

ЧЕСТОТАТА НА ОТДЕЛНИТЕ НОЗОЛОГИЧНИ ЕДИНИЦИ, МЕТАБОЛИТНИЯ СИНДРОМ И ЗАТЛЪСТЯВАНЕТО ПРИ ПАЦИЕНТИ С НАДБЪБРЕЧНИ ХОРМОНАЛНО НЕАКТИВНИ АДЕНОМИ И ВРЪЗКАТА ИМ С АНТРОПОМЕТРИЧНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Евелина Златанова

*Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Света Марина“,
Медицински университет – Варна*

FREQUENCY OF INDIVIDUAL NOSOLOGICAL UNITS, METABOLIC SYNDROME AND OBESITY IN PATIENTS WITH ADRENAL HORMONALLY INACTIVE ADENOMAS AND THEIR RELATIONSHIP WITH ANTHROPOMETRIC INDICATORS

Evelina Zlatanova

Clinic of Endocrinology, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Диагнозата нефункционален надбъбречен инциденталом се поставя, когато при прецизно ендокринно изследване се изключи наличието на хормонална свръхсекреция. Все повече данни посочват асоциация между нефункционалните надбъбречни инциденталом и някои компоненти на кардио-метаболическия риск – инсулинова резистентност, затлъстяване, хипертония, хипергликемия и дислипидемия.

Целта на настоящото изследване е да се установи честотата на отделните нозологични единици, метаболическия синдром и затлъстяването при пациенти с надбъбречни хормонално неактивни аденоми и връзката им с антропометричните показатели.

Материал и методи: Обект на изследване са 105 пациенти с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми, преминали през Клиниката по ендокринология и болести на обмяната към МБАЛ „Света Марина“. Резултатите са обработени с SPSS v. 20.0, като са използвани дисперсионен, вариационен, корелационен и сравнителен анализ и анализ за оценка на риска. За ниво на значимост приемаме $p < 0.05$.

Резултати: Установена е правопрпорционална слаба зависимост между пола и обиколката

ABSTRACT

Introduction: The diagnosis of adrenal hormonally inactive adenoma is made when a precise endocrine examination rules out the presence of hormonal oversecretion. More and more data indicate an association between hormonally inactive adrenal adenomas and some components of cardiometabolic risk—insulin resistance, obesity, hypertension, hyperglycemia and dyslipidemia.

Aim: The main goal of the present study is to determine the frequency of individual nosological units, metabolic syndrome and obesity in patients with adrenal hormonally inactive adenomas and their relationship to anthropometric indicators.

Materials and Methods: The subject of the study were 105 patients with hormonally inactive adrenal adenomas, passed through the Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases at St. Marina University Hospital. The results are processed with SPSS v. 20.0, using variance, variation, correlation and comparative analyses, and risk assessment analysis. We take $p < 0.05$ as the significance level.

Results: A proportionally weak relationship between gender and waist circumference has been established. There is a significant difference in the relative share of men and women with HDL level above the norm ($p < 0.001$). In addition, BMI, arterial hyperten-

на талията. Установява се съществена разлика в относителния дял на мъжете и жените с HDL над нормата ($p < 0.001$). С пола не корелират ИТМ, артериалната хипертония, общия холестерол, HDL и кръвната глюкоза на гладно. По отношение на триглицеридите е установена слаба зависимост с пола. Установена е съществена разлика в относителния дял на мъжете с нива на серумен HDL < 1.03 mmol/l с обиколка на талията под и над 94 cm ($p = 0.001$), като има и обратнопорпорционална умерена зависимост между обиколката на талията при мъжете с неактивни надбъбречни аденоми и серумните нива на HDL ($r = -0.369$; $p < 0.001$). При мъжете с хормонално неактивни надбъбречни аденоми се установи, че обиколката на талията > 94 cm носи 8 пъти по-висок риск за понижаване нивата на серумния HDL (OR=8.0 (2.43-26.33); $p < 0.001$). Установена е положителна умерена зависимост между серумните нива на пикочната киселина с ГГТ и с FLL.

Заклучение: Необходими са допълнителни проучвания за изясняване дали тези пациенти са с променен метаболитен профил и имат статистически завишен риск от сърдечно-съдови заболявания и смъртност.

Ключови думи: нозологични единици, метаболитен синдром, затлъстяване, надбъбречни хормонално неактивни аденоми, антропометрични показатели

ВЪВЕДЕНИЕ

Диагнозата нефункционален надбъбречен инциденталом се поставя, когато при прецизно ендокринно изследване се изключи наличието на хормонална свръхсекреция. За изключване на повишена хормонална секреция се препоръчват следните изследвания: плазмен ренин, алостерон и отношение алдостерон/плазмена ренинова активност, циркаден кортизолов ритъм, серумен кортизол и плазмен котрикопептин (адреноректоротропен хормон, АКТХ) преди и след супресивен тест с ниска доза дексаметазон, 24-часово ниво на кортизола в урината, надбъбречни андрогени, ниво на ванилилманделинова киселина в урината и метанефрин и катехоламини в плазмата и урината (26). Нефункционалните надбъбречни инциденталомии не прогресират

задължително до функционални аденоми. Много дългосрочни клинични проучвания показват, че прогресията към функционален аденом не е типична и нефункционалните аденоми остават неактивни за продължителен период от време (9,26,31,33).

Conclusion: Additional research is needed to conclude whether these patients have an altered metabolic profile and have a statistically increased risk of cardiovascular disease and mortality.

Keywords: nosological units, metabolic syndrome, obesity, adrenal hormonally inactive adenomas, anthropometric indicators

Все повече данни посочват асоциация между нефункционалните надбъбречни инциденталомии и някои компоненти на кардио-метаболитния риск – инсулинова резистентност, затлъстяване, хипертония, хипергликемия и дислипидемия (6,19). Това доведе до промяна на терапевтичните концепции при тези пациенти. Тази зависимост изглежда „парадоксална“ и теоретично необяснима, тъй като инциденталомите обикновено остават неактивни. Критичният въпрос дали нефункционалните надбъбречни инци-

денталомии представляват допълнителен рисков фактор за развитие на метаболитен синдром или са клинично неизявен компонент на метаболитния синдром, свързан с хиперинсулинемията, остава без отговор (20,30,34).

Целта на настоящото изследване е да се установи честотата на отделните нозологични единици, метаболитния синдром и затлъстяването при пациенти с надбъбречни хормонално неактивни аденоми и връзката им с антропометричните показатели.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Обект на изследване са 105 пациенти с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми, преминали през Клиниката по ендокринология и болести на обмяната към МБАЛ „Света Марина“. Пациентите са подбрани по точно определени критерии за включване и изключване в изследването.

Критерии за включване на лицата:

- Лица над 18 г.
- Наличието на едностранни, ясно произхождащи от надбъбречните жлези тумори
- Проведено КТ изследване по причина различна от туморното образуване
- Попълнили информирано съгласие

Критерии за изключване:

- Лица под 18 г.
- Наличие на злокачествени онкологични заболявания
- Анамнеза за злокачествени онкологични заболявания за период от 10 години преди установяването на надбъбречния тумор
- Метастатични лезии

- Известен захарен диабет тип 1 или 2
- Прием на антидиабетни медикаменти
- Прием на бигваниди (метформин)
- Наличие на хормонална активност, доказана клинично-лабораторно
- Наличие на ендокринна хиперония
- Лица, които не са попълнили информирано съгласие

Всички участници бяха анкетирани относно възраст, фамилна обремененост със социалнозначими заболявания, наличие на случайно открит надбъбречен аденом, неговата давност и приема на медикаменти, придружаващи заболявания и терапията към тях, тютюнопушене. Теглото са определили с точност до 0.1 кг посредством калибрирана дигитална теглилка. Ръстът са измерили с точност до 1 мм с помощта на ръстомер при изправен стоеж на пациента и глава. Обиколката на талията се измери с точност до 1 мм с неразтеглив метър, разположен в хоризонтална линия, разделяща дясната средна аксиларна линия между долния ръб на X ребро и крилото на илиачната кост. ИТМ се изчисли по стандартна формула за всеки участник. От всяко изследвано лице се взема кръв от брахиална вена. Пробовземането се извършва в интервала 8.00-9.30 часа сутринта след 12-часово гладуване. Показателите от клинична химия се изработваха на автоматичен биохимичен анализатор Olympus AU 400. Плазмена глюкоза е определена по хексокиназен метод. Серумен инсулин, определен чрез хемилуминесцентен имуноанализ. Биохимичните показатели (кръвна глюкоза и инсулин) са взети на нулева (0) и 120 минути. Резултатите са обработени с SPSS v. 20.0, като са използвани диспер-

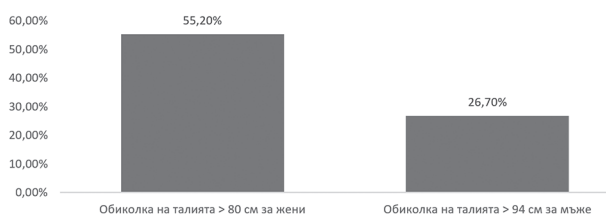
Табл. 1. Характеристика на метаболитния синдром и затлъстяването при пациентите с надбъбречни хормонално-неактивни аденоми

Показатели	Брой/%	
Обиколка на талията	mean±SD (range)	94.55±12.13 (68-138)
	Мъже >94 см	28/26.7%
	Жени >80 см	58/55.2%
ИТМ	mean±SD (range)	30.02±5.79 (16.50-58.00)
	>25 kg/m ²	89/84.7%
Артериално налягане	>130/85 mmHg	98/93.3 %
Серумен HDL	mean±SD (range)	1.44±1.10 (0.7-11.8)
	мъже <1.03 mmol/l	15/14.3%
	жени <1.3 mmol/l	40/38.1%
Триглицериди	mean±SD (range)	1.79±0.69 (0.39-4.82)
	>1.7 mmol/l	72/68.6%
Кръвна глюкоза на гладно	mean±SD (range)	6.46±1.22 (4.10-10.20)
	>5.6 mmol/l	80/76.2%

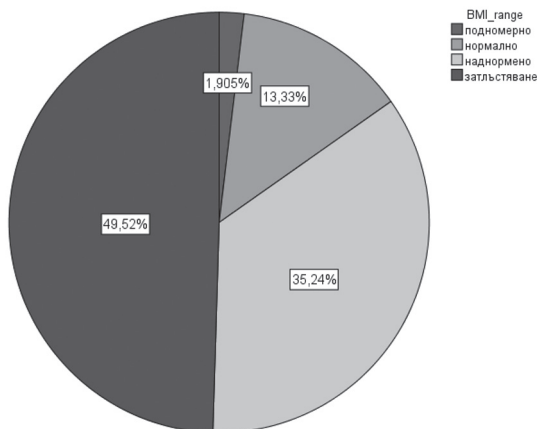
сионен, вариационен, корелационен и сравнителен анализи и анализ за оценка на риска. За ниво на значимост приемаме $p < 0.05$.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

На табл. 1 е представена характеристика на метаболитния синдром и затлъстяването при пациентите с надбъбречни хормонално-неактивни аденоми.

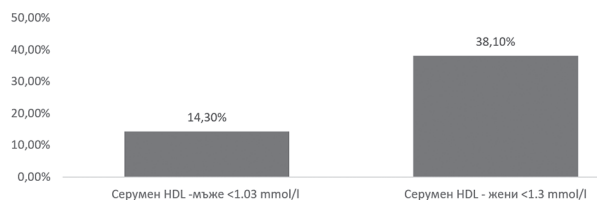


Фиг. 1. Относителен дял на мъжете и жените с обиколка на талията над нормата



Фиг. 2. Относителен дял на лицата със затлъстяване

Установена е съществена разлика в относителния дял на мъжете и жените с обиколка на талията над нормата ($p < 0.001$) (Фиг. 1), като може



Фиг. 3. Относителен дял на мъжете и жените с HDL над нормата

да се приеме, че женският пол е рисков фактор за затлъстяване с областта на талията.

Установена е правопрпорционална слаба зависимост между пола и обиколката на талията ($r = 0.266$; $p = 0.006$).

Преобладават лицата с наднормено тегло и затлъстяване (Фиг. 2).

Установява се съществена разлика в относителния дял на мъжете и жените с HDL над нормата ($p < 0.001$) (Фиг. 3), като отново може да се приеме че женският пол е рисков за повишени нива на HDL при тази група пациенти.

При артериалната хипертония се установи, че един мъж и 6 жени са без това заболяване.

С пола не корелират ИТМ, артериалната хипертония, общият холестерол, HDL и кръвната глюкоза на гладно. По отношение на триглицеридите е установена слаба зависимост с пола ($r = 0.183$; $p < 0.05$).

С възрастта не корелират нито един от разглежданите компоненти на метаболитния синдром.

Резултатите от анализа показват, че размерът на аденома е сигнификантно по-малък при лицата с наднормено тегло (съответно 29.92 мм към 42.5 мм при лицата в нормално или под нормалното тегло).

Размерът на аденома и при двата пола е по-малък при лицата с обиколка на талията над установената норма ($p < 0.05$), като няма съществена разлика между мъжете и жените.

Табл. 2. Характеристика на липидния профил

Показатели		Брой/%
Общ холестерол	mean±SD (range)	5.33±1.01 (3.1-9.7)
	>5.2 mmol/l	56/53.3%
Серумен HDL	mean±SD (range)	1.44±1.10 (0.7-11.8)
	мъже <1.03 mmol/l	15/14.3%
	жени <1.3 mmol/l	40/38.1%
Триглицериди	mean±SD (range)	1.79±0.69 (0.39-4.82)
	>1.7 mmol/l	72/68.6%
Серумен LDL	mean±SD (range)	3.47±0.81 (1.44-6.20)
	>3.4 mmol/l	52/49.5%

На табл. 2 е представена характеристиката на липидния профил на пациентите с хормонално неактивни надбъбречни аденоми, като над половината са с повишени нива на общия холестерол и триглицериди.

При оценка на метаболитния синдром при пациентите с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми се използва таблица с хармонизиране на критериите според обиколката на талията при мъжете и жените (Табл. 3).

Табл. 3. Характеристика на пациентите с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми според критериите за оценка на метаболитния синдром

Показател	Мъже с обиколка на талията >94 см (n=28)		Жени с обиколка на талията >80 см (n=58)	
	Триглицериди (ТГЛ)	≥1,7 mmol/l	21/75.0%	≥1,7 mmol/l
Серумен HDL	<1,03 mmol/l	10/35.7%	<1,3 mmol/l	14/24.1%
Артериално налягане (АН)	≥130/85 mmHg	27/96.4%	≥130/85 mmHg	53/91.4%
Кръвна глюкоза на гладно	≥5,6 mmol/l	22/78.6%	≥5,6 mmol/l	43/74.1%

Установена е съществена разлика в относителния дял на мъжете с нива на серумен HDL <1,03 mmol/l с обиколка на талията под и над 94 см ($p=0.001$), като има и обратнопропорционална умерена зависимост между обиколката на талията при мъжете с неактивни надбъбречни аденоми и серумните нива на HDL ($r=-0.369$; $p<0.001$).

При мъжете с хормонално неактивни надбъбречни аденоми се установи, че обиколката на талията >94 см носи 8 пъти по-висок риск за понижаване нивата на серумния HDL (OR=8.0 (2.43-26.33); $p<0.001$).

Значителната част от мъжете с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми и обиколка на талията над 94 см имат хипертония (96.4%), с 78.6% са с повишени нива на кръвната глюкоза на гладно.

Повишени нива на ТГ се отчитат при 69.0% от жените с обиколка на талията над 80 см. За разлика от мъжете, при жените понижените нива на HDL не корелират с обиколката на талията.

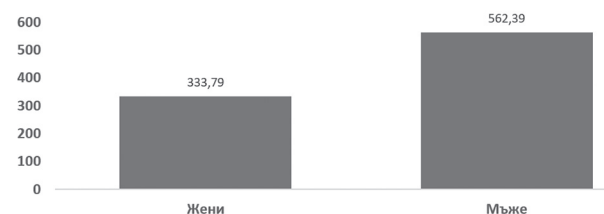
Значителната част (91.4%) от жените с обиколка на талията над 80 см имат хипертония. Малко над 3/4 (76.8%) от жените с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми, обиколка на талията над 80 см имат повишени нива на кръвната глюкоза на гладно, като е установена и право пропорционална слаба, клоняща към умерена зависимост между двата показателя ($r=0.282$; $p=0.024$).

Средната стойност на пикочната киселина е 423.06 ± 213.52 (111.0-980.0), като със стойности над 464 са 30.5% от изследваните пациенти. Установена е положителна умерена зависимост между серумните нива на пикочната киселина с ГГТ ($r=0.397$; $p<0.001$) и с FLI ($r=0.293$; $p=0.002$).

Не се установи зависимост между серумните нива на пикочната киселина и ВМІ и размера на аденома.

Установена е съществена разлика в стой-

ностите на пикочната киселина между мъжете и жените с хормонално неактивни надбъбречни аденоми ($p<0.001$), като при мъжете средната стойност значително по-висока (Фиг. 4).

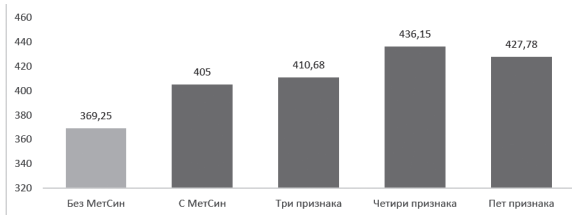


Фиг. 4. Средна стойност на пикочната киселина според пола

Пикочната киселина корелира умерено с пола ($r=0.530$; $p<0.001$), като мъжкият пол носи 12 пъти по-висок риск за повишени нива над нормата (OR=12.72 (4.657-34.757); $p<0.001$).

Въпреки че не се установи съществена разлика в нивата на пикочната киселина при пациентите с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми без и със МетСин, може да се каже, че при втората група пациенти се наблюдават по-високи стойности (Фиг. 5), които нарастват с увеличаване на броя на метаболитните признаци.

Заболяването, което най-често участва при формиране на метаболитния профил на пациентите с надбъбречните хормонално-неактивни



Фиг. 5. Средна стойност на пикочната киселина според MetСин

аденоми, е артериалната хипертония – (93.3%); на второ място е затлъстяването (ИТМ над 25 кг/м, 84.7%), на трето място по честота са въглехидратните нарушения – 76.2% (установени при кръвна глюкоза над 5.6 ммол/л). Дислипидемията, изразена чрез хипертриглицеридемия е 68.6%.

Най-малко са процентите на нисък HDL: сред мъжете 14.3% и 38.1% при жените, установено спрямо нормите на (мъже под 1.03, жени под 1.3).

Талия – първият скриниращ признак за определяне евентуалното наличие на MetСин.

Увеличена обиколка на талията по общоприетите критерии за бяла и европейска раса: >94 cm – мъже, >80 cm – жени (3), се установи при 82.2% от изследваните лица, т.е. значимо е повишена честота на увеличена талия в популацията ни от надбъбречни хормонално-неактивни аденоми. Установява се значима разлика сред жените спрямо мъжете ($p < 0,001$). Тук се открива разлика спрямо (1), където няма значима разлика между жени и мъже по отношение разпределението на увеличената обиколка на талията сред обща популация. Това може да се обясни с по-голямата честота за надбъбречни хормонално-неактивни аденоми при женския пол и по-честите образни изследвания при тях.

Артериална хипертония е много силен предиктор за MetСин и в българската популация АХ като компонент на MetСин – 85% (1), и в нашето проучване се потвърждава това сред хормонално-неактивните аденоми. В проучване от Източна Индия (23) също се отбелязва, че най-високата честота има АХ като компонента на MetСин – 63,1%, в изследването им сред общата популация.

Хипертриглицеридемия ($TGL > 1,7 \text{ mmol/l}$). Сред лицата с MetСин хипертриглицеридемия е налице в 63,8% в България (1). От нашите резултати се наблюдават сходни данни: 68.6% за нива на триглицеридите над 1.7 ммол/л. Не се отчита съществена разлика сред пациентите от обща популация и селектирани пациенти с надбъбречни хормонално неактивни аденоми. Това още веднъж показва, че хипертриглицеридемията е много силен предиктор за MetСин.

Ниският HDL (под 1.03 ммол/л за мъже и под 1.3 ммол/л за жени) от нашите резултати е с най-малко статистическо значение. При жените с надбъбречни хормонално неактивни аденоми се среща по-често това липидно нарушение (жени 38.1%, мъже 14.3%, $p < 0,001$). В испанско проучване (8) се установява, че при жените MetСин по-често се диагностицира с нисък HDL-с ($p < 0,001$). Сред българската популация ниското ниво на HDL – 32,9% (1), е умерено силен предиктор на MetСин.

Кръвна глюкоза на гладно над 5.6 ммол/л се наблюдава при 76.2% от изследваните лица с надбъбречни хормонално-неактивни аденоми. Участието на този показател е от съществено значение при формирането на метаболитния профил на пациентите в изследването ни. Въглехидратните нарушения са разгледани в отделна задача поради значителната им социална и икономическа роля при формирането на MetСин.

Затлъстяването и наднорменото тегло водят до инсулинова резистентност (IR), което води до хиперинсулинемия, която е рисков фактор за развитието на надбъбречните хормонално-неактивни аденоми. Според Световната здравна организация (СЗО) наднорменото тегло се определя като ИТМ над или равно на 25 kg/m^2 , докато затлъстяването се определя като ИТМ над или равно на 30 kg/m^2 . Понастоящем повече от една трета от световното население се характеризира с наднормено тегло или със затлъстяване (28). Наднорменото тегло носи три пъти по-висок риск от развитие на тип 2 ЗД и въглехидратни нарушения в сравнение с хората с нормално тегло (2). Освен това 80% от тези с наднормено тегло или със затлъстяване имат вече диагностициран тип 2 ЗД (18). Затлъстяването също значително повишава смъртността и е причина за някои онкологични заболявания. По-конкретно, през 2007 г. 6% от всички видове аденоми и карциноми са свързани със затлъстяването (22) и през 2010 г. приблизително 3,4 милиона смъртни случая са причинени от наднормено тегло или затлъстяване (13).

Фактът, че честотата на затлъстяването се е увеличила толкова драматично, също може да съвпадне с увеличаването на надбъбречните аденоми и в комбинация с канцерогенната способност, която затлъстяването носи (22), може да предположи възможна причинно-следствена връзка. Въз основа на тези обезпокоителни, макар и предотвратими, данни затлъстяването успя да се утвърди като глобална епидемия, която безспорно изисква действия. Затлъстяването се сре-

ща по-често при женското население в развитите, както и в развиващите се страни. Това съвпада с това, че инсулиновата резистентност също е по-разпространена при жените (5,10,15), като по този начин затлъстяването евентуално повишава риска от тези аденоми при женския пол.

Дислипидемията е ключова характеристика на метаболитния синдром.

Различни изследвания (17) и метаанализ (7) от 32 проучвания с най-малко 1 година проследяване показват повишено разпространение на дислипидемия при пациенти с надбъбречни хормонално-неактивни аденоми. Показани са повишени триглицериди, сходни с нашето проучване (30) в допълнение към повишен общ холестерол, LDL холестерол и понижени нива на холестерол с липопротеини с висока плътност (HDL) (24,29). Данните показват, че не е достатъчно само изследването на триглицериди и HDL като компоненти на MetСин, а пълен липиден профил поради честотата на хиперхолестеролемиа 53.3% сред тази група пациенти.

Значителен е и относителният дял на пациентите със завишени стойности на LDL – 49.5%.

Prospective Study изтъква хипертриглицеридемията като единствен самостоятелен независим фактор за сърдечно-съдова смърт (4).

Редица епидемиологични проучвания доказват връзката между хиперурикемията и повишения сърдечно-съдов риск. Проведени са голям брой изследвания, чиято цел е била да се установи дали пикочната киселина има самостоятелно значение в патогенетичния процес на MetСин. Проучванията до този момент стигат до различни резултати. Доказано е, че серумната пикочна киселина е сигурен патогенетичен фактор при болни с диабет, артериална хипертония и сърдечна недостатъчност (12). От нашето проучване се наблюдава, че повишеното ниво на пикочна киселина корелира положително с ГГТ и индекса за оценка на черния дроб (FLI). Zheng X et al. съобщават сходни резултати, че повишеното ниво на пикочна киселина показва положителна корелация с разпространението на неалкохолната мастна чернодробна болест (NAFLD) (35) Повишената серумна пикочна киселина също е мощен предиктор за развитието на затлъстяване (16) и мастен черен дроб (11,14,21,25, 27,32) .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходими са допълнителни проучвания за изясняване дали тези пациенти са с променен метаболитен профил и имат статистически завишен риск от сърдечно-съдови заболявания и

смъртност. Този проблем е от решаващо значение за избора на оптимално лечение на тези пациенти, който в момента остава до голяма степен емпиричен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова А-М. Епидемиология на ендокринните заболявания в България, 2006-2012 г, изд. Парадигма, 2016
2. Abdullah A, Peeters A, de Courten M, Stoelwinder J. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Sep;89(3):309-19. doi: 10.1016/j.diabres.2010.04.012
3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009 Oct 20;120(16):1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
4. Berthezene, E. Diabetic dyslipidaemia. *Br J Diab Vasc Dis*, 2002, 1, S12- S17
5. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2003 Oct;149(4):273-85. doi: 10.1530/eje.0.1490273
6. Bernini G, Moretti A, Iacconi P et al. Anthropometric, haemodynamic, humoral and hormonal evaluation in patients with incidental adrenocortical adenomas before and after surgery. *Eur J Endocrinol*, 2003;148:213-9
7. Elhassan YS, Alahdab F, Prete A, et al. Natural History of Adrenal Incidentalomas With and Without Mild Autonomous Cortisol Excess: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019;171:107-16. 10.7326/M18-3630
8. Fernandez-Berge Daniel, Antonio Cabrera de Leo, Hector Sanz, Roberto Elosua, Maria J. Guembe, Maite Alzamora et al. Metabolic Syndrome in Spain: Prevalence and Coronary Risk Associated With Harmonized Definition and WHO Proposal. DARIOS Study. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(3):241-248
9. Giordano R, Marinazzo E, Berardelli R et al. Long-term morphological, hormonal, and clinical follow-up in a single unit on 118 patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:779-85
10. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, et al. Management of the clinically inapparent

- adrenal mass („incidentaloma“). *Ann Intern Med.* 2003 Mar 4;138(5):424-9. doi: 10.7326/0003-4819-138-5-200303040-00013
11. Lee JW, Cho YK, Ryan M, Kim H, Lee SW, Chang E, Joo KJ, Kim JT, Kim BS, Sung KC. Serum uric Acid as a predictor for the development of nonalcoholic Fatty liver disease in apparently healthy subjects: a 5-year retrospective cohort study. *Gut Liver.* 2010 Sep;4(3):378-83
 12. Lehto S, Niskanen L, Ronnema T et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke.* 1998, 29:635-9
 13. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012 Dec 15;380(9859):2224-60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8
 14. Lonardo A, Loria P, Leonardi F, Borsatti A, Neri P, Pulvirenti M, Verrone AM, Bagni A, Bertolotti M, Ganazzi D, Carulli N; POLI.ST.E.N.A. Study Group. Policentrica Steatosi Epatica Non Alcolica. Fasting insulin and uric acid levels but not indices of iron metabolism are independent predictors of non-alcoholic fatty liver disease. A case-control study. *Dig Liver Dis.* 2002 Mar;34(3):204-11. doi: 10.1016/S1590-8658(02)80194-3
 15. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Feb;85(2):637-44. doi: 10.1210/jcem.85.2.6372
 16. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension.* 2003 Oct;42(4):474-80
 17. Morelli V, Reimondo G, Giordano R, et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:827-34. doi:10.1210/jc.2013-3527, 58
 18. National Diabetes Information Clearinghouse, US Department of Health and Human Services Diabetes Fact Sheet. <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/overview/>. (Accessed 21 April 2018)
 19. Peppas M, Boutati E, Koliaki C et al. Insulin resistance and metabolic syndrome in patients with non-functioning adrenal incidentalomas: a cause-effect relationship? *Metabolism* 2010; 59: 1435-41
 20. Peppas M, Koliaki C, Nikolopoulos P, Raptis SA. Skeletal muscle insulin resistance in endocrine disease. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:527850
 21. Petta S, Cammà C, Cabibi D, Di Marco V, Craxi A. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Oct;34(7):757-66
 22. Polednak AP. Estimating the number of U.S. incident cancers attributable to obesity and the impact on temporal trends in incidence rates for obesity-related cancers. *Cancer Detect Prev.* 2008;32(3):190-9. doi: 10.1016/j.cdp.2008.08.004
 23. Prasad D. S., Z. Kabir, A. K. Dash, B. C. Das. Prevalence and risk factors for metabolic syndrome in Asian Indians: A community study from urban Eastern India. *J Cardiovasc Dis Res.* 2012 Jul-Sep; 3(3): 204-211
 24. 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;85:1440-8
 25. Ryu S, Chang Y, Kim SG, Cho J, Guallar E. Serum uric acid levels predict incident nonalcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. *Metabolism.* 2011 Jun;60(6):860-6
 26. Singh PK, Buch HN. Adrenal incidentaloma: evaluation and management. *J Clin Pathol.* 2008;61:1168-73
 27. Sirota JC, McFann K, Targher G, Johnson RJ, Chonchol M, Jalal DI. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: Liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism.* 2013 Mar;62(3):392-9
 28. Stevens GA, Singh GM, Lu Y, Danaei G, Lin JK, Finucane MM, et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul Health Metr.* 2012 Nov 20;10(1):22. doi: 10.1186/1478-7954-10-22
 29. Tauchmanová 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;87:4872-8. doi:10.1210/jc.2001-011766
 30. 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
 31. Vassilatou E, Vryonidou A, Michalopoulou S et al. Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70:674-9
 32. Xu C, Yu C, Xu L, Miao M, Li Y. High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic Fatty liver disease: a prospective observational study. *PLoS One.* 2010 Jul 14;5(7):e11578
 33. Yener S, Ertilav S, Secil M et al. Prospective evaluation of tumor size and hormonal status

- in adrenal incidentalomas. J Endocrinol Invest. 2010;33:32–6
34. Zhang W, Tang ZY, Wang WQ, Ning G. Metabolic syndrome in patients with adrenocortical adenoma. 2006;86:3397–400
35. Zheng X, Gong L, Luo R, Chen H, Peng B, Ren W, Wang Y. Serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in non-obesity Chinese adults. Lipids Health Dis. 2017;16:202

Адрес за кореспонденция:

Евелина Златанова
Клиника по ендокринология и болести на
обмяната, УМБАЛ „Света Марина“ – Варна
бул. „Христо Смирненски“ 1
Варна, 9010
e-mail: evelina.zl.k@gmail.com