ayrıca, subklinik hiperkortizolizmin aşıkar kortizol fazlalığı durumunun preklinik evresi olması mümkün değildir, çünkü adrenal adenom nedeniyle oluşan Cushing sendromu ile klinik olarak sessiz adrenal kitlelerde bozulmuş HPA aks prevalansı (1,4/1.000.000 ve 2,8/10.000 sırasıyla) oldukça farklıdır (65).

Endojen hiperkortizolizm değerlendirmesinde testlerin seğimi ve yorumu tartışmalıdır. Yirmidört saatlik idrarda serbest kortizol ölçümü endojen hiperkortizolizm tanısında temel taşlardan biridir (66). Fakat 24 saat boyunca salgılanan kortizol en fazla 04:00 ile 16:00 saatleri arasında olur, bu nedenle gece yarısı kortizol salgısındaki hafif artışlar tespit edilemeyebilir. Ayrıca, mutlaka idrarın doğru toplanması gereklidir, bu da idrar kreatinin ölçümü ile kontrol edilmelidir. Serbest idrar kortizol ölçümünün özgüllüğü %100 iken hassasiyeti %45 ile %71 arasında değişmektedir. Psödo-Cushing durumunda da idrar serbest kortizolü yalancı pozitif olabilir (67-71). Bu nedenle, idrar serbest kortizolü Cushing sendrom tanısını doğrulamak için kullanılabilmesine rağmen, başlangıç tarama testi olarak sensitivite ve spesifitesi optimal değildir (72)

Diğer bir biyokimyasal bozuklukta geceyarısı kortizol sekresyonunda azalma olmamasıdır. Geceyarısı uyanırken bakılan serum kortizolünün 7,5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'den yüksek olması Cushing sendrom göstergesi olarak kabul edilmekle beraber, eşik değer 1,8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ' e düşürüldüğünde sensitivite artmakta fakat spesifite düşmektedir (70, 73). Buradaki diğer bir problemde gece yarısı stressiz

ortamda kan alma ile ilgili lojistik problemdir. Bunun çözümünde serum kortizolü yerine gece tükürük kortizol ölçümüdür (69, 71, 74-76). Bu testin bir sakıncası spesifitesidir. Yatmadan önce hastanın yapmış olduğu diş fırçalama, yemek yeme gibi aktiviteler test sonucunu değiştirebilmektedir.

Adrenal insidentalomalarda, düşük doz deksametazon supresyon (DDDS) testi tarama testi olarak kullanılmaktadır. Kortikotrof adenomların farklı biyolojik davranışlarından dolayı ne gecelik, nede iki günlük DDDS testi ile serum kortizolü için standart eşik değeri kullanarak Cushing sendromunu güvenilir bir biçimde ekarte edemeyiz (77, 78). Bu alanda uzman görüşü, standart sağlamak için, adrenal insidentalomalarda tüm hastalara 1 mg ile gecelik DDDS testi yapılması (1), ve klinik glukokortikoid fazlalığını tespit edebilmek için serum kortizol eşik değerinin 5,0 µg/dl (<138 nmol/litre)' den düşük olması şeklindedir (3). Fakat aynı konsensus bildirisinde bazı uzmanlar subklinik Cushing sendromu için eşik değerinin 1,8 µg/dl (<50 nmol/litre)' e indirilmesini önermiştir. Eşik değerin düşürülmesi hassasiyeti %95' lere çıkarırken, özgüllüğü büyük oranda düşürmektedir. Yanlış-pozitif sonuçlar, deksametazon metabolizmasını hızlandıran veya kortikosteroid-bağlayıcı globulini artıran ilaç kullanan hastalarda veya endojen depresyonu olan hastalarda olabilir (79). Yanlış-pozitifliği azaltmak için bazı otörler 3 mg deksametazon ile supresyonu ve eşik değer olarak da 3 µg/dl' i almayı tercih etmektedir (80).

Cushing sendrom ayırıcı tanısında ilk test plazma adrenokortikotrofik hormon (ACTH) ölçümüdür. ACTH-bağımlı hiperkortizolizmi ACTH-bağımsız olandan ayırmak için kullanılmalıdır. Yanlış düşük değerleri engellemek için EDTA'lı tüpe kan alınmalı, laboratuara buz içinde gönderilmeli, hızlıca santrifüje edilip plazma ayrılmalıdır. Biyokimyasal olarak hiperkortizolizm tespit edilen hastalarda gece immünoradyometrik assay (IRMA) ile ACTH düzeyinin 4,5 pg/mL' den düşük olması ACTH-bağımsız Cushing sendromu düşündürür (81, 82). Fakat, tek bir plazma ACTH düzeyinin alt referans sınıra yakın olması adrenal Cushing sendromunu ekarte etmez (83). Bu nedenle, plazma ACTH düzeyi alt sınırdaki hastalara ACTH bağımlı ve bağımsız Cushing sendromunu ayırt etmek için periferik kortikotrofik hormon (CRH) testi yapılmalıdır (84).

Dehidroksiepiandrosteneidon sulfat (DHEAS) düzeyi düşüklüğü adrenal insidentaloması olan hastalarda en sık rastlanılan hormonal bulgudur (33, 60, 85). Otonom kortizol üretimi nedeniyle ACTH sekresyon baskılanmasının yansımasıdır (60). Günümüzde, DHEAS'ın güvenilir test olduğuna dair bilgiler çelişkilidir. Ayrıca, yaşla birlikte DHEAS sekresyonu fizyolojik olarak azalmaktadır (60, 85).

Adrenal insidentalomalı hastalarda subklinik Cushing sendrom tanısı için kortizol baskılanmaması yanında bir tane daha HPA aks anormalliği gereklidir. Bunlar; 1) düşük bazal ACTH düzeyi, 2) bozulmuş kortizol sirkadyan ritmi, 3) CRH' a ACTH cevabı olmaması, 4) artmış 24 saatlik idrar serbest kortizolü, 5) azalmış DHEAS düzeyi (52, 39).

Maalesef, subklinik Cushing sendromu yeteri kadar karakterize edilememiştir ve bu sendromun doğal gidişatı bilinmemektedir. Bu hastaların aşikar Cushing sendromu' nun klasik uzun dönem komplikasyonlarına maruz kalıp kalmayacakları tam belli değildir (10).

B) Mineralokortikoid sekrete eden kitleler.

Adrenal insidentalomalarda aldosteronoma prevalansı yaklaşık %1,6-3,8' dir (9, 15, 25, 41). Aldosteronun fazla üretilmesi artmış kardiyovasküler hastalık ve diğer hastalıklarla ilişkilidir ve bu hastalarda aldosteron düzeylerinin normale getirilmesi veya mineralokortikoid reseptörlerinin bloke edilmesi gereklidir (86). Spontan hipokalemi ($\leq 3,5$ mmol/l) primer hiperaldosteronizm tanısı için yeterli değildir, çünkü normokalemik primer aldosteronizm eskiden düşünüldüğünden %7-38 daha fazla sıklıkta görülmektedir (87, 88). Bu nedenle adrenal kitlesi olan tüm hipertansif hastaların primer aldosteronizm yönünden taranması önerilmektedir. En mantıklı tarama testi sabah plazma aldosteron konsantrasyonunun (ALD) plazma renin aktivitesine (PRA) oranıdır (Tablo 3) (89,90). Eğer bu oran yüksekse, primer aldosteronizm tanısı, ek mineralokortikoid sekretuar otonomi ölçümleriyle doğrulanmalıdır (Tablo 3) (86).

Düşük renin düzeyi, aldosteron konsantrasyonu normal sınırdaki bile olsa yüksek orana neden olur, bu durumda ALD/PRA oranının kullanımı önerilmemektedir. Böbrek yetmezliği, PRA' ni düşürerek yanlış pozitif sonuca

neden olabilecek beta-bloker ve antisempatik ajan kullanımı gibi durumlara özel dikkat edilmelidir. Kalsiyum kanal blokerleri primer hiperaldosteronizmlı hastalarda PRA' ni arttırabilir ve ALD deęerlerini normale dūřurebilir.

Kaptopril testi (25 mg oral kaptopril), tuz yūkleme testi, veya fludrokortizon supresyon testi gibi ek testler primer aldosteronizm tanısını doğrulamak için kullanılırlar. Primer hiperaldosteronizm tanısı konulduktan sonra, mineralokortikoid sekrete eden adrenal kitlenin lateralizasyonunu doğrulamada; adrenal ven örnekleme veya ¹³¹I-iodokolesterol sintigrafisi faydalı olabilir.

C) Feokromositoma

Adrenal insidentalomaların yaklaşık %5'i feokromositomadır (12). Bir çalışmada, 33 adrenal feokromositomanın 19'u (%58) başlangıçta insidental adrenal kitle olarak tespit edilmiştir. Bu adrenal insidentaloma tanısı alan 19 feokromositoma hastasının sadece 10'unda hipertansiyon tanısı mevcuttur (91). Fakat, klinik olarak sessiz feokromositomalar bile lūmcūl olabilir (54).

Adrenal kitle grūntū özellikleri, feokromositoma olup olmadıęının belirlenmesinde yardımcı olabilir (12). Feokromositomalar genelde kontrassız BT' de karacięerle benzer yoęunlukta yuvarlak veya oval kitlelerdir. Būyūk kitleler, kanama veya nekroz nedeniyle kistik yapı gösterebilir. Vakaların %10'unda kalsifikasyon vardır. Kanlanmasının fazla olması nedeniyle, genellikle ilk 10 dakikada verilen kontrastın %50' sinden azını kaybederler. MR' da T2 yoęunluklu grūntūlerde, karacięere göre belirgin hiperintensite saptanır (92, 93,94-96). Fakat tūm feokromositomalarda grūntūlemelerde bu fenotipik özellikler olmadıęı için biyokimyasal deęerlendirme gereklidir. Feokromositoma için biyokimyasal testlerin özelliklerini belirten çalıřmalar hem semptomatik hem de asemptomatik hastaları kapsamaktadır. Adrenal insidentaloması olan tūm hastalara 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrin ve katekolamin lūmū önerilmektedir;. Artmıř fraksiyone metanefrin, katekolamin, veya her ikisinin beraber tespitinin feokromositoma için yūksek hassasiyet ve zgūllūęū vardır (her ikisi içinde Mayo Klinik serilerinde %91-98 arasındadır) (86, 97, 98).

Grūntūleme yöntemlerine göre subklinik feokromositoma řūphesi yūksek olanlarda 24 saatlik idrar sonuçları normal ise, fraksiyone plazma serbest metanefrin lūmū yararlı olabilir (99). Artmıř fraksiyone plazma metanefrin

düzeyinin feokromositoma için hassasiyeti (%96-100 arası) yüksek olmasına rağmen, testin özgüllüğü düşüktür (tüm yaş gruplarında %85-89, ve 60 yaş üstünde %77) (97, 99). Bu nedenle feokromositoma şüphesi yüksek olan vakalarda, plazma metanefrin seviyelerinin düşük çıkması feokromositoma tanısını ekarte ettirir ve gereksiz cerrahi önlenir.

D) Seks-hormonu salgılayan kitleler

Androjen veya diğer seks hormon salgılayan kitleler daha çok adrenokortikal karsinomda görülür. Eğer ilk tanıda klinik olarak belli değilse, virilizasyon veya feminizasyon belirtileri zamanla ortaya çıkar. Benign adenomlar ender olarak seks hormonu salgıladığından, adrenal kitlesi olan hastalarda rutin testosteron ve estradiol bakılması önerilmez (100).

2.4 Malignite Değerlendirmesi

Adrenal kitle rastlantısal olarak saptandığında en önemli konu malign olup olmadığıdır. İki bin beş tane adrenal insidentaloma saptanan hastanın %4,7'inde adrenokortikal karsinom ve %2,5'inde de metastatik kanser saptanmıştır (12).

2.4.1 Adrenal Kitle Boyutu

İnsidentaloması olan 887 hastayı kapsayan çalışmada, kitle 4 cm' den büyük ise %90 hassasiyet ile adrenokortikal karsinomu göstermiştir, fakat düşük özgüllüğü vardır; 4 cm' den büyük kitlelerin sadece %24'ü malign bulunmuştur (101). Adrenokortikal karsinom boyutu teşhis anında küçükse önemlidir, çünkü tümör evresi düşük oldukça prognoz daha iyi olacaktır (102). Birçok otör 6 cm ve üstündeki adrenal kitlelere rezeksiyon önermekle beraber (1), cerrahi karar alırken görüntüleme özellikleri, hastanın yaşı ve eşlik eden durumlarda dikkate alınmalıdır.

2.4.2 Görüntüleme Yöntemleri

Benign lezyonu malign olandan ayıran BT özellikleri; adrenal kitlenin boyutu yanında sınırlarının düzgün olması, lipid içeriği ve kontrast maddenin hızla kaybolmasıdır. Sitoplazma içerisindeki yağ, kontrast sonrası yoğunluğun düşük olmasına sebep verirken, adenom olmayan lezyonlarda atenuasyon daha fazladır. Fakat adenomların yaklaşık %30'u büyük miktarda lipid içermez ve

hem kontrast sonrası BT ve hemde MR'da adenom olmayanlardan ayıramayabilir (103).

Kontrast madde verildikten 10 dakika sonra kontrast maddenin mutlak kaybolması %50' den fazlaysa, adenom için %100 hassas ve özgül olduğu bildirilmiştir (104). Görüntüler hormonal fonksiyonu bildirmemesine rağmen, altta yatan patolojiyi bildirebilir, ve şüpheli görüntülemesi olan hastalar için cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir.

2.4.3 Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Malign hastalık öyküsü olan hastaların yaklaşık yarısında adrenal insidentalomanın sebebi metastazlardır (105). Adrenale en sık metastaz yapan tümörler akciğer, karaciğer, kolon, meme, özofagus, pankreas, ve mide karsinomudur (106). Adrenal beze metastaz sıklıkla bilateraldir.

¹⁸F-fluorodeoksiglukoz ile pozitron-emisyon tomografisi (¹⁸F-FDG PET) özellikle malign hastalık öyküsü olanlarda, ¹¹C-metomidate (MTO)-PET ise adrenokortikal orijinli olmayan tümörlerin tespitinde yüksek hassasiyete sahip olduğu için seçilmiş hastalarda faydalı olabilir (107, 108). Maliyet nedeniyle ve rutin kullanımını destekleyecek yeterli bilgi olmadığı için, malign hastalık öyküsü olmayan adrenal insidentalomalı hastaların değerlendirmesi için önerilmemektedir.

2.4.4 İnce İğne Aspirasyon Biopsisi

İnce iğne aspirasyon biopsisinin primer rolü adrenal doku ile adrenal dışı dokuyu ayırt etmektir (109). Görüntüleme altında ince iğne aspirasyon biopsisi oldukça güvenilirdir. Fakat feokromositomalar kanama ve hipertansif krizle sonuçlanabilir. Bu nedenle ince iğne aspirasyon biopsisi öncesi mutlaka biyokimyasal testlerle feokromositoma ekarte edilmelidir (110).

2.5 Subklinik Cushing Sendromu-Metabolik Riskler

Subklinik Cushing sendromu, klinik olarak fonksiyonel olmayan adrenal adenomlu hastalarda kortizol sekresyonunun otonom olması ve HPA aks ile kontrol edilemediği durumdur.

Subklinik Cushing sendromu tanımı, iki önemli kritere dayanmaktadır;

Birincisi, hastanın aşikar Cushing fenotipi göstermemesidir (80).

İkincisi, hastada rastlantısal tespit edilen adrenal adenom olmasıdır.

Subklinik hiperkortizolizmin klinik sonuçları çok az bilinmektedir (12, 80, 111, 112). Subklinik Cushing sendromu olan hastalar hafifde olsa kronik kortizol fazlalığına maruz kalmaktadır (113). Bu nedenle, arteryel hipertansiyon, obesite, veya diabetes mellitus gibi aşikar Cushing sendromu' nun uzun dönem klasik komplikasyonlarından bir kısmı gelişebilmektedir (3, 114).

Klinik olarak sessiz görünen adrenal adenomlar ile bu hastalıklar arasındaki ilişki otopsi çalışmalarında incelenmiştir (7). İtalya' da yapılan çok merkezli bir araştırmada adrenal insidentaloması olan 1004 hastada arteryel hipertansiyon, diyabet, ve obesite prevalansı sırasıyla %41, %10 ve %28 gibi yüksek oranlarda bulunmuştur (9). Kesitsel bir çalışmada da, klinik olarak sessiz adrenal adenomlu obez olmayan normoglisemik hastalarda, eşleştirilmiş kontrol grubuna göre daha sık bozulmuş glukoz toleransı ("impaired glucose tolerance" IGT), artmış kan basıncı ve azalmış insulin sensitivitesi saptanmıştır. Gece serum kortizol düzeyi ile insulin sensitivite indeksi arasında da ters ilişki bulunmuştur (10).

Fernandez-Real ve ark. (115) fonksiyonel olmayan adrenal adenomu olan hastalarda bozulmuş glukoz toleransı veya bilinmeyen diyabet mellitus prevalansını belirgin daha yüksek bulmuşken, Garrapa ve ark. analog hasta grubunda IGT ve hiperinsulinemi ile beraber artmış viseral yağ kitlesi de bulunmuştur. Metabolik ve vücut yağ değişikliklerinin derecesi, aşikar Cushing sendromu olan hastalar ile kontroller arasındadır (3). Daha sonra, Tauchmanova ve ark. adrenal insidentaloması olan ve subklinik Cushing sendrom kriterlerine uyan 126 hastanın 28' inde kontrollerle karşılaştırıldığında, artmış kan basıncı, bel-kalça oranı, yüksek trigliserid, total ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol ve fibrinojen düzeyi, artmış HOMA indeksi ve fazla yüksek IGT veya diabetes mellitus prevalansından dolayı kötü kardiyovasküler ve metabolik risk profili saptamıştır. Bu değişikliklerin vasküler sistem üzerine etkisi karotis intima-media kalınlığında belirgin artışla gösterilmiştir (116).

Adrenal insidentaloması olan hastaların klinik fenotipi ile hormonal sonuçları karşılaştırıldığında, gece yüksek kortizol sekresyonu olan hastalarda metabolik sendromun bazı özelliklerinin toplandığı saptanmıştır (117). Bu biyolojik olarak

da makuldür, çünkü yüksek gece geç kortizol düzeyi Cushing sendromunun en erken ve en sensitif göstergesidir. Ayrıca, subklinik hiperkortizolizm, kortizol sekresyonunun kantitatif değişikliğinden daha sık kalitatif değişikliği ile karakterizedir (60).

Klinik olarak sessiz adrenal adenomların sebep verdiği hafif kortizol fazlalığı tam Cushingoid fenotip gelişmesi için yeterli değilsede, insulin direnci ve bunun klinik sonuçlarına neden olabilmektedir. Subklinik hiperkortizolizm, özellikle kardiyovasküler hastalıklar açısından diğer risk faktörleri olanlarda (genetik veya kazanılmış) daha zararlı olabilir ve aterosklerozun ilerlemesinde rol alabilir (113). Metabolik sendromun, kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu bilinmesine rağmen, klinik olarak sessiz adrenal adenomu ve subklinik Cushing sendromu olan hastalarda artmış morbidite ve mortalite kanıtı yoktur. Elde edilen bilgiler adrenal insidentaloması olan birçok hastanın yaşamı boyunca asemptomatik kaldığını çok az bilgi olmasına rağmen bu hastaların büyük çoğunluğunun adrenal kitle nedeniyle değil kardiyovasküler nedenlerden dolayı öldüğünü göstermektedir (42, 80, 118, 119).

2.6 Tedavi Stratejisi

Subklinik hiperkortizolizmi olan hastalarda hiperlipoproteinemi, diabetes mellitus, bozulmuş glukoz toleransı, santral obesite ve hipertansiyon sıklığı artmış olduğundan, klinik olarak sessiz adrenal adenomlara yaklaşım kardiyovasküler korunma açısından önemli bir konudur (113). Fakat, adrenal insidentalomaların uzun dönem komplikasyonları kanıta dayalı değildir. Bu nedenle bu tümörlere yaklaşım tamamen empiriktir.

Subklinik Cushing sendromlu hastaların tanınması tehlikeli olabilecek hastalıkların erken tedavisi için bir imkan olabilmektedir. Minimal invazif cerrahideki yeni gelişmeler adrenalektomiye uygulaması kolay ve özendirici duruma getirmiştir. Fakat, subklinik adrenal adenomu olan hastalarda cerrahi veya cerrahi olmayan yaklaşımın hangisinin daha üstün olduğu konusunda yeterli veri yoktur. Klinik olarak sessiz adrenal adenomlu hastalara tedavi seçeneği olarak ya adrenalektomi ya da dikkatli izlem önerilmektedir (80, 113, 120).

Adrenalektominin biyokimyasal anormallikleri düzelttiği gösterilmiş olmasına rağmen, yaşam kalitesine ve uzun vadede sonuçlara etkisi bilinmemektedir (120). Son dönemlerde bazı çalışmalar adrenalektominin subklinik Cushing sendromlu hastalarda kardiyovasküler risk profilini ortadan kaldırdığını (80,116,121) diğerleride tam tersine, ilaç tedavisinin metabolik sendromun ciddi klinik sonuçlarını tedavi ederek fayda gösterdiğini savunmaktadır (113).

2.7 Adiponektin

Adipoz dokunun, tek görevi enerji depolamak değil, aynı zamanda leptin ve adiponektin gibi adipokinler salgılayarak enerji metabolizmasını ayarlamaktır. Adiponektin, adipoz dokuda yaygın olarak eksprese edilen Adipose Most abundant Gene transcript 1 (apM1) geninin ürünü olan bir proteindir (122). Adiponektin 244 aa' den oluşan yaklaşık 28 kDa ağırlığında kompleman faktör C1q ailesine ait bir proteindir. Adiponektin serumda farklı kompleksler şeklinde bulunur. Bunlar; düşük moleküler ağırlıklı oligomer olarak tarif edilen trimer ve hegzamerlerle, yüksek moleküler ağırlıklı multimerler formlarıdır.

Viseral veya subkutan yağ dokusundan adiponektin sekreyonu farklı değildir (123), fakat sekresyon kontrol mekanizmaları farklıdır (124). Spiegelman ve ark., obezlerde, adipoz dokuda adiponektin mRNA'nın azaldığını bildirmiştir (125). Matsuzawa ve ark. ilk defa ELISA ile obez insanlarda zayıflara göre ve erkeklerde kadınlara göre plazma adiponektin düzeyinin düşük olduğunu göstermişlerdir (126). Prospektif çalışmalar düşük adiponektin düzeylerinin daha yüksek diabetes mellitus insidansı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (127-130). Kardiyovasküler hastalık (131, 132) ve hipertansiyon (133) gibi insulin direnci ile ilişkili diğer durumlarda da plazma adiponektin düzeyleri azalmıştır ve bu azalma diğer inflamasyon belirteçlerinden bağımsızdır (134).

Plazma adiponektin düzeylerinin fizyolojik olarak düzenlenmesi farklı mekanizmalarla gerçekleşmektedir. Sekse bağlı dimorfizm olduğu bilinmektedir. Östrojen veya testosteronunda buna etkisi şu an açık değildir. Diabetes mellitus gelişimine karşı koruyucu etkisi olduğu bilinen, soya proteini, balık yağı ve linoleik asid gibi diyetle ait faktörlerde plazma adiponektin düzeylerini arttırmaktadır (135-137). Karbonhidrattan zengin beslenme ise

plazma adiponektin düzeylerini azaltmaktadır (138). Oksidatif stresin ise adiponektin ekspresyonunu baskıladığı ileri sür÷lmektedir (139).

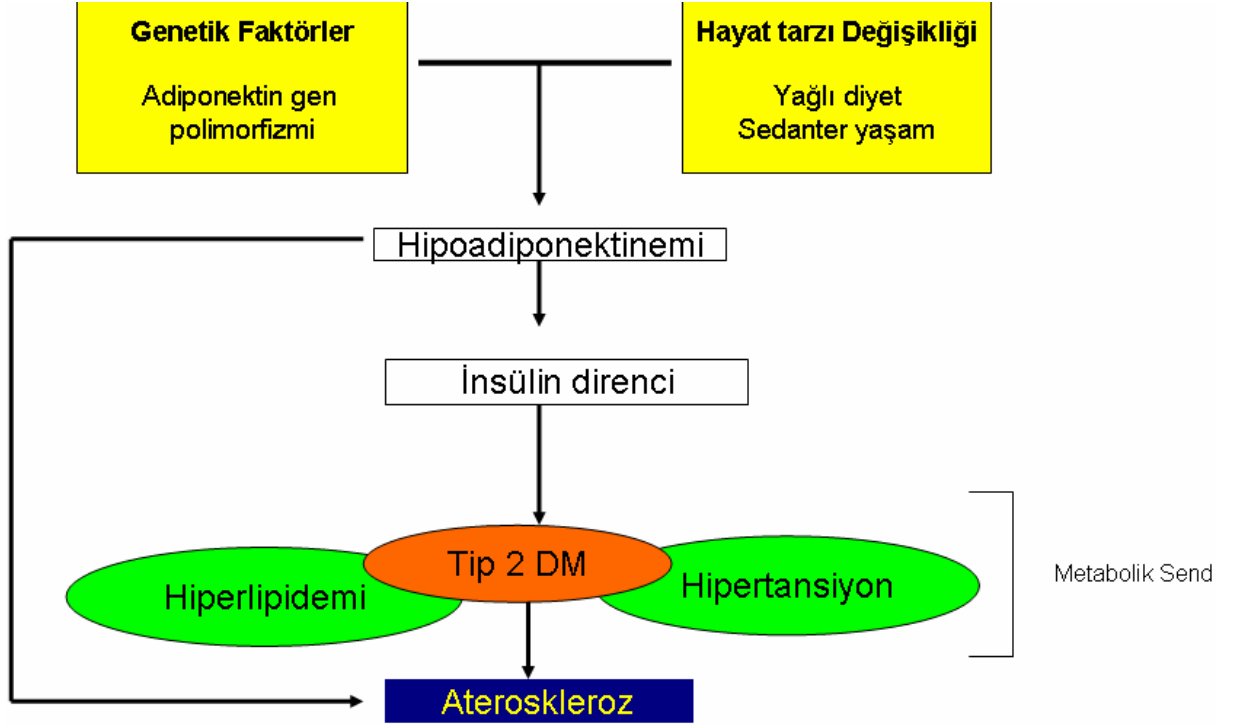
2.7.1. Adiponektin ve insulin sensitivitesi

İkibinbir yılında 3 farklı grup tarafından adiponektinin insulin sensitivitesini arttıran etkisi bulunmuştur (140-142). Adiponektin takviyesi, yüksek yağlı dietin sebep olduğu insulin direncini ve hipertrigliseridemiye geriletmiştir (140). Adiponektindeki akut artış hepatik glukoneogenetik enzim ekspresyonunu ve endojen glukoz üretim hızını azaltarak bazal glukoz düzeylerinde geçici düşme yapmıştır (141). Proteolitik olarak parçalanmış adiponektin ürünü, kasta yağ asid oksidasyonunu arttırarak, plazma glukoz düzeylerini düşürmüş ve farelerde kilo kaybına neden olmuştur (142).

Adiponektinin insulin direnci üzerine olan kronik etkileride incelenmiştir. Farklı yapıdaki adiponektin moleküllerinin farklı mekanizmalarla insulin sensitivitesine etki ettikleri saptanmıştır. Tam-uzunluktaki adiponektin karaciğerde AMP-aktive protein kinazın fosforilasyonunu ve aktivasyonunu uyarırken, globüler adiponektin bunu hem karaciğer hem de kasta yapmaktadır (143). Böylece, adiponektin AMP-kinazı aktive ederek glukoz metabolizmasını ve insulin sensitivitesini direk olarak düzenlemektedir. Buradan çıkarılacak diğer bir sonuçta adiponektinin karaciğer ve kasta 2 farklı reseptörü olduğudur. Lodish ve ark. da adiponektinin globüler kısmının, AMP-kinaz aktivasyonu ve asetil-koenzim A karboksilaz inhibisyonu yaparak kasta yağ oksidasyonunu ve glukoz transportunu arttırdıklarını göstermişlerdir (144).

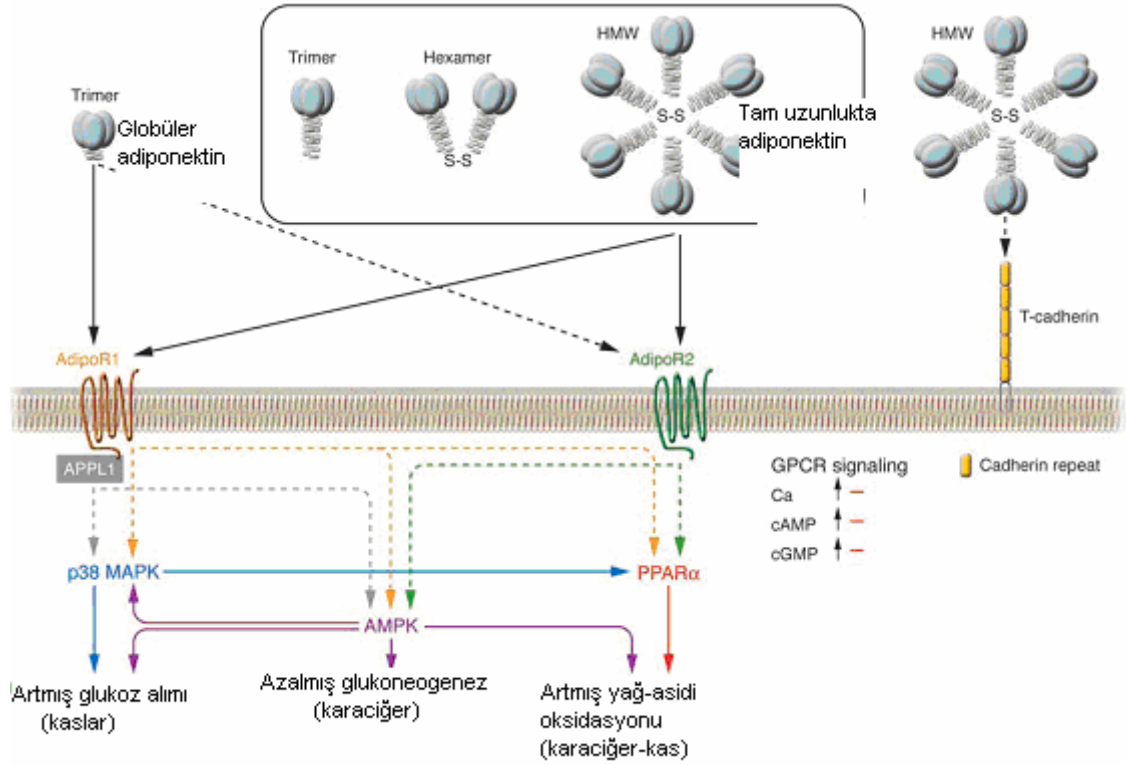
Adiponektin ayrıca yağ-asidi yakarak enerji harcanmasını PPAR α aktivasyonu ile arttırmaktadır, böylece karaciğer ve iskelet kasında trigliserid içeriği azalmakta ve in vivo insulin sensitivitesi artmaktadır (145).

Adiponektin geni 3q27 kromozomu üstünde tip 2 diabetes mellitus ve metabolik sendromla bağlantılı olarak bulunmaktadır (146-148). Adiponektin hipotezi olarak adlandırılan genetik, çevresel faktörlerin etkisiyle insulin direnci oluşması şekil.2'de gösterildiği gibidir.



Şekil.2: Adiponektin hipotezi

Adiponektin reseptör 1 (AdipoR1) yaygın olarak iskelet kasında, adiponektin reseptör 2 (AdipoR2) ise karaciğerde yaygın olarak eksprese olmaktadır (149). AdipoR1 ve AdipoR2 integral membran proteinleridir, G-proteinle eşleşmiş reseptörlerin tersine N-terminal kısmı hücre içinde ve C-terminal kısmı hücre dışındadır (149). Globüler ve tam-uzunluktaki adiponektin, AdipoR1/R2,'e bağlanır ve AMP-kinazı, PPAR α ligand aktivitesini, yağ asid oksidasyonunu, ve glukoz alımını şekil.3'de gösterildiği gibi artırır (150)



Şekil 3: Adiponektin reseptör sinyal yolağı (şekil ref. 150'den alınmıştır)

AdipoR1' in N-terminal sitoplazmik kısmı APPL (plekstrin bulunan adaptör protein kısım, fosfotirozin-bağlayıcı kısım ve lösin fermuar motif) ile etkileşir (151). APPL'nin AdipoR1 ile etkileşimi adiponektinin AdipoR1'in C-terminal kısmına bağlanması ile uyarılır. Bu etkileşim adiponektin sinyalizasyonunda ve adiponektin-aracılı lipid oksidasyonu ve glukoz alımında önemli rol oynar.

Ob/ob insulin direnci olan farelerin kas ve adipoz dokusunda AdipoR1 ve AdipoR2 ekspresyonu ve iskelet kasında AMP-kinaz aktivasyonu azalmıştır (152). Obesite sadece adiponektin düzeylerini değil aynı zamanda AdipoR1/R2 ekspresyonunda azaltmaktadır. Böylece adiponektin sensitivitesi azaltmakta ve insulin direncine yol açmaktadır. Hiperinsulinemi artarak, kısır döngü gelişmektedir (152). Tip 2 diyabetik hastalarda da adiponektin reseptör ekspresyonunun azaldığı tespit edilmiştir (153). Yapılan bir çalışmada AdipoR1 mRNA ekspresyonu, insulin sensitivitesi ve vücut yağından bağımsız olarak birinci faz insulin sekresyonunun bağımsız belirleyicisi olarak saptanmıştır

(154). AdipoR1/R2 pankreas β hücrelerinde de eksprese olduğu için insulin sekresyonunda da rol alabileceği düşünülmektedir (155).

2.7.2. Adiponektin ve glukokortikoid ilişkisi

Adiponektin insulin sensitivitesinin regülasyonunda önemlidir ve obesite ilişkili insulin direncinde majör faktördür. Adiponektin diğer adipokinlerden farklıdır, obesite tip 2 diabetes mellitus lipodistrofi gibi insulin direnci olan bireylerde üretimi ve plazma konsantrasyonu azalır (156).

Adiponektin karaciğerden glukoz üretimini azaltır ve iskelet kasında yağ oksidasyonunu attırır (157). Adiponektin- null mutant farelerde orta derecede insulin direnci ve glukoz intoleransı olduğu gösterilmiştir (158).

İnsanlarda kortizol fazlalığı da abdominal obesite, hipertansiyon, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus ve dislipidemi ile karakterizedir. Fakat glukokortikoidlerle adiponektin arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az çalışma vardır ve çelişkili sonuçlar saptanmıştır. Murin 3T3-L1 adipositlerinde deksametazon, adiponektin gen ekspresyonunu azalmaktadır (159), ve glukokortikoidler, insan viseral adipoz dokusunda adiponektin mRNA ekspresyonunu negatif etkilemektedir (160). Ob/ob farelerde adenalektomi beyaz adipoz dokuda adiponektin ekspresyonunu uyarmaktadır (161). Ayrıca, adiponektin kodlayan genin promotor kısmı, glukokortikoid-reseptör bağlanması için sekans taşımaktadır (162). Fallo ve ark tarafından yapılan çalışmada da glukokortikoidlerin adiponektin gen ekspresyonunu inhibe ettiği gözlenmiştir (5). Ermetici ve ark. yaptığı çalışmada, 20 adrenal insidentalomalı hastada sağlıklı kontrollere göre adiponektin düzeyi daha yüksek bulunmuştur (163). Krsek ve ark. tarafından yapılan araştırmada da adiponektin düzeyi Cushing sendromu olan hastalarla sağlıklı kontroller arasında farklı bulunmamıştır (164).

3. BİREYLER VE YÖNTEMLER

Ağustos 2006-Mart 2007 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları bölümüne adrenal insidentaloma nedeniyle başvuran 40 hasta (24 kadın, 16 erkek) çalışmaya alındı. Hastalar subklinik Cushing sendromu ve fonksiyonel olmayan adrenal insidentaloma şeklinde iki ayrı gruba ayrıldı. Bu tanılar biyokimyasal değerlendirmeye göre konuldu.

Çalışmamız için 2007/KA07-69 sayılı etik kurul onayı, fakültemiz etik kurulu tarafından verildi. Tüm hastalardan yazılı onay formu alındı.

Tüm hastalara ayrıntılı sorgulama formu dolduruldu, ayrıntılı hikayesi alındı ve fizik muayenesi yapıldı. Hastalara özellikle tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kanser, hiperlipidemi öyküsü olup olmadığı soruldu.

Tip 1 diabetes mellitus, kontrolsüz hipertansiyon, kronik karaciğer ve böbrek yetmezliği öyküsü, abdominal kitlesi 4 cm' den büyük olanlar ve insülin sensitivitesini değiştirecek metformin, tiazolidindion türevi olan pioglitazon veya rosiglitazon, telmisartan, glukokortikoid kullanım öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.1 Fizik Muayene ve Antropometrik Ölçümler

Tüm hastalara detaylı fizik muayene yapıldı. Kan basıncı en az 10 dakika dinlendikten sonra oturur pozisyonda her iki koldan uygun civalı sfingmomanometre kullanılarak ölçüldü. Farklı zamanlarda ve en yüksek ölçülen koldan yapılan 3 ölçümün ortalaması alındı. Bel çevresi ölçümü hasta ayakta iken ve hafif ekspiryum durumunda anterior superior iliak spine ile kosta alt sınırı arasındaki en dar noktadan yapıldı. Tüm hastaların boyları ölçüldü. Kilo, vücut kitle indeksleri (VKİ), vücut yağ yüzdeleri, vücut yağ kitlesi ve vücut serbest yağ kitlesi iki ekstremitte biyoelektriksel impedans cihazı (TANITA TBF-300, Tanita Corp., Tokyo, Japonya) ile ölçüldü. Biyoelektriksel impedans ile doğru ölçüm için hastalardan, ölçümden en az 4 saat önce yeme ve içmeden

uzak olmaları, 12 saat önceden egzersiz yapmamaları, testten önce mesanelerini boşaltmaları, 48 saat önceden alkol almamaları ve diüretik kullanmamaları istendi. Triseps, subskapular, suprailiak cilt kalınlığı 1 mm doğrulukla 60 mm kalınlığa kadar ölçülebilen Lange Skinfold Caliper (Beta Technology, Inc. USA) ile ölçüldü.

3.2 Biyokimyasal Değerlendirme

10 saatlik açlık sonrası hastalardan sabah 08:00-09:00 arası glukoz, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, için kan alındı ve kanlar hiç bekletilmeden serum ayrıldıktan sonra enzimatik kolorimetrik (Roche Diagnostic; GmbH Roche Molecular Biochemicals Mannheim Germany) yöntemle ölçüldü. Bozulmuş açlık glukozu (BAG, açlık plazma glukozu ≥ 100 mg/dl) veya tip 2 diabetes mellitus (DM, açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl) olan hastalar disglisemi olarak adlandırıldı. Tip 2 diabetes mellitus olmayan 29 hastanın serumundan Immulite 2000 Analyzer (EURO/DPC, UK) ile insulin ölçümü yapıldı. İnsulin ölçümü yapılan hastaların insulin direnci HOMA-IR aşağıdaki formüle göre hesaplanarak bulundu (Şekil 2).

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık Kan Şekeri (AKŞ, mmol/l)} \times \text{insulin (uIU/ml)} / 22,5$$

Şekil. 4: HOMA-IR formülü

24 saatlik idrarda katekolamin metabolit ölçümlerinin yanlış pozitifliğine engel olmak amacıyla tüm hastaların aldıkları trisiklik antidepressanlar, anksiyolitik ajanlar, asetaminofen, selektif olmayan α -bloker, fenoksibenzamin, β -blokerler, monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri, sempatomimetikler 2 hafta öncesinden kesildi. Hipertansiyonu olanlara bu sürede kullanmaları için dihidropridin türevi kalsiyum kanal blokeri reçetelendi. 2 haftanın sonunda hastalar idrarlarını, içine 20 ml 6N HCl koydukları kaba topladılar. 24 saatlik idrarda VMA, normetanefrin, metanefrin kromatografik HPLC (high performance liquid chromatography) yöntemi ile ölçüldü. Hastaların idrarı doğru toplayıp toplamadıkları idrar kreatinin ölçümü ile kontrol edildi. Toplanan 24 saatlik

idrarda idrar serbest kortizolüde radyoimmünoassay (RIA) ile Immulite 2000 analizatörü (Diagnostic Product Corporation, Los Angeles) kullanılarak ölçüldü. Hafif yüksek gelenlerde toplam 3 defa aralıklı zamanlarda toplanan idrarların ortalaması alındı.

Primer aldosteronizm tanısını ekarte etmek içinde hastalar diüretik kullanıyorsa 6 hafta önceden, β -blokerler, anjiotensin konvertan enzim (ACE) inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri, dihidropridinler 2 hafta önceden kesilerek sabah 2 saat ayakta kaldıktan sonra plazma ALD ve PRA için kan alındı. Hastaların kanları alınmadan önce potasyum düzeyleri kontrol edildi. Eğer potasyum düzeyleri <3 mmol/L ise 3 gün potasyum replasmanı sonrası potasyum düzeyi normale gelince test yapıldı. Plazma ALD ve PRA, RIA ile ölçüldü. Primer aldosteronizm tanısı için ALD/PRA oranı kullanıldı.

Tüm hastalara hiperkortizolizm taraması amacıyla gece saat 23:00'da 1 mg deksametazon verildi ve sabah 08:00'da kortizol için kan alındı. RIA yöntemiyle çalışıldı. Düşük doz deksametazon supresyon (1 mg) testinden yaklaşık 6 ay sonra, kabul eden 29 hastayada gecelik 3mg'la deksametazon supresyonu yapıldı.

Deksametazon supresyon testleri yapılmadan önce sabah 08:00'da aç olarak bazal kortizol, ACTH, DHEAS için kan alındı ve RIA yöntemiyle çalışıldı. Diurnal ritim bakmak için aynı gün gece yarısı uyandırıldıktan 5-10 dakika içinde de kortizol ölçüldü.

Tüm hastaların bazal kortizol ölçüleceği sabah plazma adiponektin düzeyi için kan alındı. Anti-koagulan bulunmayan tüplere alınan 10 cc kan oda ısısında pıhtılaşması için 30 dakika bekletildi. Pıhtılaşan kan daha sonra 2000-3000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Serum 2 adet epandorfa tüpüne ayrıldıktan sonra aynı anda çalışılmak üzere -70°C ' da saklandı. Serumlar Adiponektin/Acrp30 ELISA kiti (Linco Reseach, Missouri, USA) ile her bir serum aynı kitle 2 kez çalışıldı. Assay sensitivitesi 0,5 ng/ml ve inter-assay varyasyon katsayısı $<10\%$ idi.

Sublinik Cushing sendromu seçim kriterlerimiz;

1. Düşük deksametazon supresyon testi (1 mg) sonrası kortizol değerinin $>1,8\mu\text{g/dl}$ olması yanında aşağıdakilerden 1 tanesinin daha olması,

2. Bazal ACTH değerinin <10 pg/ml olması veya,
3. Geceyarısı uyandırıldıktan 10 dakika sonra bakılan kortizol düzeyinin >7,5µg/dl olması veya,
4. 24 saatlik idrarda kortizol düzeyinin >200 µg/gün olması idi (39, 52, 77) .

3.3 Radyolojik Değerlendirme

Tüm adrenal kitleler, adrenal dışı nedenlerle tanısız amaçla çekilen abdominal US, abdominal veya torakal BT sonucu saptanıp poliklinliğimize gönderilmişti. Hastaların hepsine abdominal BT çekildi. Tüm BT'ler Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji bölümünde bu konuda deneyimli aynı uzman radyolog tarafından değerlendirildi. Bilgisayarlı tomografiye göre adrenal adenom tanısı koyma ve çalışmaya alma kriterleri; boyutun 4 cm'den küçük olması, sınırları belirgin ve düzenli olması, kontrast sonrası kontrasttan arınması, homojen ve hipodens içeriğinin olmasıydı.

3.4 İstatistik

İstatistik analizler Statistical Packages for Social Sciences (SPSS) (version 13.0; SPSS, Inc Chicago) programı kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U test kullanıldı. Kategorik veriler karşılaştırılırken Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güvenirlilik aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 40 hastanın, 8 (%20)' inde subklinik Cushing sendromu, 32' sinde fonksiyonel olmayan adrenal insidentaloma saptandı. Her iki grubun demografik bulguları karşılaştırıldığında benzer şekilde olduğu görüldü. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo.4: Hastaların demografik özellikleri
(AD; Anlamlı Değil)

	Subklinik Cushing Sendromu	Fonksiyonel Olmayan Adrenal İnsidentaloma	p değeri
Hasta sayısı (n)	8	32	
Cinsiyet (kadın/erkek)	5/3	19/13	AD
Yaş (yıl)	57,3±2,6	61,2±1,4	AD
Boyut (cm)	2,9±0,4	2,2±0,1	AD
Vücut kitle indeksi (kg/ m ²)	28,3±1,4	29,4±0,7	AD
Yağ yüzdesi (%)	29,1±3,2	34,2±1,5	AD
Yağ kitlesi (kg)	21,8±3,1	26,7±1,7	AD
Yağsız vücut kitlesi (kg)	52,6±3,2	50,3±1,4	AD
Bel (cm)	95,5±4,4	97,2±1,6	AD
Bel / Kalça Oranı	0,90±0,03	0,89±0,01	AD
Suprailiak cilt kalınlığı (mm)	37,2±3,6	39,6±2,3	AD
Triceps cilt Kalınlığı (mm))	30,0±4,6	28,7±2,2	AD
Subskapular cilt Kalınlığı (mm)	27,6±3,6	33,0±1,7	AD

Her iki grubun adrenal adenom boyutunu sırasıyla subklinik Cushing sendromu' nda $2,9 \pm 1,2$ cm; fonksiyonel olmayan adrenal insidentalomalı grupta ise $2,2 \pm 0,9$ cm olarak saptandı. Her iki grup arasında boyut açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,16$).

Hastalar tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon öyküsü bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmadı. Her iki grubun tip 2 diabetes mellitus ve hipertansiyon yönünden karşılaştırılması Tablo 5 'deki gibidir.

Tablo.5: Grupların tip 2 diabetes mellitus ve hipertansiyon yönünden karşılaştırılması

	Subklinik Cushing Sendromu	Fonksiyonel Olmayan Adrenal İnsidentaloma	<i>p değeri</i>
Tip 2 Diabetes Mellitus (n)	3 / 8	7 / 32	AD
Hipertansiyon (n)	5 / 8	21 / 32	AD

Her iki gruptaki hastaların adiponektin, açlık kan şekeri, insulin ve HOMA-IR yönünden değerlendirmesi Tablo.6'da verilmiştir. Subklinik Cushing sendromunda adiponektin düzeyleri $11,8 \pm 7,1$ ng/ml iken, fonksiyonel olmayan adrenal insidentalomalarda $39,3 \pm 40,9$ ng/ml olarak ölçüldü, iki grup arasında adiponektin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklıydı ($p= 0,007$). Hastaların açlık kan şekeri arasında fark yoktu, fakat subklinik Cushing sendromu olan grupta açlık insulin düzeyi ve HOMA-IR belirgin yüksekti.

Tablo.6: Hastaların adiponektin, açlık kan şekeri, insulin, ve HOMA-IR yönünden karşılaştırılması

	Adiponektin (ng/ml)	Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	İnsulin (uIU/ml)	HOMA-IR
Subklinik Cushing Sendromu	11,8±7,1	104,6±27,4	14,2±6,07	3,13±1,26
Fonksiyonel Olmayan Adrenal İnsidentaloma	39,3±40,9	102,5±22,9	8,4±4,8	1,9±1,17
<i>p</i> değeri	0,007	AD	0,02	0,03

Hastalar lipid profili açısından değerlendirildiğinde subklinik Cushing sendromu ve fonksiyonel olmayan adrenal insidentaloma grubunda sırasıyla trigliserid düzeyleri $165,6 \pm 82,7$ mg/dl ve $145,7 \pm 62,7$ mg/dl; LDL-kolesterol düzeyi $120,0 \pm 19,4$ ve $135,7 \pm 41,0$ mg/dl; HDL-kolesterol düzeyi $45,8 \pm 10,9$ mg/dl ve $57,2 \pm 16,3$ mg/dl olarak bulundu. Trigliserid ve LDL-kolesterol için anlamlı fark saptanmazken, HDL-kolesterol istatistiksel olarak sınırda anlamlıydı ($p=0,05$).

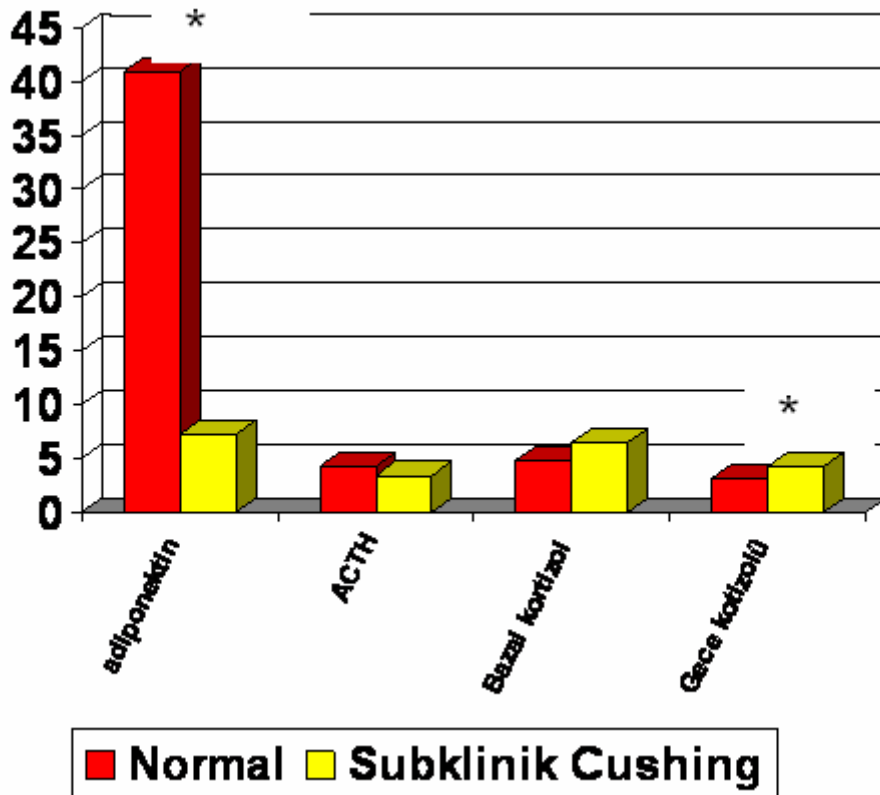
Adiponektin düzeyi subklinik Cushing sendromlu hastalarda hiçbir parametre ile ilişkili saptanmazken, fonksiyonel olmayan adrenal insidentaloma grubunda vücut yağ yüzdesi ile istatistiksel olarak pozitif yönde, orta derecede ve anlamlı ($r=0,41$, $p=0,02$), vücut yağsız kitlesi ile negatif yönde güçlü ve çok anlamlı ($r=0,60$, $p=0$), bel / kalça oranı ile negatif yönde orta derecede ve anlamlı ($r=0,41$, $p=0,02$), trigliserid düzeyi ile negatif yönde orta derecede ve anlamlı ($r=0,41$, $p=0,02$), HDL-kolesterol düzeyi ile pozitif güçlü ve çok anlamlı ($r=0,56$, $p=0,002$) ilişkili olduğu saptandı.

Subklinik Cushing sendromu grubuna dahil edilen ve 1 mg deksametazon ile baskılanması olmayan hastaların 5' inde 3 mg ile de deksametazon sonrası kortizol düzeyi > 3 µg/dl idi. Subklinik Cushing sendromu

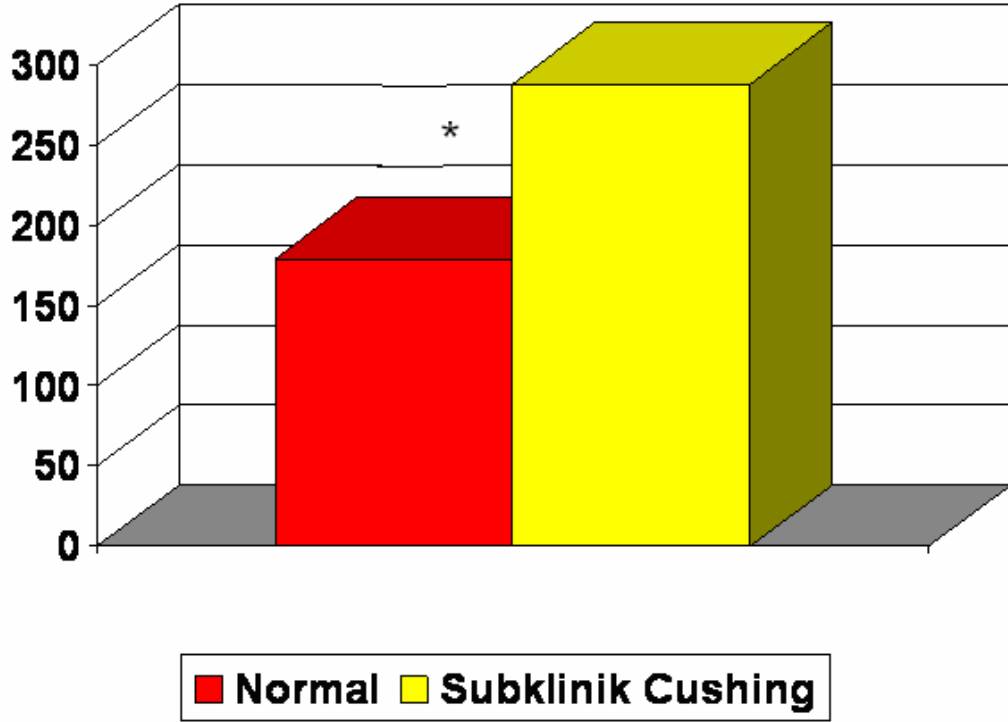
tanısı konan 8 hastanın 5'inde diurnal ritim bozulmuştu. Gece yarısı uyanırken bakılan kortizol değerleri $> 7,5 \mu\text{g/dl}$ idi. Hastaların 24 saatlik idrar kortizollerini değerlendirildiğinde subklinik Cushing sendromu olan hastaların 4 ünde $250 \mu\text{g/gün}$ ün üzerinde olduğu tespit edildi.

Subklinik Cushing sendromu ve fonksiyonel olmayan adrenal adenomların bazal kortizol, gece yarısı kortizol ACTH, 24 saatlik idrarda serbest kortizol ve DHEAS ölçümleri sırasıyla $20,7 \pm 5,6 \mu\text{g/dl}$ ve $13,0 \pm 6,7 \mu\text{g/dl}$; $11,1 \pm 5,4 \mu\text{g/dl}$ ve $6,8 \pm 4,0 \mu\text{g/dl}$; $10,4 \pm 4,5 \text{ pg/ml}$ ve $12,0 \pm 2,8 \text{ pg/ml}$; $292,5 \pm 114,5 \mu\text{g/gün}$ ve $180,5 \pm 66,1 \mu\text{g/gün}$; $28,4 \pm 18,7 \mu\text{g/dl}$ ve $45,0 \pm 9,6 \mu\text{g/dl}$ olarak saptandı. İstatiksel olarak sadece gece yarısı kortizolü ile 24 saatlik idrar kortizolü anlamlı farklı (sırasıyla $p=0,004$ ve $p=0,007$), DHEAS düzeyleri ise istatiksel olarak sınırdadır ($p=0,05$) bulundu.

Her iki grup hastaların ortalama adiponektin, ACTH, bazal kortizol ve gece kortizolü Şekil.5'de ve 24 saatlik idrar kortizol ortalamaları Şekil.6'da gösterildiği gibidir.



Şekil 5: Grupların adiponektin, ACTH, Bazal kortizol ve gece kortizol ortalamaları (“*” $p<0,05$ i tanımlamaktadır)



Şekil 6: Grupların yirmidört saatlik idrarda kortizol değerlerinin karşılaştırılması (***) $p < 0,05$ i tanımlamaktadır)

Adiponektin düzeyinin her iki grupta da bazal kortizol, gece yarısı kortizol, ACTH, 24 saatlik idrarda serbest kortizol ve DHEAS ölçümleri ile ilişkili olmadığını saptadık.

Adiponektin düzeyinin deksametazonla ilişkisi incelendiğinde subklinik Cushing sendromunda 1 mg deksametazonla supresyon sonrası kortizol düzeyleri ile ilişki saptanmazken, 3 mg deksametazonla supresyon sonrası kortizol düzeyleri ile pozitif yönde çok güçlü ve anlamlı ($r=0,73$, $p=0,03$) ilişki saptandı. Fonksiyonel olmayan adrenal insidentalomalı grupta ise adiponektin düzeyi ile 3 mg deksametazon supresyonu sonrası kortizol düzeyleri ile ilişki saptanmazken, 1 mg deksametazon sonrası kortizol düzeyleri ile negatif yönde güçlü ve çok anlamlı ($r=0,52$, $p=0,002$) ilişki saptandı.

Gece yarısı kortizol, ACTH ve 24 saatlik idrar serbest kortizolü ile metabolik değişkenler arasındaki ilişki incelendiğinde subklinik Cushing sendromu olan

grupta gece yarısı kortizol düzeyi VKİ ($r=-0,73$, $p=0,03$) ile ilişkili saptandı. Fonksiyonel olmayan adrenal adenomlu grupta ise sadece gece yarısı kortizölü LDL-kolesterol ile ($r=0,45$, $p=0,01$) ile ilişkili bulundu ACTH ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımı ile ilişki bulunamadı.

5. TARTIŞMA

Adrenal insidentaloma günümüz tıbbının, artan prevalansı nedeniyle ilgiyle izlediği konulardan biridir. Farklı çalışmalarda tesadüfen tespit edilen bu adrenal adenomların %5-20'sinin HPA ile düzenlenemeyen otonom kortizol sekresyonu yaptığı bilinmektedir (11,33,37,48). HPA aks fonksiyonlarının değerlendirilmesi sonucunda endokrin testlerde değişen sayılarda anormallik çıkabilir. Cushing sendromu kliniği olmayan, endokrinolojik test sonuçlarına göre heterojen olan bu grup hastaya subklinik Cushing sendromu denilmektedir. Hafif fakat kronik kortizol fazlalığına maruz kalan bu grup hastada uzun dönem klinik sonuçlar tam olarak bilinmediği için tedavi stratejilerinde net değildir. Subklinik Cushing sendromunda daha sık görülmekle beraber adrenal insidentalomalarda glukoz intoleransı, tip 2 diabetes mellitus, obezite, hipertansiyon, dislipidemi gibi artmış kardiyovasküler risk faktörleri saptanmıştır (3,9,10,115,116). Son yıllarda adipoz dokunun endokrinolojik rolü daha iyi anlaşılmıştır. İnsulin sensitivitesinde rol oynadığı bilinen adipoz dokudan salınan adipokinlerden biride adiponektindir. Fakat glukokortikoidler ile adiponektin arasındaki ilişki açık değildir ve literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bizim bu çalışmayı yapmamızın nedeni subklinik Cushing sendromu olan adrenal insidentalomalı hastalarda adiponektin düzeyindeki değişime açıklık getirmektir.

Çalışmamıza toplam 40 adrenal insidentalomalı hasta aldık. Bunun %20'inde subklinik Cushing sendromu saptadık. Hastaları subklinik ve fonksiyonel olmayan diye iki gruba ayırdığımızda hastaların VKİ, vücut yağ yüzdesi, vücut yağsız kitlesi, bel çevresi, bel / kalça oranı, triseps, suprailiak, subskapular cilt kalınlığı açısından fark yoktu. Daha önce yapılan çalışmalarda ise subklinik Cushing sendromu olan grupta %50 civarında daha yüksek oranda obezite saptanmıştır (11,61). Reincke ve ark. yaptığı çalışmada ilginç olan, obezite oranı subklinik Cushing sendromu olan grupta Cushing sendromu olan gruba göre de oldukça farklı yüksek çıkmasıydı (%50'e %12,5). Bunu iki nedene bağladık; birincisi subklinik Cushing sendromu olarak tanımlanan grubun laboratuvar incelemelerinden sadece deksametazon supresyon testi ile seçilmiş olması, ikincisi Cushing sendromu'nun daha abartılı bir tablo olduğu için daha

erken tanı konarak bazı metabolik değişkenlerin gelişmesi için yeterli zaman olmaması. Biz de fark bulamamamızı, hastanemize başvuran hastaların sosyo-ekonomik seviyelerinin yüksek olması nedeniyle erken dönemde hastaneye başvurmalarına ve hastanemizde erken dönemde görüntüleme yöntemlerine başvurulduğu için hastaların daha az hiperkortizolizme maruz kalmalarına bağladık. Literatürde subklinik Cushing sendromu olan hastalarda adrenal adenom boyutu ve yaşları kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır (61,118) Bizim çalışmamıza göre ise her iki grup arasında boyut ve yaş açısından istatistiksel bir fark yoktu, bu da yine yukarıdaki hipotezimizi doğrular nitelikteydi.

Literatürle paralellik gösterir şekilde açlık insulin düzeylerini ve HOMA-IR değerini subklinik Cushing sendromlu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadık (1,116). Grupların VKİ ve viseral yağ kitlesi açısından eşit olması hafifde olsa glukokortikoid fazlalığının insulin direncine neden olduğunu düşündürmektedir. Hastaların hepsine oral glukoz tolerans testi yapılmadığı için 2. saat kan şeker değerleri için bir yorum yapamadık. Açlık şekerini farklı bulmadık, çünkü her iki grupta sayıca istatistiksel olarak farklı olmasada tip 2 diabetes mellitus olan hastalar vardı, tip 2 diabetes mellitus toplumda çok sık rastlandığı için birçok çalışmada olduğu gibi bizde dışlama kriterlerimize almamıştık. Zaten literatürde subklinik Cushing sendromu olan hastalarda glukokortikoid fazlalığına bağlı olarak bir takım metabolik değişiklikler gelişebileceğine dair bilgiler olmasına rağmen, bazı çalışmalarda glukoz metabolizması değişiklikleri ve insulin sensitivitesindeki azalma sadece subklinik Cushing sendromu olan hastalarla sınırlandırılmamış, fonksiyonel olmayan adrenal adenomu olanlarda da fazla olduğu bulunmuştur (3,10,115).

Lipid profilleri açısından sadece HDL- kolesterol değerleri arasında sınırdaki fark saptadık. Tamamen sağlıklı kontrollerle yapılan karşılaştırmada yüksek LDL-kolesterol, trigliserid ve düşük HDL-kolesterol düzeyi saptamışlardır (116). Bizim kontrol grubumuz fonksiyonel olmayan adrenal insidentaloması olan gruptu ve bunun değerlendirmede fark saptanmamasının nedeni olduğunu düşünüyoruz.

Ekzojen ve endojen glukokortikoidlerin adiponektin düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Fakat aynı çalışmada obez Cushing sendromu olan hastalarda

fark bulunamaması obesitenin adiponektin ile kortizol arasındaki bu ilişkiyi maskeleyen temel faktör olduğu görüşünü ortaya çıkarmıştır (5). Cushing sendromu'nda adiponektin düzeylerinde fark bulmayan çalışmalarda mevcuttur (164,165). Cushing sendromu'yla adiponektin arasındaki ilişki açık değildir. Bizim çalışmamız subklinik Cushing sendromu ile fonksiyonel olmayan adrenal insidentalomalı hastalarda adiponektin değişimini inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonucu hipotezemizi doğrular şekildedir; subklinik Cushing sendromu olan grupta adiponektin düzeyleri anlamlı düşük çıkmıştır. Literatürde sadece tek bir çalışmada glukokortikoid metabolizma bozukluğu olan hastalarda adiponektin düzeyi yüksek bulunmuştur (163).

Çalışmamızda adiponektin düzeyinin subklinik Cushing sendromu grubunda kardiyovasküler risk parametreler ile ilişkili saptanmaması adiponektin düzeyindeki bu değişimin metabolik değişkenlerden bağımsız olduğunu, glukokortikoid metabolizma bozukluğunun bu ilişkiyi maskelediğini düşündürmektedir.

Yeni yayınlanan bir çalışmada 20 fonksiyonel olmayan adrenal adenomlu hastada adiponektin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek saptanmış ve viseral obesite ile ilişkili bulunmamıştır (163). Çalışma sonucunda adiponektinin adrenal kaynaklı olabileceği ileri sürülmüştür. Buna dayanarak, bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu olmadığı için, subklinik Cushing sendromu grubunda adiponektin düzeyindeki anlamlı düşüşün hafif glukokortikoidin fazlalığının etkisi ile beraber, göreceli bir veri olduğu varsayımını çıkartabiliriz.

Deksametazon supresyon testi subklinik Cushing sendrom taraması için oldukça yaygın kullanılmaktadır, fakat birçok çalışma farklı dozda deksametazon kullandığı ve farklı eşik değerler aldığı için karşılaştırma amacıyla kullanılamaz. Standart sağlamak amacıyla National Institute of Health (NIH) konferans paneli otonom kortizol sekresyonunu taramak için 1 mg ile deksametazon testi önermiştir. İkibiniki yılında eşik değer olarak 5 µg/dl önerilmiştir, çünkü birçok normal insanın düşük doz deksametazon testi (1 mg) sonrası kortizol düzeyleri 5 µg/dl'nin altına düşmektedir. Fakat kortizol fazlalığı durumunda da bu eşik değerinin altında kalan hastalar olduğu için aynı

konferansda bazı uzmanlarca, subklinik hiperkortizolizm tespitini arttırmak için bu eşik değerin 1,8 µg/dl olarak alınmasının uygun olacağı belirtilmiştir. Biz de çalışmamızda eşik değer olarak 1,8 µg/dl'i kabul ettik ve bazı otörlerin yanlış pozitifliği azaltmak için önerdikleri 3 mg deksametazon supresyon testi ile (80) de korele etmeye çalıştık.

Adiponektin düzeyinin deksametazonla supresyon sonrası kortizol düzeyi ve diğer HPA aks anormallikleri ile ilişkisi incelendiğinde subklinik Cushing sendromu grubunda 3 mg ile pozitif, fonksiyonel olmayan adrenal insidentalomalı grupta ise 1 mg deksametazonla negatif ilişkili bulundu. Diğer aks bozuklukları ile ilişki saptanmamasını, literatürde de belirtildiği gibi fonksiyonel olmayan adrenal adenom grubuna aldığımız hastaların bazılarında diurnal ritim bozukluğu, idrar kortizol atılımında yükseklik veya baskılı ACTH değeri gibi tek bir HPA aks değişikliği olmasına yorumladık.

Metabolik parametrelerle HPA aks değişiklikleri arasındaki ilişki incelendiğinde geceyarısı kortizol düzeyi subklinik Cushing sendromu'nda VKİ ile, fonksiyonel olmayan adrenal adenomu olan grupta ise LDL kolesterol ile ilişkili bulundu. Terzolo ve ark yaptığı çalışmada gece yarısı kortizolü ile metabolik parametreler arasında ilişki bulmuştur. Gece yarısı kortizolü > 5,4 µg/dl olan hastaların daha yaşlı, daha yüksek açlık glukozu ve sistolik kan basıncı olduğu görülmüştür. Yaş faktörü ortadan kaldırılarak tekrar değerlendirildiğinde gece yarısı kortizolü ile sistolik kan basıncı arasındaki anlamlılığın devam ettiği tespit edilmiştir (166). Fakat bu hastaların hiçbiri NIH'in önerdiği gibi 2 HPA aks değişikliği olup subklinik Cushing sendrom tanısı alan hastalar değildir. Bizim çalışmamızda her iki grupta da hipertansiyon tanısı eşitti ve hastaların tansiyonları tedavi ile kontrol altında olduğu için bu tür değerlendirme yapılmadı. Terzolo ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada ise alt grup analizinde subklinik Cushing sendromu olan hastalarda gece yarısı kortizol düzeyinin, metabolik değişkenler için sensitif belirleyici olabileceği söylenmiştir. Yine bu çalışmada da kontrol grubu olarak sağlıklı bireylerle karşılaştırılmıştır. İnsidental adrenal adenomlar değerlendirildiğinde de benzer metabolik bozukluklar bulunmuştur ama subklinik Cushing sendromu ile karşılaştırılmamıştır (10). Metabolik parametreler ile HPA aks değişiklikleri

arasında sınırlı ilişki bulmamamızı kontrol grubunda az sayıda da olsa tek bir aks değişikliği olan hasta olmasına ve hasta sayımızın azlığına bağlıyoruz.

Sonuç olarak, subklinik Cushing sendromunda fonksiyonel adrenal adenomu olan hastalara göre adiponektin düzeyleri anlamlı düşük saptanmıştır. Subklinik Cushing sendromu olan grupta adiponektin düzeyindeki bu değişiklik kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız, hafif glukokortikoid fazlalığından ileri gelmektedir. Bu bağlamda adiponektinin subklinik Cushing sendromu olan hastalarda tanıda yardımcı bir parametre olarak kullanılabileceğini fakat, kardiyovasküler risk faktör göstergesi ve tedavi seçeneğinin belirlenmesinde yol gösterici olamayacağını düşünmekteyiz. İlk çalışma olduğu için, daha fazla hasta sayısı ile yeni destekleyici çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 40 hastanın 8'i subklinik Cushing sendrom, 32 tanesi fonksiyonel olmayan adrenal insidentaloma grubuna alındı.

Her iki grup yaş, cinsiyet, VKİ ve diğer demografik özellikler bakımından istatistiksel olarak benzerdi.

1. Subklinik Cushing sendromunda adiponektin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.

2. Her iki grup arasında trigliserid ve LDL-kolesterol düzeylerinde fark yoktu. Subklinik Cushing sendromu olan grupta insulin ve HOMA-IR düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

3. Kardiyovasküler risk faktörlerinin adiponektin ile ilişkisi incelendiğinde subklinik Cushing sendromu olan grupta ilişki saptanmazken, fonksiyonel olmayan adrenal insidentalomalı grupta vücut yağ yüzdesi, bel/kalça oranı, trigliserid düzeyleri ve HDL-kolesterol düzeyleri ile ilişkili bulundu.

4. Her iki grup arasında, deksametazon supresyon testi dışındaki diğer HPA aks değişiklikleri açısından fark incelendiğinde özellikle gece yarısı kortizolü ve 24 saatlik idrar kortizolü istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı.

5. Adiponektin düzeyleri ile HPA aks değişiklikleri arasındaki ilişkide ise; subklinik Cushing sendromu olan grupta 3 mg deksametazonla supresyon sonrası kortizol düzeyleri ve gece yarısı kortizol düzeyleri ile anlamlı ilişki bulundu.

7.KAYNAKLAR

1. Grumbach MM, Biler BM; Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ('incidentaloma'). *Ann Intern Med* 2003;138:424-429
2. Garrapa GG, Pantanetti P, Arnaldi G, et al. Body composition and metabolic features in women with adrenal incidentaloma or Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 5301-5306.
3. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5593-5602
4. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148:293-300
5. Fallo F, Scarda A, Sonino N, et al. Effect of glucocorticoids on adiponectin: a study in healthy subjects and in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004;150:339-344
6. Chidiac RM, Aron DC. Incidentalomas. A disease of modern technology. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1997 26 233-253
7. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995;16:460-484
8. Barzon L, Boscaro M. Diagnosis and management of adrenal incidentalomas. *J Urol* 2000;163: 398-407
9. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al, A Survey on Adrenal Incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 637-644
10. Terzolo M, Pia A, Ali A, et al, Adrenal Incidentaloma: A New Cause of the Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 998-1003
11. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al, Subclinical Cushing's Syndrome in Patients with Adrenal Incidentaloma: Clinical and Biochemical Features. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 1440-1448

12. Young WF, Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29: 159-185
13. Prinz RA, Brooks MH, Churchill R, et al, Incidental asymptomatic adrenal masses detected by computed tomographic scanning. Is operation required? *JAMA* 1982;248: 701-704
14. Beldegrun A, Hussain S, Seltzer SE, et al, Incidentally discovered mass of the adrenal gland. *Surg Gynecol Obstet* 1986;163: 203-208.
15. Caplan RH, Srutt PJ, Wickus G, Subclinical hormone secretion by incidentally discovered adrenal masses. *Arch Surg* 1994;129: 291-296
16. Glazer HS, Weyman PJ, Sagel SS, et al. Nonfunctioning adrenal masses: incidental discovery on computed tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1982; 139:81–85
17. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, et al, Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery* 1991;110: 1014-1021
18. Pagani JJ, Bernardino ME Incidence and significance of serendipitous CT findings in the oncologic patient. *J Comput Asist Tomogr* 1982;6:268–275
19. Bernardino ME, Walther MM, Phillips VM, et al. CT-guided adrenal biopsy: accuracy, safety, and indications. *AJR Am J Roentgenol* 1985;144:67–69
20. Hussain S, Beldegrun A, Seltzer SE, et al. CT diagnosis of adrenal abnormalities in patients with primary non-adrenal malignancies. *Eur J Radiol* 1986 6:127–131
21. Francis IR, Smid A, Gross MD, et al. Adrenal masses in oncologic patients: functional and morphologic evaluation. *Radiology* 1988;166:353-356
22. Virkkala A, Valimaki M, Pelkonen R, Huikuri K, Kahri A, et al. Endocrine abnormalities in patients with adrenal tumours incidentally discovered on computed tomography. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;121: 67–72
23. Caplan RH, Kiskan WA, Huiras CM, Incidentally discovered adrenal masses. *Minn Med* 1991;74: 23-26

24. Chapuis Y [Adrenal surgery in 1990]. *Ann Chir* 1991; 45:5–7
25. Aso Y, Homma Y, A survey on incidental adrenal tumors in Japan. *J Urol* 1992;147: 1478-1481
26. Gillams A, Roberts CM, Shaw P, et al. The value of CT scanning and percutaneous fine needle aspiration of adrenal masses in biopsy-proven lung cancer. *Clin Radiol* 1992; 46:18–22
27. Jockenhovel F, Kuck W, Hauffa B, et al. Conservative and surgical management of incidentally discovered adrenal tumors (incidentalomas). *J Endocrinol Invest* 1992;15:331–337
28. Kobayashi S, Seki T, Nonomura K, et al. Clinical experience of incidentally discovered adrenal tumor with particular reference to cortical function. *J Urol* 1993;150:8-12
29. Nakajo M, Nakabeppu Y, Yonekura R, et al. The role of adrenocortical scintigraphy in the evaluation of unilateral incidentally discovered adrenal and juxtaadrenal masses. *Ann Nucl Med* 1993;7:157-166
30. Burt M, Heelan RT, Coit D, McCormack et al. Prospective evaluation of unilateral adrenal masses in patients with operable non-small-cell lung cancer. Impact of magnetic resonance imaging. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:584–588
31. Boland GW, Goldberg MA, Lee MJ, et al. Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: evaluation at PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1995;194:131–134
32. Flecchia D, Mazza E, Carlini M, et al. Reduced serum levels of dehydroepiandrosterone sulphate in adrenal incidentalomas: a marker of adrenocortical tumour. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:129–134
33. Ambrosi B, Peverelli S, Passini E, et al. Abnormalities of endocrine function in patients with clinically “silent” adrenal masses. *Eur J Endocrinol* 1995;132:422–428
34. Bencsik Z, Szabolcs I, Goth M, et al. Incidentally detected adrenal tumours (incidentalomas): histological heterogeneity and differentiated therapeutic approach. *J Intern Med* 1995;237:585–589

35. Terzolo M, Osella G, Ali A, et al. Adrenal incidentaloma, a five year experience. *Minerva Endocrinol* 1995;20:69–78
36. Aydintug S, Kocak S, Eraslan S Primary non-functioning tumours of the adrenal cortex: an eight-year experience in Turkey. *Eur J Surg* 1996; 162:275–278
37. Seppel T, Schlaghecke R. Subclinical hypercortisolism in incidentally detected adrenal adenoma. *Dtsch Med Wochenschr* 1996;121:503-507
38. Bastounis EA, Karayiannakis AJ, Anapliotou ML, et al. Incidentalomas of the adrenal gland: diagnostic and therapeutic implications. *Am Surg* 1997;63:356–360
39. Bondanelli M, Campo M, Trasforini G, et al. Evaluation of hormonal function in a series of incidentally discovered adrenal masses. *Metabolism* 1997;46:107–113
40. Kasperlik-Zeluska AA, Roslonowska E, Slowinska-Srzednicka J, et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:29–37
41. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:55-62
42. Barry MK, van Heerden JA, Farley DR, et al. Can adrenal incidentalomas be safely observed? *World J Surg* 1998;22:599-603
43. Xiao XR, Ye LY, Shi LX, et al. Diagnosis and treatment of adrenal tumours: a review of 35 years' experience. *Br J Urol* 1998;82:199–205
44. Tutuncu NB, Gedik O Adrenal incidentaloma: report of 33 cases. *J Surg Oncol* 1999;70:247–250
45. Fontana D, Porpiglia F, Destefanis P, et al. What is the role of ultrasonography in the follow-up of adrenal incidentalomas? The Gruppo Piemontese Incidentalomi Surrenalici. *Urology* 1999;54:612–616
46. Luton JP, Martinez M, Coste J, et al. Outcome in patients with adrenal incidentaloma selected for surgery: an analysis of 88 cases investigated in a single clinical center. *Eur J Endocrinol* 2000; 143:111-117

47. Bülow B, Ahren B. Adrenal incidentaloma—experience of a standardized diagnostic programme in the Swedish prospective study. *J Intern Med* 2002;252:239–246
48. Mantero F, Masini AM, Opocher G, et al, Adrenal incidentaloma: an overview of hormonal data from the National Italian Study Group. *Horm Res* 1997; 47: 284-289
49. Linos DA, Stylopoulos N, Raptis SA. Adrenaloma: a call for more aggressive management. *World J Surg* 20: 1996;788-792
50. Bitter DA, Ross DS. Incidentally discovered adrenal masses. *Am J Surg* 1989;158: 159-161
51. Cajraj H, Young AE. Adrenal incidentaloma. *Br J Surg* 1993;80: 422-426.
52. Geelhoed GW, Drury EM. Management of the adrenal "incidentaloma". *Surgery* 1992;92: 866.
53. Didolkar MS, Bescher RA, Elias EG, et al. Natural history of adrenal cortical carcinoma: A clinicopathologic study of 42 patients. *Cancer* 1984;47: 2153
54. Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma: Review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clin Proc* 1981;56: 354-360
55. Terzolo M, Ali A, Osella G, et al. Prevalence of adrenal carcinoma among incidentally discovered adrenal masses. A retrospective study from 1989 to 1994. Gruppo Piemontese Incidentalomi Surrenalici. *Arch Surg* 1997;132: 914-919
56. Mansmann G, Lau J, Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004;25:309-340
57. Brunaud L, Kebebew E, Sebag F, et al. Observation or laparoscopic adrenalectomy for adrenal incidentaloma? A surgical decision analysis. *Med Sci Monit* 2006;12:CR355-CR362
58. Young WF. The incidentally discovered adrenal mass. *NEJM* 2007; 356:601-610

59. Ambrosi B, Peverelli S, Passini E, et al. Abnormalities of endocrine function in patients with clinically “silent” adrenal masses. *Eur J Endocrinol* 1995;132:422–428
60. Osella G, Terzolo M, Borretta G, et al. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1532-1539
61. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, et al. Preclinical Cushing’s syndrome in adrenal incidentalomas: comparison with adrenal Cushing’s syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:826-832
62. Tanabe A, Naruse M, Nishikawa T et al. Autonomy of cortisol secretion in clinically silent adrenal incidentaloma. *Horm Metab Res* 2001;33:444-450
63. Terzolo M, Osella G, Ali A, et al. Subclinical Cushing’s syndrome in adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:89-97
64. Vali N, Catargi B, Ronci N, et al. Biochemical screening for subclinical cortisol-secreting adenomas amongst adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2001;144:401-408
65. Ross NS. Epidemiology of Cushing’s syndrome and subclinical disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:539-546
66. Murphy BEP. Urinary free cortisol determinations: what they measure. *Endocrinologist* 2002;12:143-150
67. Gorges R, Knappe G, Gerl H, et al. Diagnosis of Cushing’s syndrome: re-evaluation of midnight plasma cortisol vs urinary free cortisol and low-dose dexamethasone suppression test in a large patient group. *J Endocrinol Metab* 1999;22:241-249
68. Castro M, Elias PCL, Quidute ARP, et al. Outpatient screening for Cushing syndrome: the sensitivity of the combination of circadian rhythm and overnight dexamethasone suppression salivary cortisol tests *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:878-882
69. Yanewa M, Mosnier-Pudar H, Dugue MA, et al. Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing’s syndrome of various causes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3345-3351

70. Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB, et al. A single midnight cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1163-1167
71. Papanicolaou DA, Mullen N, Kyrou I, et al. Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4515-4521
72. Findling JW, Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:385-402
73. Newell-Price J, Trainer P, Perry L, et al. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:545-550
74. Raff H. Role of salivary cortisol determinations in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes* 2004;11:271-275
75. Raff H, Raff JL, Findling JW. Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2681-2686
76. Putinano P, Toja P, Dubini A, et al. Midnight salivary cortisol versus urinary free and midnight serum cortisol as screening tests for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4153-4157
77. Wood PJ, Barth JH, Friedman DB, et al. Evidence for the low dose dexamethasone suppression to screen for Cushing's syndrome—recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. *Ann Clin Biochem* 1997;34:222-229
78. Findling JW, Raff H, Aron DC. The low-dose dexamethasone suppression test: a re-evaluation in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1222-1226
79. Aron DC, Tyrrell JB, Fitzgerald PA, et al. Cushing's syndrome: problems in diagnosis. *Medicine* 1981;60:25-35
80. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:43-56

81. Raff H, Findling JW. A new immunoradiometric assay for corticotropin evaluated in normal subjects and patients with Cushing's syndrome. *Clin Chem* 1989;35:596-600
82. Larsen RP, Kronenberg HM, Melmed S, et al. *Williams Textbook of Endocrinology* 10th edition, 2003; Philadelphia United States of America
83. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5808-5813
84. Reimondo G, Paccotti P, Minetto M, et al. The corticotrophin-releasing hormone test is the most reliable non-invasive method to differentiate pituitary from ectopic ACTH secretion in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:718-724
85. Bencsik Z, Szaboles I, Kovacs Z, et al. Low DHEAS level is not a good predictor of hormonal activity in nonselected patients with incidentally detected adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1726-1729
86. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:607-618
87. Bravo EL. Primary aldosteronism. Issues in diagnosis and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:271-283
88. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'nonselective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 2003;21:2149-2157
89. Mulatero P, Stowasser M, Loh K-C, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1045-1050
90. Montori VM; Young WF. Use of plasma concentration to plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism: a systemic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:619-632
91. Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, et al. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *AJR Am J Roengenol* 2005; 185:684-688

92. Szolar DH, Kammerhuber FH. Adrenal adenomas and nonadenomas: assessment of washout at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 1998;207:369–375
93. Cirillo Jr RL, Bennett WF, Vitellas KM, et al. Pathology of the adrenal gland: imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:429–435
94. Francis IR, Korobkin M. Pheochromocytoma. *Radiol Clin North Am* 1996;34:1101–1112
95. Welch TJ, Sheedy 2nd PF, van Heerden JA, et al. Pheochromocytoma: value of computed tomography. *Radiology* 1993;148:501–503
96. Velchik MG, Alavi A, Kressel HY, et al. Localization of pheochromocytoma: MIBG, CT, and MRI correlation. *J Nucl Med* 1989;30:328–336
97. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, et al. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:553-558
98. Perry CG, Sawka AM, Singh R, et al. The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:703-708
99. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002;287:1427–1434
100. Cordera F, Grant C, Van Heerden J, et al. Androgen-secreting adrenal tumors. *Surgery* 2003;134:874–880
101. Angeli A, Osella G, Ali A, et al. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm Res* 1997;47:279-283
102. Allolio B, Fassnacht M. Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2027-2037

103. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 2005;234:479-485
104. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, et al. CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:747-752
105. Lenert JT, Barnett CC, Kudelka AP, et al. Evaluation and surgical resection of adrenal masses in patients with a history of extra-adrenal malignancy. *Surgery* 2001;130:1060-1067
106. Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, et al. Metastatic patterns in adrenocarcinoma. *Cancer* 2006;106:1624-1633
107. Yun M; Kim W, Alnafisi N, et al. 18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *J Nucl Med* 2001;42:1795-1799
108. Hennings J, Lindhe O, Bergstrom M, et al. (11C)metomidate positron emission tomography of adrenocortical tumors in correlation with histopathological findings. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1410-1414
109. Arellano RS, Harisinghani MG, Gervais DA, et al. Image-guided percutaneous biopsy of the adrenal gland: review of indications, technique, and complications. *Curr Probl Diagn Radiol* 2003;32:3-10
110. Casola G, Nicolet V, vanSonnenberg E, et al. Unsuspected pheochromocytoma: risk of blood-pressure alterations during percutaneous adrenal biopsy. *Radiology* 1986;159:733-735
111. Terzolo M, Osella G, Ali A, et al. Adrenal incidentalomas. Functional and morphological imaging of the endocrine system. *Endocrine updates*, 2000;7:191-211
112. Kievit J, Haak HR. Diagnosis and treatment of adrenal incidentaloma: a cost-effectiveness analysis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:69-88
113. Angeli A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma-a modern disease with old complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4869-4871
114. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin endocrinol Metab* 2001;86:713-718

115. Fernandez-Real JM, Engel WR, Simon R, et al. Study of glucose tolerance in consecutive patients harbouring incidental adrenal tumours. Study Group of Incidental Adrenal Adenoma. *Clin Endocrinol* 1998;49: 53-61
116. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4872-4878
117. Terzolo M, Bovio S, Pia A, et al. A follow-up evaluation of patients with incidentally discovered adrenal adenoma. A multicentric retrospective in Italy. 12th International Congress of Endocrinology, Lisbon, August 31-September 4, 2004
118. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:520-526
119. Siren J, Tervahartiala P, Sivula A, et al. Natural course of adrenal incidentalomas: Seven-year follow-up study. *World J Surg* 2000;24:579-582
120. Aron DC. The adrenal incidentaloma: Disease of modern technology and public health problem. *Rev End Metab Disord* 2001;2:335-342
121. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, et al. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 797-804.
122. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-289
123. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue matrix and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004;145:2273-2282
124. Motoshima H, Wu X, Sinha MK, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5662-5667

125. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271:10697-10703
126. Arita Y, Kihara S, Ouchi N et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83
127. Lindsay RS, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002;360:57-58
128. Daimon M, et al. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese population: the Funagata study. *Diabetes Care* 2003;26:2015-2020
129. Snehalatha J, et al. Plasma adiponectin is an independent predictor of type 2 diabetes in Asian Indians. *Diabetes Care* 2003;26:3226-3229
130. Duncan BB, et al. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2004;53:2473-2478
131. Kumada M, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2003;23:85-89
132. Pischon T, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004;291:1730-1737
133. Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 2003;42:231-234
134. Matsushita K, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:871-876
135. Nagasawa, A, et al. Effects of soy protein diet on the expression of adipose genes and plasma adiponectin. *Horm. Metab. Res* 2002;34:635-639
136. Flachs P, et al. 2006. Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet. *Diabetologia* 2006;49:394-397

137. Nagao K, et al. Conjugated linoleic acid enhances plasma adiponectin level and alleviates hyperinsulinemia and hypertension in Zucker diabetic fatty (fa/fa) rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 2003;310:562–566
138. Pischon T, et al. Association between dietary factors and plasma adiponectin concentrations in men. *Am. J. Clin. Nutr* 2005; 81:780–786
139. Furukawa S, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest* 2004;114:1752–1761
140. Yamauchi T, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat. Med* 2001;7:941–946
141. Berg AH, et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat. Med* 2001;7:947–953
142. Fruebis, J, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 2001;98:2005–2010
143. Yamauchi T, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat. Med* 2002;8:1288–1295
144. Tomas E, et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 2002;99:16309–16313
145. Yamauchi T, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoEdeficient mice from atherosclerosis. *J. Biol. Chem.* 2003;278:2461–2468
146. Kissebah A, et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci U. S. A.* 2000;97:14478–14483

147. Mori Y, et al. Genome-wide search for type 2 diabetes in Japanese affected sib-pairs confirms susceptibility genes on 3q, 15q, and 20q and identifies two new candidate loci on 7p and 11p. *Diabetes* 2002;51:1247–1255
148. Vasseur F, et al. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocytesecreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. *Hum. Mol. Genet* 2002;11:2607–2614
149. Yamauchi T, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762–769
150. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;116:1784-1792
151. Mao X, et al. APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and function. *Nat Cell Biol* 2006;8:516–523
152. Tsuchida, A, et al. Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J Biol Chem* 2004;279:30817–30822.
153. Civitarese AE, et al. Adiponectin receptors gene expression and insulin sensitivity in non-diabetic Mexican Americans with or without a family history of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004;47:816–820
154. Harald S, et al. Expression of adiponectin receptor mRNA in human skeletal muscle cells is related to in vivo parameters of glucose and lipid metabolism. *Diabetes* 2004;53:2195–2201
155. Kharroubi I, et al. Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;312:1118–1122
156. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148:293-300
157. Ma K, Cabrero A, Saha PK, et al. Increased β -oxidation but no insulin resistance or glucose intolerance in mice lacking adiponectin. *J Biol Chem* 2002;277:34658-34662

158. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002;277:25863-25866
159. Fasshauer M, Klein J, Neumann S et al. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 2002;25 290: 1084-9
160. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, et al. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human adipose visceral tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;288:1102-1107
161. Makimura H, Mizuna TM, Bergen H, et al. Adiponectin is stimulated by adrenalectomy in ob/ob mice and is highly correlated with resistin mRNA. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:1266-1271
162. Comuzzie AG, Funahashi T, Sonnenberg G, et al. The genetic basis of plasma variation in adiponectin, a global phenotype for obesity and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4321-4325
163. Ermetici F, Malavazos AE, Corbetta S, et al. Adipokine levels and cardiovascular risk in patients with adrenal incidentaloma. *Met Clin Exp* 2007;56:686-692
164. Krsek M, Silha JV, Jezkova J, et al. Adipokine levels in Cushing's syndrome; elevated resistin levels in female patients with Cushing's syndrome *Clin Endocrinol* 2004;60:350-357
165. Terzolo M, Bovio S, Pia A, et al. Midnight serum cortisol as a marker of increased cardiovascular risk in patients with a clinically inapparent adrenal adenoma. *Eur J Endocrinol* 2005;153:307-315
166. Yang Y, Tang JF, Wang Qd, et al. The rhythmicity of adiponectin and its relation with glucocorticoids, insulin and leptin. *Chinese Journal of Internal Medicine* 2004;43:515-518