T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

ADRENAL İNSİDENTALOMA HASTALARINDA KARDİYOMETABOLİK RİSK DEĞERLENDİRMESİ

Dr.Alperen BOYRAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2022

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

ADRENAL İNSİDENTALOMA HASTALARINDA KARDİYOMETABOLİK RİSK DEĞERLENDİRMESİ

Dr.Alperen BOYRAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Neşe Ersöz GÜLÇELİK

ANKARA 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkânı bulduğum, eğitim sürecimde ilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım çok kıymetli ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Neşe Ersöz GÜLÇELİK 'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, düştüğüm zamanlarda ayağa kalkmama yardımcı olan, tecrübe ve bilgi paylaşımı yaptığım, kendisinden çok şey öğrendiğim, çalışma azmini ve başarısını kendime örnek aldığım Dr. Burcu CANDEMİR'e teşekkür ederim.

Bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşmaktan kaçınmayan, asistanlık sürecimiz boyunca bize yol gösterici olan hocalarım Prof. Dr. İlker TAŞÇI, Prof. Dr. Kenan SAĞLAM, Prof. Dr. Bayram KOÇ'a ve Doç. Dr. Bilgin Bahadır BAŞGÖZ'e, Doç. Dr. Şafak Akın'a teşekkürlerimi arz ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca ailem olarak gördüğüm zor zamanlarımda her daim yanımda olan uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim. Asistanlık sürem boyunca beraber çalıştığım İç Hastalıkları Kliniği uzmanları, hemşireleri ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Göstermiş oldukları sevgi ve fedakarlıklarıyla bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan annem Fatma BOYRAZ'a ve babam Ziya BOYRAZ'a

Her zaman yanımda olan, beraber büyüdüğüm, aynı sıralardan geçtiğim, sayısız ortak anıları ve duyguları paylaştığım, meslektaş olmaktan dolayı büyük keyif aldığım ve gurur duyduğum kardeşim Seda BOYRAZ'a

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Alperen BOYRAZ

Ankara 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

KISALTMALAR ..... **v**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **viii**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **ix**

ÖZET ..... **x**

ABSTRACT ..... **xii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2.1 ADRENAL BEZ ANATOMİSİ VE EMBRİYOLOJİSİ 3

2.2. ADRENAL BEZ FİZYOLOJİSİ 5

2.2.1. Minerolokortikoid Sentezi 5

2.2.2. Glukokortikoid Sentezi 6

2.2.3. Adrenal Androjen Sentezi 6

2.2.4. Adrenal Medulla Fizyolojisi 7

2.3. ADRENAL İNSİDENTALOMA 8

2.3.1. Tanım 8

2.3.2. Patogenez 8

2.3.3. Epidemiyoloji 9

2.3.4. Malignite Değerlendirmesi 9

2.3.4.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT) 10

2.3.4.1.1. Kontrastsız BT 10

2.3.4.1.2. Kontrastlı BT 11

2.3.4.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) 12

2.3.5. Fonksiyonalite Değerlendirmesi 14

2.3.5.1. Fonksiyon Göstermeyen Adrenal İnsidentaloma (NFAİ) 14

2.3.5.2. Kortizol Hipersekresyonu 15

2.3.5.2.1. Otonom Kortizol Sekresyonu 15

2.3.5.2.2. Cushing Sendromu 17

2.3.5.3. Primer Hiperaldosteronizm 19

2.3.5.4. Feokromasitoma 20

2.3.6. Opere Edilmeyen Adrenal İnsidentalomalarda Takip 21

2.3.7. Adrenal İnsidentaloma Hastalarında Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi 22

2.3.7.1. Primer Korunma İçin Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi 22

2.3.7.2. Framingham Risk Skoru 24

2.3.7.3. Amerikan Kardiyoloji Derneği (AHA) Risk Skorlayıcısı 25

2.3.8. Adrenal İnsidentaloma Ve Vücut Kompozisyonu 26

2.3.8.1 Yetişkinlerde Vücut Kompozisyonu Ölçümü 26

2.3.8.2. Vücut Kompozisyonu Ölçüm Metodları 27

2.3.8.2.1. Antropometrik Ölçümler 27

2.3.8.2.2. Biyoelektrik İmpedans Analizi 28

3. GEREÇ VE YÖNTEM 29

3.1 ARAŞTIRMANIN TASARIMI, YERİ VE SÜRESİ 29

3.2 KATILIMCILARIN SEÇİLİMİ 29

3.3 ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNTEMİ VE İZİNLER 30

3.4 PROSEDÜR 30

3.4.1 Adrenal İnsidentaloma Durumunun Değerlendirilmesi 32

3.4.2 Fizik Muayene Bulguları 32

3.4.3 Biyokimyasal Değerler 34

3.4.4 Kardiyovasküler Risk Skorları 35

3.4.5 Karotis İntime Media Kalınlığı Bulguları 35

3.5 İSTATİKSEL ANALİZ 35

4. BULGULAR 37

5. TARTIŞMA 56

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 67

7. KAYNAKLAR 70

8. ÖZGEÇMİŞ 86

9. EKLER 87

EK 1. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL ONAYI 87

EK 2. TIPTA UZMANLIK EĞİTİM KURULU ONAYI 89

EK 3. VERİ TOPLAMA FORMU 90

KISALTMALAR

ACTH : Adrenokortikotropik Hormon

AHA : Amerikan Kardiyoloji Derneği

Aİ : Adrenal İnsidentaloma

AİKK : Apendiküler İskelet Kası Kitlesi

AKŞ : Açlık Kan Şekeri

ALP : Alkalen Fosfataz

ALT : Alanin Aminotransferaz

APA : Aldosteron Üreten Adenom

ASKVH : Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık

AST : Aspartat Aminotransferaz

AUC : Eğri Altındaki Alan

BİA : Biyolelektrik İmpedans Analizi

BİAH : Bilateral İdiopatik Adrenal Hiperplazi

BT : Bilgisayarlı Tomografi

COMT : Katekol-O-Metiltransferaz

CRH : Kortikotropin Salgılatıcı Hormon

CRP : C- Reaktif Protein

CS : Cushing Sendromu

DEXA : Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri

DHEA : Dehidroepiandrosteron

DHEA-S : Dehidroepiandrosteron- sülfat

DKB : Diastolik Kan Basıncı

DM : Diabetes Mellitus

DST : Deksametazon Supresyon Testi

EKG : Elektrokardiyogram

FDG : Florodeoksiglukoz

FEO : Feokromasitoma

FMD : Akım Aracılı Dilatasyon

GFR : Glomerular Filtrasyon Hızı

GGT : Gama Glutamil Transferaz

Hb : Hemoglobin

HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HT : Hipertansiyon

HU : Hounsfield Ünitesi

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

KİMK : Karotis İntima Media Kalınlığı

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein

L-DOPA : 3,4-dihidroksi-L-fenilalanine

MAO : Monoamin Oksidaz

Mİ : Miyokard İnfarktüsü

MR : Manyetik Rezonans Görüntüleme

NASH : Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı

NFAİ : Fonksiyonel Olmayan Adrenal İnsidentaloma

OKS : Otonom Kortizol Sekresyonu

PET : Pozitron Emisyon Tomografi

PHA : Primer Hiperaldosteronizm

POMC : Pro-opiomelanokortin

ROC : Alıcı İşletim Karakteristiği

SKB : Sistolik Kan Basıncı

SUV : Standartize Tutulum Değeri

TSH : Tiroid Stimülan Hormon

TUEK : Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

WBC : Beyaz Küre Sayısı

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Adrenal İnsidentalomaların Görüntüleme Özellikleri 13

Tablo 2.2. Cushing Sendromu Nedenleri 18

Tablo 2.3. Cushing Sendromu Semptom ve Bulgular 19

Tablo 2.4. Feokromasitoma Karakteristik Görüntüleme Özellikleri 21

Tablo 4.1. Katılımcıların Temel Özellikleri 38

Tablo 4.2. Adenom ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Verileri 39

Tablo 4.3. Katılımcıların Kardiyovasküler Risk Özellikleri 40

Tablo 4.4. Katılımcıların Vücut Kompozisyonu Ölçümleri 44

Tablo 4.5. Adenom Grubunda 1 mg DST Sonucunun Korelasyon Sonuçları 46

Tablo 4.6. Diyabet Tanısı Olmayan Katılımcıların Temel Özellikleri 48

Tablo 4.7. Diyabet Tanısı Olmayan Katılımcıların Laboratuvar Verileri 49

Tablo 4.8. Diyabet Tanısı Olmayan Katılımcıların Kardiyovasküler Risk Verileri 50

Tablo 4.9. Diyabet Tanısı Olmayan Katılımcıların Vücut Kompozisyonu Ölçümleri 53

Tablo 4.10. Diyabet Tanısı Olmayan Bireylerde 1mg DST Korelasyonları n:50 54

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Adrenal Bez Anatomisi ve Histolojisi 4

Şekil 2.3. Sağ Adrenal Bezde Adenom BT görüntüsü 11

Şekil 2.4. Otonom Kortizol Sekresyonu ile İlişkili Durumlar 17

Şekil 2.5. Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıklar 23

Şekil 2.6. Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri 24

Şekil 4.1. Katılımcıların AHA Risk Düzeyi 41

Şekil 4.2. Katılımcıların Framingham Risk Düzeyi 42

Şekil 4.3. Adenom Grubunda AHA ve Framingham Risk Skorlarının Her İkisinde de Yüksek Riskli Olan Bireylerin ROC Eğrisi 43

Şekil 4.4. Diyabet Tanısı Olmayan Katılımcıların AHA Risk Düzeyi 51

Şekil 4.5. Diyabet Tanısı Olmayan Katılımcıların Framingham Risk Düzeyi 52

ÖZET

Adrenal İnsidentaloma Hastalarında Kardiyometabolik Risk Değerlendirmesi

Amaç: Adrenal insidentaloma (Aİ), adrenal bez hastalıkları ile ilişkili semptomları olmayan kişilere, farklı amaçlarla yapılan görüntüleme yöntemleri sırasında saptanan adrenal lezyonlar olarak tanımlanır. Adrenal İnsidentaloma ile Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM), hipertansiyon (HT), dislipidemi, obezite gibi metabolik hastalıklar ve kardiyovasküler hastalık risk artışı arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Bu durumlar sıklıkla kortizol hipersekresyonu ile ilişkilendirilse de fonksiyonel olmayan adrenal insidentaloma (NFAİ) hastalarının da risk altında olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu araştırmanın amacı, NFAİ hastalarının; poliklinik şartlarında kolay ulaşılabilir, ucuz ve basit yöntemler ile kardiyometabolik risklerini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli, kesitsel, vaka-kontrol niteliğindeki çalışmamızda, Aİ nedeniyle ayaktan takip edilen güncel kılavuzlara göre tetkik ve tedavileri yapılan hastalar adenom grubu olarak çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak ise adrenal hastalığı olmayan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan, adenom grubundaki hastalarla yaş, cinsiyet vücut kitle indeksi (VKİ) açısından eşleştirilmiş olan bireyler alındı. Dahil edilme ve dışlama kriterleri uygulandıktan sonra planlandığı şekilde 80 NFAİ hastası ile 80 kontrol çalışmaya dahil edildi. Çalışma popülasyonunun son 6 ay içerisindeki rutin tetkiklerden elde edilmiş olan tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri gibi biyokimyasal değer sonuçları hastane bilgi yönetim sistemi veya dosya kayıtlarından temin edildi. Tüm katılımcıların kardiyovasküler riskinin değerlendirilmesi amacıyla Framingham Risk Skoru ve Amerikan Kardiyoloji Derneği (AHA) Risk Skoru hesaplandı. Hasta ve gönüllülerin karotis intima media kalınlığı (KİMK) değerleri, 7,5 mHz lineer problu bir ultrasonografi cihazı kullanılarak mesai saatleri dışında tarafımızca yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya, 80'i adenom ve 80'i kontrol grubu olmak üzere toplam 160 birey dahil edildi. Yaş, cinsiyet ve VKİ gruplar arasında benzer özellikteydi (sırasıyla p=0,435, p=0,429 ve p=0,053). Laboratuvar bulguları açısından kontrol

denekleriyle karşılaştırıldığında, adenom grubu daha yüksek açlık kan şekeri (p= 0,003), daha düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) (p=0,033) seviyesine sahipti. Adenom grubunda kontrol grubuna kıyasla KİMK artışı mevcuttu (p<0,001). Adenom grubunda, kontrol grubuna kıyasla AHA ve Framingham risk skoru daha yüksekti (sırasıyla p=0,03 ve p= 0,038). Adenom grubunda, AHA ve Framingham risk skorları ile 1mg DST sonucu arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla R: 0,571, p<0,001 ve R: 0,467, p<0,001). Adenom grubunda 1 mg DST testi sonucunda AHA ve Framingham risk skorlarına göre yüksek riskli olan hastaları en iyi öngören eşik değer 1,12 µg/dL (duyarlılık %90 ve özgüllük %78,6) idi. Total kas ve yağ yüzdesi gruplar arasında benzer özellikteydi (sırasıyla p=0,32 ve p=0,31). Adenom grubunda 1 mg DST sonucuyla total kas yüzdesi arasında negatif yönde, total yağ yüzdesi ile ise pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edildi (sırasıyla R: -0,247, p=0,027 ve R: 0,247, p=0,027). Yine adenom grubunda 1 mg DST sonucuyla abdominal kas miktarı (kg) arasında negatif yönde, abdominal yağ miktarı (kg) ile ise pozitif yönde anlamlı bir korelasyon mevcuttu (sırasıyla R: -0,312, p=0,005 ve R: 0,232, p=0,039). Diyabet tanısı olan katılımcıları dışladığımızda her iki grup arasında kardiyovasküler risk skorları benzerdi. Diyabet tanısı olmayan katılımcılarda da adenom grubunda, AHA ve Framingham risk skorları ile 1mg DST sonucu arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla R: 0,544, p<0,001 ve R: 0,405, p=0,003).

Sonuç: Kardiyovasküler ve metabolik risk artışı kortizol hipersekresyonuna sebep olan durumlar ile ilişkilendirilse de, NFAİ tanısı olan bireylerde de kardiyovasküler risk artışı mevcuttur. Bu nedenle bu hastalar kardiyovasküler hastalık açısından değerlendirilmeli, takip ve tedavilerinin bu riske göre düzenlenmesi gerekmektedir. Bu hastaların tanı, tedavi ve takipleri ile ilgili birden fazla, çok merkezli, randomize kontrollü, prospektif çalışmaların katkısı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Adrenal İnsidentaloma, Framingham Risk Skoru, AHA Risk Skoru, Vücut kompozisyonu

ABSTRACT

Cardiometabolic Risk Assessment in Adrenal Incidentaloma Patients

Aim: Adrenal incidentaloma (AI) is defined as adrenal lesions detected during imaging methods performed for different purposes in people who do not have symptoms associated with adrenal gland diseases. Significant relationships were found between Adrenal Incidentaloma and metabolic diseases such as Type 2 Diabetes Mellitus, hypertension, dyslipidemia, obesity, and increased cardiovascular disease risk. Although these conditions are often associated with cortisol hypersecretion, there are studies showing that patients with nonfunctional adrenal incidentaloma (NFAI) are also at risk. The aim of this study is to examine cardiometabolic risks in NFAI patients using inexpensive and simple methods.

Materials and Methods: In our single-center, cross-sectional, case-control study, outpatients for adrenal incidentaloma who were followed-up and treated according to current guidelines were included in the adenoma group. As the control group, individuals who did not have adrenal disease and met the inclusion criteria, who were matched with the patients in the adenoma group in terms of age, gender and body mass index (BMI) were included. After applying the inclusion and exclusion criteria, 80 NFAI patients and 80 controls were included in the study. The results of biochemical values such as complete blood count, kidney and liver function tests obtained from routine examinations of the study population in the last 6 months were obtained from the hospital information management system or file records. The Framingham Risk Score and the American Society of Cardiology (AHA) Risk Score were calculated to assess the cardiovascular risk of all participants. Carotid intima-media thickness (CIMT) values of patients and volunteers were measured by us out of working hours using an ultrasonography device with a 7.5 mHz linear probe.

Results: A total of 160 individuals were included in the study, of which 80 were adenomas and 80 were control groups. Age, gender and BMI were similar between the groups (p= 0,435, p= 0,429, and p= 0,053, respectively). Compared with control subjects in terms of laboratory findings, the adenoma group had higher fasting blood

glucose (p= 0,003) and lower HDL (p= 0,033) levels. There is an increase in CIMT in the adenoma group compared to the control group (p< 0,001). AHA and Framingham risk scores were higher in the adenoma group compared to the control group (p= 0,03 and p= 0,038, respectively). In the adenoma group, a significant positive correlation was found between the AHA and Framingham risk scores and the 1 mg DST result (R: 0,571, p< 0,001 and R: 0,467, p< 0,001, respectively). As a result of 1 mg DST test in the adenoma group, the threshold value that best predicted high-risk patients according to AHA and Framingham risk scores was 1.12 µg/dL (sensitivity 90% and specificity 78.6%). Total muscle and fat percentage were similar between groups (p= 0,32 and p= 0,31, respectively). In the adenoma group, a significant negative correlation was found between the 1 mg DST result and the percentage of total muscle, and a significant positive correlation with the percentage of total fat (R: -0,247, p= 0,027, and R: 0,247, p= 0,027, respectively). In the adenoma group, there was a negative correlation between the 1 mg DST result and the amount of abdominal muscle (kg), and a positive correlation with the amount of abdominal fat (kg) (R: -0,312, p= 0,005 and R: 0,232 p= 0,039, respectively). Cardiovascular risk scores were similar between the two groups when we excluded participants with a diagnosis of diabetes. Positive and significant correlation was found between the AHA and Framingham risk scores and the 1mg DST result in the adenoma group in the participants who were not diagnosed with diabetes (R: 0,544, p< 0,001 and R: 0,405, p=0,003, respectively).

Conclusion: Although increased cardiovascular and metabolic risk is associated with conditions that cause cortisol hypersecretion, individuals with a diagnosis of NFAI also have an increased cardiovascular risk. Therefore, these patients should be evaluated in terms of cardiovascular disease, and their follow-up and treatment should be arranged according to this risk. We think that multiple, multicenter, randomized controlled, prospective studies on the diagnosis, treatment and follow-up of these patients will contribute to the literature.

Keywords: Adrenal Incidentaloma, Framingham Risk Score, AHA Risk Score, Body composition

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Adrenal insidentaloma, adrenal bez ile ilişkili semptomları olmayan kişilere farklı amaçlarla yapılan görüntüleme yöntemleri sırasında saptanan adrenal lezyonlar olarak tanımlanır [1]. Görüntüleme yöntemlerindeki teknolojik ilerlemeler ve bunların yaygın kullanılmaları nedeniyle günümüzde Aİ sık karşılaşılan klinik bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Aİ prevalansı yaşla beraber artmaktadır. 70 yaş üzerindeki bireylerde sıklığı %10'a ulaşabilmektedir [2].

Adrenal insidentalomaların çoğu fonksiyonel değildir ve spesifik bir tedavi yaklaşımına gereksinim göstermez. Fakat Aİ'nin %10-15'i fonksiyonel olarak aktif olup hormon sekresyonu yapabilmektedir [3, 4]. Fonksiyonel olan Aİ'ler salgıladıkları hormona göre Cushing sendromu (CS), feokromositoma (FEO) veya primer aldosteronizme yol açabilirler. Kortizol hipersekresyonu olan bir grup hastada hiperkortizolizm ile ilgili klinik belirti veya semptomlar görülmez. Bunlar otonom kortizol sekresyonu (OKS) olarak tanımlanır [1].

Adrenal İnsidentaloma ile Tip 2 DM, hipertansiyon, dislipidemi, obezite gibi metabolik hastalıklar arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır [5-12]. Bu hastalıklar sıklıkla OKS ile ilişkilendirilse de, NFAİ ile de ilişkisi bulunmaktadır. NFAİ hastalarında insülin direncinde artış ve endotel disfonksiyonu gösteren çalışmalar mevcuttur [13-15]. Ayrıca, NFAİ hastalarında metabolik sendrom sıklığının arttığı ve NFAİ'nin metabolik sendrom açısından risk faktörü olabileceği belirtilmiştir [13, 15, 16].

Son zamanlarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) sonuçlarında önemli bir iyileşme olsa da bu hastalıklar, küresel olarak önde gelen mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir [17, 18]. ASKVH' ların toplum sağlığına getirdiği yük göz önünde bulundurulduğunda bu hastalıklara yönelik primer korunma stratejileri önemli bir yer tutmaktadır. Amerikan Kardiyoloji Derneği tarafından 2019 yılında yayınlanan ASKVH yönelik primer korunma kılavuzunda, 40-75 aralığındaki ASKVH geçmişi olmayan tüm bireyler için geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirme ve populasyon temelli AHA risk skorunun hesaplanmasını önermektedir [19]. Bu risk skorlarına göre bireylere primer

koruma amacıyla; yaşam tarzı değişikliğinden farmokolojik tedavilere kadar çeşitli önerilerde bulunulmaktadır. Yüksek riskli bireyleri tespit ederek bu bireylere yönelik tedavi stratejileri oluşturmak koruyucu hekimlik açısından önem teşkil etmektedir. Biz de bu çalışmamızda 40-75 yaş aralığında bulunan, ASKVH geçmişi olmayan 80 kişilik NFAİ ve 80 kişilik kontrol grubundaki bireylerin AHA ve Framingham Risk Skorlarını hesapladık.

Vücuttaki yağın aşırı birikimiyle karakterize bir metabolik bozukluk olan obezite; aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörüdür [20]. Aynı zamanda ASKVH risk faktörlerinden olan HT, insülin direnci, glukoz intoleransı, düşük seviyede HDL ve adiponektin düzeyleri gibi bir dizi durumlarla yakından ilişkilidir [21, 22]. Vücuttaki yağ miktarının doğru bir şekilde belirlenmesi obezite ile ilişkili olabilecek risklere karşı koruyucu önlemler almak açısından kritik bir öneme sahiptir. Vücut yağ yüzdesi, yağ kütlesinin vücut ağırlığına oranı olarak tanımlanır. Vücut yağ yüzdesindeki artış kardiyovasküler riskte artışa sebep olmaktadır [23]. 1990 yılından beri dokuların içeriğini invaziv olmayan bir şekilde ölçmek için biyoelektrik impedans tekniği yaygın olarak kullanılmaktadır. Doku içeriğini oluşturan bileşenlerin elektrik iletkenliklerinin farklılığına dayanan bu yöntemle yağsız kütle ve total vücut yağı belirlenebilmektedir [24]. Biz de bu çalışmamızda poliklinik şartlarında kolay ulaşılabilir, düşük maliyetli, güvenilir ve tekrarlanabilirlik gibi avantajları nedeniyle Tanita tartı cihazı aracılığıyla biyoelektrik impedans tekniği ile katılımcıların vücut kompozisyonu ölçümlerini yaptık.

Bu tez çalışması ile NFAİ hastalarının; poliklinik şartlarında kolay ulaşılabilir, ucuz ve basit yöntemler ile kardiyometabolik risklerini incelemeyi amaçladık. Bu sayede son zamanlarda görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artmasıyla birlikte görülme sıklığında artış olan adrenal kitlelerin oluşturduğu ek risklerin farkındalığını arttırarak bu risklere yönelik tanı ve tedavi yöntemlerinin iyileştirilmesi veya geliştirilmesi sağlanabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ADRENAL BEZ ANATOMİSİ VE EMBRİYOLOJİSİ

Adrenal bezin anatomisi ilk kez 1563 yılında Bartholomeo Eustacius tarafından tanımlanmıştır fakat fonksiyonel açıdan önemi 1855 yılında Thomas Addison tarafından açıklanmıştır [25].

Erişkinlerde adrenal gland retroperitoneal alanda böbreğin üst iç tarafında yerleşmiştir. Normal adrenal bezler yaklaşık 4 gr ağırlığında, 2 cm genişliğinde, 5 cm uzunluğunda ve 1 cm kalınlığında olup dışta adrenal korteks ve içte medulladan oluşur [26]. Adrenal korteks bezin %80-90'ını oluştururken medulla %10-20'sini oluşturur.

Adrenal bez medulla ve korteksten oluşmaktadır. Adrenal korteks ürogenital kabartıdan köken alan çölomik mezodermden, medulla ise nöroektodermden (nöral krest hücreleri) köken alır. Ürogenital kabartıdan adrenokortikal primordiumun ayrılarak oluşması altıncı ve sekizinci hafta civarlarında olur. Fetal adrenal korteks içte fetal zon, dışta definitif zondan oluşur. 9. Haftada nöral krest hücreleri adrenal beze göç eder ve adrenal medullayı oluşturur. Korteks medullayı içine alır ve sarar. İkinci trimester boyunca fetal zon büyüyerek böbrekten daha büyük boyutlara ulaşır. Adrenal primordiyumun oluşmasında Steroidegenik Faktör 1 (SF-1) önemli olup SF-1 yokluğunda adrenal aplazi oluşmaktadır [27, 28]. Ayrıca bu süreçte DAX-1, WNT-4 ve CITED-2 genleri de rol oynar [28]. İlk trimesterde adrenokortikal gelişim ve diferansiasyon adrenokortikotropik hormon (ACTH) bağımlı değildir. Gebeliğin 15. Haftasından sonra ACTH etkili rol almaya başlar. Postpartum birinci yıla kadar adrenal korteks fetal ve definitif zon olarak ikiye ayrılır. Doğumdan sonra içteki fetal zon regresyona uğrar ve iki yaş civarında zona retikularis olarak kalır. Definitif zondan ise dışta zona glomerulosa, içte zona fasikülata gelişir [29, 30].

Adrenal korteks dıştan içe doğru zona glomerulosa, zona fasciculata ve zona retikularis olmak üzere 3 tabakaya ayrılır. Zona glomerulosa adrenal korteksin %15'ini, zona fasciculata %75'ini ve zona retikularis de kalanını oluşturur. Her bir zondaki hücreler farklı hormonlar salgılarlar. Zona glomerulosadaki hücreler sferik

(yuvarlak) yuvalarda kümelenir ve diğer zonlardaki hücrelere kıyasla boyutları küçüktür. Zona fasciculatadaki hücreler ise büyük ve lipid yüklüdür. Fibrovasküler radial ağ içinde kordonlar oluştururlar. Zona retikulosa hem dış kısmındaki zona fasciculatadan hem de iç kısmındaki medulladan keskin hatlarla ayrılır. Hücreleri lipid yönünden fakirdir ve irregüler görünüme sahiptir.

Adrenal bez vasküler açıdan zengindir. Bu da metastazların adrenal beze eğilimini ve travmatik olmayan adrenal hemorajiyi açıklayabilir [31].

Her bir adrenal bezi üç arter besler;

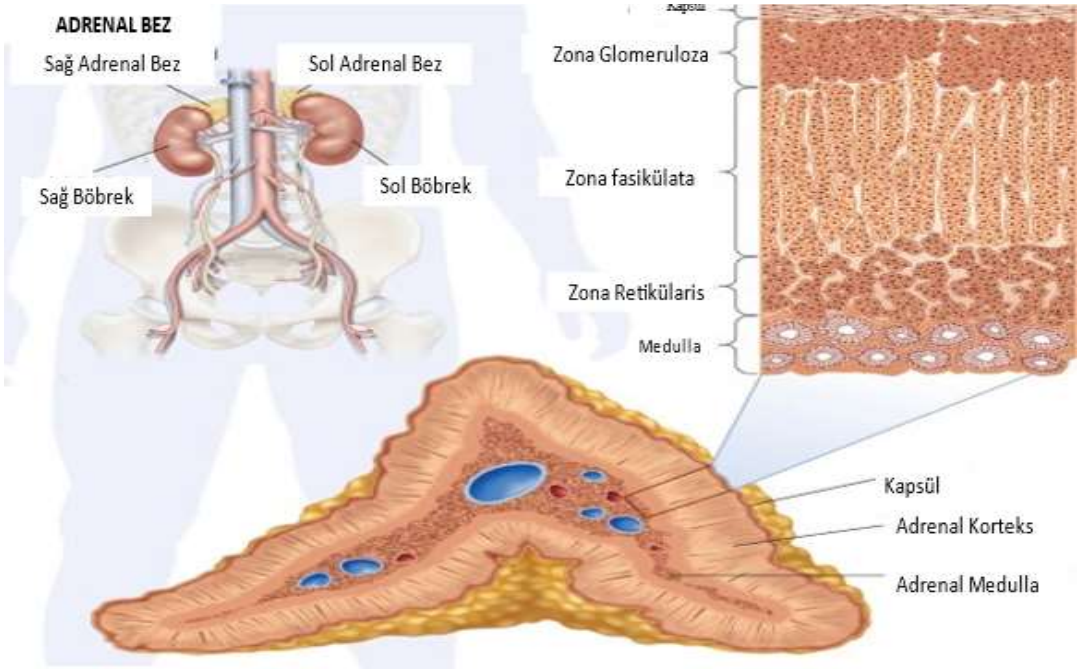
İnferior Frenik Arter ➡ Superior Suprarenal Arter

Abdominal Aort ➡ Orta Suprarenal arter

Renal Arter ➡ İnferior Suprarenal Arter

Kan, supkapsüler arteryal pleksusa kanalize olur ardından medulla ve korteksi besleyen sinüzoidlere dağılır [26, 32].

Sağ adrenal ven direkt vena cava inferiora drene olurken, sol adrenal ven sol renal vene dökülür.



Şekil 2.1. Adrenal Bez Anatomisi ve Histolojisi

2.2. ADRENAL BEZ FİZYOLOJİSİ

Adrenal kortekste; zona glomerulosadan mineralokortikoidler, zona fasciculatadan glukokortikoidler ve zona retikularisten adrenal androjenler salınır. Tüm adrenal steroidler siklopentanoperhidrofenantren yapısındadır ve tamamı kolesterolden sentezlenir [33]. Glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve progesteron 21 karbon atomu (C21), androjenler 19 karbon atomu (C19), östrojenler 18 karbon atomu (C18) içerir. Steroidogenez, ACTH uyarısı ile hücre içi kolesterolün adrenal kortekse taşınmasını takiben, bir grup sitokrom P450 enzimlerinin dahil olduğu yolaklar aracılığıyla gerçekleşir [34]. Adrenal steroid sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı, kolesterolün stoplazmadan mitokondri içine STAR proteini aracılığıyla taşındığı basamaktır.

2.2.1. Minerolokortikoid Sentezi

Aldosteron; zona glomerulosadan üç adet sekretagogun etkisiyle salgılanır. Bunlar Anjiyotensin 2, potasyum ve çok az miktarda ACTH'tır. Somatostatin, dopamin ve heparin ise aldosteron sentezini inhibe eder. Günlük aldosteron üretimi, tuz alımına göre 80-200 mcg arasında değişir. Aldosteron sadece zona glomerulosada sentezlenir. Çünkü Aldosteron sentaz (CYP11B2) enzimi sadece bu alanda bulunur. Zona glomerulosada, 17 alfa hidroksilaz (CYP17A1) enzimi bulunmadığından ötürü kortizol sentezlenemez. Fakat kortikosteron ve deoksikortikosteron hem zona fasciculata hem de zona glomerulosada sentezlenebilir ve mineralokortikoid aktivite gösterebilir.

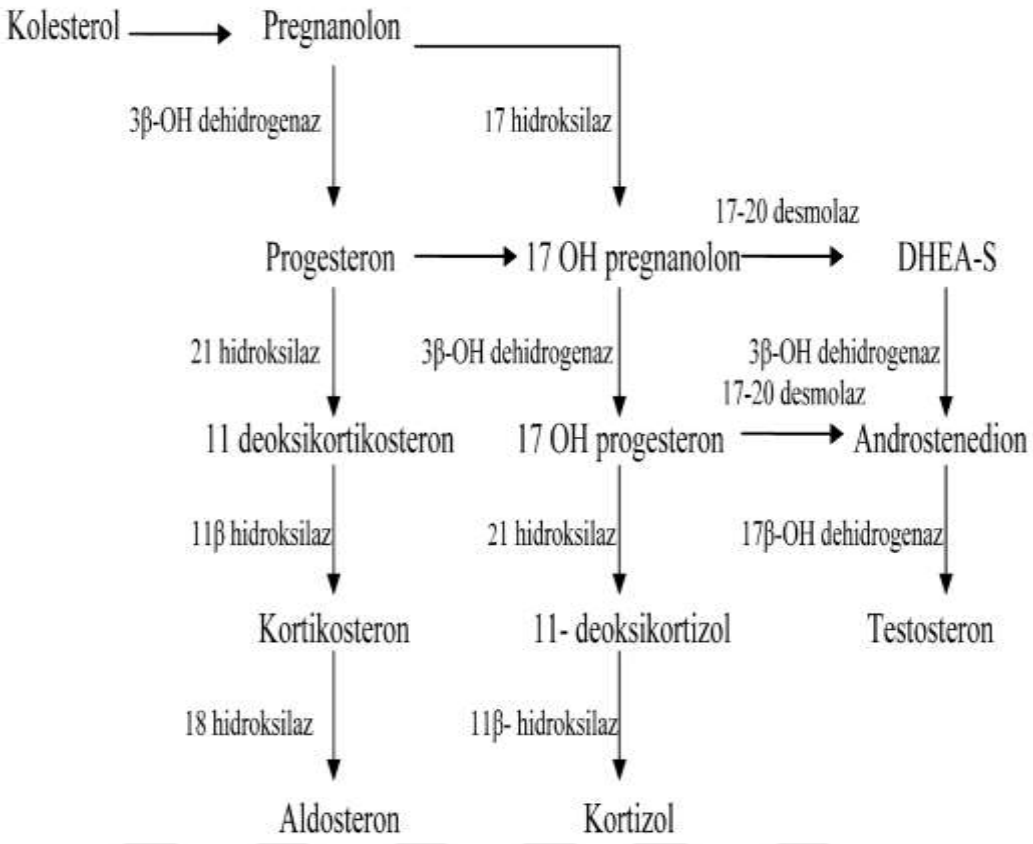
Aldosteron; distal tübül, toplayıcı kanal, kolon, tükrük bezi gibi dokularda reseptörüne bağlanır. Distal tübüldeki esas hücrelerde sodyum emilimi ve potasyum atılımına, toplayıcı kanalda ise hidrojen atılımına sebep olur.

2.2.2. Glukokortikoid Sentezi

Hipotalamusta paraventriküler nukleustan 41 aminoasitlik korkikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salgılanır. Ön hipofizde bulunan kortikotrop hücrelerdeki CRH reseptörlerine bağlanır. Bu hücrelerde 241 aminoasitten oluşan pro-opiomelanokortin (POMC) sentezlenir. ACTH ise 39 aminoasitten oluşup POMC'dan ayrılır. CRH hipotalamus dışındaki organlardan da sentezlenebilir. ACTH pulsatil modda ve sirkadiyen ritim ile salınır. Sabah saatlerinde en yüksek seviyelerde olup gün içerisinde giderek azalır. Ateş, cerrahi, yanık, hipoglisemi, hipotansiyon ve egzersiz gibi stres faktörleri kortizol sekresyonunu arttırır. Glukokortikoidler negatif feedback ile CRH ve ACTH sentezini inhibe ederler. Günlük 10-20 mg kortizol sentezlenir.

2.2.3. Adrenal Androjen Sentezi

Premenapozal kadınlarda dolaşımdaki androjenlerin %50'den fazlası adrenal bez kaynaklıdır. Erkeklerdeki ana kaynak iste testistir. Buna rağmen erkeklerde de adrenal androjen artışı klinik bulgular verebilir. Dehidroepiandrosteron (DHEA), sadece zona retikulariste dehidroepiandrosteron-sülfata (DHEA-S) dönüşür. ACTH; androjen sekresyonunu da uyardığından DHEA ve androsterodion sirkadiyen ritim gösterir. DHEA-S yarılanma ömrü uzun olması sebebiyle sirkadiyen ritme uymaz.



Şekil 2.2. Adrenal Kortekste Hormon Sentezi

2.2.4. Adrenal Medulla Fizyolojisi

Katekolaminlerin sentez yollarını, metabolizmasını ve yıkımını anlamak, feokromositoma ve paragangliomaların biyokimyasal değerlendirmesini kavramak için çok önemlidir [35]. Katekolaminlerin biyosentezi; gıdalarla alınan veya karaciğerde sentezlenen L-tirozin aminoasidinin, tirozin hidroksilaz aracılığıyla 3,4-dihidroksi-L-fenilalanine (L-DOPA) dönüşümü ile başlar. Bu dönüşüm katekolamin sentezinde hız kısıtlayıcı basamaktır. L-DOPA'nın dopamine dönüşümü, adrenal medulla, sempatik sinirler ve paragangliomalardaki kromaffin hücrelerin katekolamin veziküllerinde gerçekleşir. Dopaminin noradrenaline dönüşümünden dopamin beta hidroksilaz enzimi sorumludur. Noradrenalinden adrenalin sentezi feniletanolamin N-metil transferaz (PNMT) enzimi aracılığı ile olur. Bu enzim sadece adrenal medullada bulunduğundan adrenalin sentezinin neredeyse tamamı burada gerçekleşir[36].

Dolaşımdaki noradrenalinlerin çoğu santral ve sempatik sinir sisteminin noradrenerjik nöronlarından kaynaklanır.

Adrenalin, ana olarak adrenal medullada Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) enzimiyle metanefrine dönüşür. Metanefrin ise monoamin oksidaz (MAO) enzimi aracılığı ile venilmandelik asite (VMA) dönüşür. Noradrenalinlerin çoğu nöronlarda MAO ile metabolize edilir. Az bir kısmı ise COMT ile normetanefrine dönüşür. Dopamin ise farklı yolaklar ile metoksitiramine dönüşür. Metoksitiramin ise homovalinik asite dönüşür. Dolaşımdaki katekolaminlerin yarı ömrü çok kısadır (10-100 saniye). Plazma konsantrasyonları da oldukça değişkendir. Adrenalin ve noradrenalin hormonlarının COMT ile metabolize edilmesinde metil vericisi S-adenozil metiyonindir ve bu basamakta kalsiyum gerekir. Adrenal medulla hücrelerine kromaffin hücreleri veya feokromasit adı verilir. Hücreler kromik aside maruz kalırsa içerdikleri epinefrin ve norepinefrin melanine okside olur ve renkleri koyulaşır.

2.3. ADRENAL İNSİDENTALOMA

2.3.1. Tanım

Adrenal insidentaloma (Aİ), adrenal bez ile ilişkili herhangi bir yakınma veya fizik muayene bulgusu barındırmayan kişilere yapılan radyolojik tetkikler sırasında saptanan lezyonların genel adıdır [1]. Genel olarak 1 cm'den küçük adrenal insidentalomaların dikkate alınmaması şeklinde bir görüş birliği bulunmakta ve adrenal hormon fazlalığını düşündüren klinik semptom ve bulgular olmadığı sürece sadece 1 cm'den büyük lezyonlarda ek tanısal çalışma yapılması önerilmektedir [1, 37].

2.3.2. Patogenez

Adrenal insidentaloma patogenezi halen tam olarak açıklanamamaktadır. Aİ görülme sıklığının yaş ile arttığı bilinmektedir [38]. Bu da adenomların yaşlanan adrenalin bir temsili olabileceği, iskemik hasara yanıt olarak fokal hiperplazinin Aİ gelişiminde rol alabileceği hipotezini oluşturmuştur [39]. İnsülin hormonunun adrenal korteks üzerindeki mitojenik etkisinin, bu tümörlerin gelişimine katkıda

bulunabileceğini öne süren hipotezler de mevcuttur [40, 41]. Ek olarak hipotalamik - hipofiz – adrenal eksenin glukokortikoid geri bildirimine duyarlılığındaki değişimler, adrenal bezin uygunsuz bir şekilde yüksek seviyelerde adrenokortikotropik (ACTH) hormon tarafından kronik stimülasyonuna yol açıp, adenom gelişimine sebep olabilir [42]. Germline ve somatik mutasyonlar yalnızca fonksiyon gösteren Aİ alt tiplerinde tanımlanmıştır [43-45].

2.3.3. Epidemiyoloji

Günümüzde görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ve yaygın olarak kullanılması Aİ sıklığının artmasına yol açmıştır. Adrenal insidentalomaların sıklığı, dahil edilen hastaların özelliklerine ve kullanılan yöntemlere göre farklı çalışmalarda değişmektedir. Aİ prevelansı elde edilen verinin kaynağına göre (otopsi,cerrahi,radyoloj) değişkenlik göstermektedir. Binden fazla bireyin alındığı farklı otopsi serilerinde Aİ prevelansınının %1.05-%8,7 aralığında değiştiği ve ortalama %2 olduğu bildirilmiştir [46, 47]. Abdominal tomografi ile yapılan çalışmalarda Aİ prevelansının yaklaşık %4 olduğu gösterilmiş ve daha sonraları sıklığın yaklaşık %7'lere ulaştığı bildirilmiştir [48, 49]. Ayrıca Aİ prevelansı yaşla birlikte artar ve yaşlı hastalarda %10'lara kadar yükselir [38]. Obezite, diyabet ve hipertansiyon tanısı alan hastalarda Aİ prevelansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir [38]. Adrenal kitleler çoğunlukla benign olup tek taraflıdır, kadınlarda daha sık görülür ve genellikle fonksiyon göstermezler [1, 3, 50]. Aİ hastalarında primer adrenal karsinom sıklığı %2-5 arasında belirtilmektedir. Adrenal beze metastaz sıklığı ise %0.7-2.5 olarak saptanmıştır [4, 38, 48, 51]. Onkolojik hasta kohortlarında adrenal insidentalomaların %50-75'inin başta akciğer ve meme olmak üzere çeşitli solid kanserlerin metastazı olduğu bildirilmiştir [52]. Adrenal insidentalomaların etyolojisinde hem benign hem de malign lezyonların bulunması nedeniyle Aİ saptandığında malignite potansiyelinin araştırılması gerekmektedir.

2.3.4. Malignite Değerlendirmesi

Adrenal insidentalomaların malign olup olmadığının değerlendirilmesi için genelde radyolojik görüntüleme tekniklerinden faydalanılır. Adrenal kitlenin boyutu

ve görüntüleme özellikleri malignite potansiyeli hakkında bilgi verebilir. İtalya'da yapılan 887 hastanın katıldığı çalışmada adrenal karsinomların kitlenin boyutu ile ilişkisi olduğu ve adrenal karsinomların %90'ının tanı konulduğunda 4 cm'den büyük olduğu bulunmuştur [53]. Malign adrenal kitlelerde boyut ile prognoz arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada 62 adrenokortikal karsinom hastası retrospektif değerlendirildiğinde beş yıllık sağ kalım oranı %16 saptanırken daha düşük boyut ve evreli tümörlerde bu oran %42'ye yükselmiştir [54]. Günümüzde benign adrenal kitleleri malign kitlelerden ayırmak için kullanılan üç adet temel görüntüleme yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve Pozitron Emisyon Tomografi (PET) benign lezyonları tanımlamak ve maligniteyi dışlamak amacıyla kullanılmaktadır [55-61]. Görüntüleme özellikleri hormonal fonksiyonu öngermese de altta yatan patolojiyi öngörebilir ve şüpheli görüntüleme özellikleri olan Aİ hastalarında cerrahi rezeksiyon tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.

2.3.4.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

2.3.4.1.1. Kontrastsız BT

Adrenal insidentaloma değerlendirilirken ilk basamakta tercih edilecek görüntüleme yöntemi kontrastsız BT'dir. Kontrastsız BT'de dokuların X-ışını absorbsiyonu 'radyodansite' veya 'atenuasyon' olarak adlandırılır ve Hounsfield ünitesi (HU) birimi ile değerlendirilir. Suyun HU değeri geleneksel olarak 'sıfır (0)' kabul edilir ve dokuların atenuasyon değeri su ile karşılaştırılır. Dokuların yağ içeriği arttıkça HU değeri düşer. Adrenal adenomların yüksek yağ içerikleri nedeniyle HU değerleri genellikle 10'dan küçüktür. Fakat adrenal adenomların %30'unda (lipidden fakir adenomlar) ve malign lezyonlarda yağ içeriği düşük olduğu için atenuasyon > 10 HU ölçülür. Bu durumda ileri görüntüleme yöntemlerinin kullanılması gerekebilir [62-64]. Fakat bu hastalar için en iyi ikinci basamak görüntüleme yönteminin ne olduğu konusunda net bir fikir birliği yoktur.



Şekil 2.3. Sağ Adrenal Bezde Adenom BT görüntüsü

2.3.4.1.2. Kontrastlı BT

Adrenal adenomlar kontrastlı BT'de, intravenöz kontrastı hızlı bir şekilde alır, ancak aynı zamanda hızlı bir kontrast kaybına uğrarlar. Alınan kontrastın kaybı 'washout' olarak adlandırılır. Malign adrenal tümörlerin ise kontrast maddeyi hızla aldığı fakat kontrast maddenin daha yavaş yıkandığı varsayılır yani yavaş washout gösterirler.

Washout çalışmalarında intravenöz kontrast uygulanmasından önce ve sonrasında belirli zaman noktalarında (genelde kontrast verilmesinden 60 saniye ve 10 veya 15 dakika sonra) lezyonun HU değerleri ölçülür. Prekontrast HU değeri Hunativ, postkontrast 60. Saniyedeki HU değeri HUmaksimum, 10 veya 15 dakika sonraki HU değeri HU-10/15 dk olarak adlandırılır. Ölçülen HU değerleri ile mutlak ve rölatif washout değerleri hesaplanır.

Mutlak washout formülü = 100× (HUmaximum−HU10/15dk)/ (HUmaximum−HUnativ)

Rölatif yıkama formülü= 100× (HUmaximum−HU10/15dk)/HUmaximum

Mutlak washout değerinin >%60 ve rölatif arınmanın >%40 olması adrenal lezyonun benign olduğunu düşündürür [62, 65, 66].

2.3.4.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

Erişim kolaylığı, düşük maaliyet ve kısa tetkik süresi nedeniyle BT adrenal lezyonların değerlendirilmesinde ilk kullanılacak tetkik olmasına rağmen MR da adrenal lezyonların değerlendirilmesinde BT kadar etkindir. Manyetik rezonans görüntüleme (MR) güçlü bir manyetik alana alınan vücuda radyofrekans darbeleri uygulandığında dokulardan yayılan zayıf radyo dalgası sinyallerini kullanan non-iyonizan radyasyona dayalı bir yöntemdir. Adrenal adenomların, yağ içermeyen adrenal kitlelerden ayırt edilmesinde su ve lipid moleküllerindeki protonların farklı salınım frekanslarına sahip olması esasına dayanan 'kimyasal şift' tekniği kullanılır [67-69]. MR sırasında elde edilen ‘chemical shift’ görüntülerde adenomların ayırt edilebilmesinin duyarlılığı %94, özgüllüğü %95 olarak bildirilmiştir [70]. MR’da adenomlar T1 ağırlıklı görüntülerde karaciğere göre hipo-izointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiper-izointens görünüm sergilerler.

MR’ın BT'ye göre avantajları radyasyona maruziyetin olmaması, iyot bazlı kontrast madde kullanılmaması ve doku kontrast çözünürlüğünün üstün olmasıdır. Kontrastlı ve/veya kontrastsız BT'de düşük lipid içerikli adrenal kitle saptanırsa MR ile değerlendirme ve kimyasal şiftt görüntüler ayırıcı tanıda kullanılabilir

2.3.4.3. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

PET görüntülemelerindeki temel olay malign lezyonların artmış hücre içi glukoz alımı sebebiyle bunun saptanması ve malign lezyonların bu mekanizmayla tespit edilmesidir. Pozitron emisyon tomografisi (PET), beta-radyasyon yayan radyoizleyiciler ile işaretli radyofarmasötiklerin üç boyutlu dağılımını gösteren tomografik bir görüntüleme yöntemidir. Günümüzde en yaygın kullanılan radyoizleyici Flor-18 (18-F) iken en yaygın PET radyofarmasötiği ise F-18 ile işaretlenmiş florodeoksiglukozdur (FDG). FDG bir glukoz analoğu olup tıpkı glukoz gibi membran glukoz taşıyıcıları (GLUT) ile canlı hücrelerin içine alınır. Hücre içinde

glukoz daha fazla enzimatik parçalanmaya uğrarken, FDG glikolitik yolakta ilerleyemez ve hücre içinde hapsolur. Malign hücrelerin glukoz ihtiyacı arttığı için normal hücrelerden daha fazla glukoz ve FDG alırlar [71].

PET'de glukoz tutulumunu kantitatif açıdan ölçmek için en yaygın kullanılan parametre standartize tutulum değeridir (SUV). Malign lezyon potansiyelini yüksek oranda ekarte ettiren SUV oranı (Adrenal SUVmax/Karaciğer SUVmax) <1,45-1,6 olarak çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir [56, 72]. Malignite öyküsü olan veya BT ve MR tetkiki sonucunda malignite şüphesi olan hastalarda yüksek özgüllüğünden yararlanmak amacıyla PET tetkiki güncel yaklaşımda kullanılmaktadır [38, 48]. Fonksiyonel olmayan adrenal kitleye sahip 26 hastada (13 malign, 13 benign) yapılan retrospektif bir çalışmada malign lezyonların tamamında artmış FDG tutulumu saptanırken, benign lezyonların hiçbirinde bu bulguya rastlanmamıştır [73]. Fakat farklı çalışmalarda, az sayıda da olsa benign adenomların da FDG biriktirebildiği gösterilmiştir [56, 74].

PET/BT'nin dezavantajları zor ulaşılabilir olması, daha pahalı olması ve fonksiyonel adrenal kitleler benign olsa bile FDG tutulumunun artmış olabileceğidir [71, 75].

Tablo 2.1. Adrenal İnsidentalomaların Görüntüleme Özellikleri

BENİGN ADENOM	ADRENOKORTİKAL KARSİNOM
Yuvarlak, düzgün sınırlı, homojen dansitede	Düzensiz sınırlı, homojen olmayan dansitede, kalsifikasyon içermesi,
Tek taraflı	Tek taraflı
Çapı 4 cm'den küçük	Çapı 4 cm'den büyük
BT <10 HU	BT > 20 HU
Kontrastlı BT wash out oranı >%50	Kontrastlı BT wash out oranı <%50
MR'da hiperintensite	MR'da hipointensite
Keskin kenar boşluğu	PET yüksek SUV değeri

2.3.5. Fonksiyonalite Değerlendirmesi

Adrenal adenomların çoğunluğu nonfonksiyonel olmakla birlikte %10-15 kadarı aşırı hormon salgısı üretmektedir[3, 4]. Kitlenin malign açıdan değerlendirilmesinin ardından tüm Aİ hastaları da tanı anından itibaren aşırı hormon sekresyonu açısından değerlendirilmelidir. Hastalardan aşırı hormon sekresyonu açısından ayrıntılı bir öykü alınmalı ve bu hastalara detaylı fizik muayene yapılmalıdır. Görüntüleme yöntemleri sonucunda kitle adrenal lipom, myelolipom veya kist ile uyumlu olarak saptanırsa ve radyolojik kanıtlar net ise bu durumda hormonal değerlendirmeye gerek yoktur. Aİ hastaları fonksiyonel açıdan; Nonfonksiyone Adrenal İnsidentaloma (NFAI), Otonom Kortizol Sekresyonu (OKS), Cushing Sendromu (CS), Feokromasitoma (FEO), Primer Hiperaldosteronizm (PHA) adı altında beş farklı grupta değerlendirilebilir.

Adrenal insidentalomaları olan tüm hastalarda hiperkortizolizmi dışlamak için 1 mg DST ve feokromositomanın dışlanması için idrarda fraksiyone metanefrinlerin veya plazma serbest metanefrinlerin ölçümü önerilmektedir. Eş zamanlı hipertansiyonu veya açıklanamayan hipokalemisi olan hastalarda ise primer hiperaldosteronizmi dışlamak için plazma aldosteron düzeyi /plazma renin aktivitesi oranının kullanılması önerilmektedir [1].

2.3.5.1. Fonksiyon Göstermeyen Adrenal İnsidentaloma (NFAİ)

Fonksiyonel olmayan Aİ, adrenal kaynaklı hormon hipersekresyonuna neden olmayan işlevsiz benign adrenal tümörlerdir [1]. Aİ hastalarında en sık görülen formdur ve bu kitlelerin malign dönüşüm veya fonksiyonalite kazanma riski çok düşüktür. Yapılan bir çalışmada malign transformasyon riski %0,2 olarak saptanmıştır [3]. NFAİ hastalarında OKS dönüşüm riski %0-11 oranlarında gözlenmektedir. CS gelişme riski ise çok daha düşüktür ve yapılan bir çalışmada %0,3 olarak saptanmıştır [3]. FEO ve PHA dönüşme riski ise yapılan çalışmalarda %0-2 aralığında değişmektedir fakat bu çalışmalarda ilk görüntülemenin ve biyokimyasal testlerin doğru yapılıp yapılmadığı belirsizdir [1].

Fonksiyonel olmayan Aİ her ne kadar isminden de anlaşılacağı gibi işlevsiz olarak değerlendirilse de son yıllarda yapılan bazı çalışmalar bunun tersini göstermektedir. Bir çalışmada NFAİ hastalarında açlık kan şekerinin, total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerinin ve metabolik sendrom sıklığının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [76]. Buna sepep olarak ise NFAİ hastalarında salgılanan kortizolün geleneksel yöntemler ile tespit edilemediği öne sürülmüştür [13]. Bu hasta grubunu kardiyovasküler açıdan analiz eden çalışmalarda, endotel disfonksiyonunu ve aterosklerozu göstermek amacıyla çeşitli parametreler kullanılmış. Karotis intima media kalınlığı (KİMK) bu çalışmalarda kullanılan parametrelerden birisidir. NFAİ hastalarında subklinik ateroskleroz belirteçlerinin bozulması ve kardiyovasküler riskte artış bazı çalışmalarda gösterilmiştir [14, 15, 77]. Yener ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NFAİ hastalarında kontrol grubuna kıyasla KİMK artışı saptanmıştır ve bu artış sabah saatlerinde ölçülen kortizol düzeyiyle korele bulunmuştur. NFAİ hastalarında metabolik sendrom sıklığının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [78]. Ribeiro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NFAİ hastalarında kontrol grubuna kıyasla metabolik sendrom sıklığında artış olduğu gösterilmiştir [78]. Bazı küçük kesitsel çalışmalarda kardiyometabolik hastalıklar ile NFAİ arasında potansiyel ilişki olduğu öne sürülmüştür [13, 79, 80]. Peppa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NFAİ hastalarında kontrol grubuna kıyasla sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), açlık kan şekeri ve insülin direncinde artma, HDL düzeyinde azalma saptanmıştır [80]. Lopez ve arkadaşlarının yaptığı gözlemsel kohort çalışmasında ise NFAİ hastaları ve kontrol grubundaki hastalar en az üç yıl boyunca takip edilmiş ve takip sonucunda NFAİ hastalarında tip 2 DM gelişme riskinde artış olduğu belirtilmiştir [81].

2.3.5.2. Kortizol Hipersekresyonu

2.3.5.2.1. Otonom Kortizol Sekresyonu

Hiperkortizolizm taraması için önerilen tarama testi 1 mg DST'dir. 1 mg deksametazon supresyonu sonrası sabah serum kortizol düzeyi ≤1,8 mcg/dL olanlarda hiperkortizolizm dışlanır. Cushing sendromu ile ilişkili semptom ve/veya bulguların

yokluğunda supresyon sonrası sabah serum kortizol düzeyi 1,9-5 mcg/dL olanlar "olası otonom kortizol sekresyonu" ve >5 mcg/dL olanlar " otonom kortizol sekresyonu" olarak tanımlanır [1].

Kortizol düzeyi 1,8 mcg/dl üzerinde olan hastaların kardiyovasküler açıdan daha yüksek risk taşıdığını gösteren çalışmalar mevcuttur[8, 11]. Bu hastalar NFAİ hastalarına göre enfektif komplikasyonlar ve kardiyovasküler hastalıklar sebebiyle daha kısa bir yaşam ömrüne sahiptir[11, 12]. OKS ile Tip 2 DM, HT, obezite, dislipidemi gibi metabolik hastalıklar arasında ilişki saptanmıştır ve bu ilişki sebebiyle kardiyovasküler risk ve mortalitede artış mevcuttur [7, 10, 12, 53, 82, 83]. OKS hastalarında NFAİ hastalarına kıyasla, zaman geçtikçe kan basıncı kontrolü, lipid metabolizması ve glisemik kontrol açısından daha fazla bozulma eğilimi vardır [13, 83-85]. Aynı zamanda OKS hastalarında düşük kemik mineral dansitesi, verterbal fraktür sıklığında artış, kemik kalitesinde azalma gösterilmiştir [84].

Otonom Kortizol Sekresyonuna sahip hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlar, metabolik hastalık sıklığındaki artış, fraktür riskindeki artış bu kitlelerin tedavisi hakkında çeşitli fikirlerin ortaya atılmasına sebep olmuştur. Güncel kılavuzlar kortizol baskılanması olmayan (1 mg DST sonucunda kortizol > 5 mcg/dL) ve hiperkortizolemi ile ilişkili en az iki komorbiditeye sahip olan OKS hastalarında cerrahi tedaviyi seçenek olarak önermiştir. Fakat geri kalan olgularda cerrahi endikasyon için bir anlaşmaya varılamamıştır ve hasta özelinde cerrahi endikasyonun değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir [1]. OKS hastalarında adrenalektomiyi destekleyen kanıtların kalitesi çok düşük seviyededir. Bununla birlikte Bancos ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analiz çalışmasında OKS hastalarında cerrahi ve konservatif tedavilerin etkileri karşılaştırılmıştır. Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda konservatif tedavi uygulanan hastalara göre DM ve HT gibi kardiyovasküler riski arttıran hastalıklarda genel bir iyileşme saptanmış [86].



Şekil 2.4. Otonom Kortizol Sekresyonu ile İlişkili Durumlar

2.3.5.2.2. Cushing Sendromu

Uzun süreli kortizol fazlalığının sebep olduğu semptom ve fizik muayene bulgularından oluşan bir sendromdur. CS belirgin klinik bulgular gösterdiği için bu hastaların adrenal kitle ile başvurması pratikte sık rastlanmayan bir durumdur. Adrenal kitle ile başvuran hastalarda Cushing taraması için 1mg DST yapılır. Klinik olarak CS'den şüphenilen hastalarda ise tarama testi olarak 1 mg DST, gece yarısı serum kortizolü, gece yarısı tükrük kortizolü ve 24 saatlik idrar kortizolü kullanılabilmektedir. Tarama testlerinin CS'yi desteklemesi halinde kesin tanı için ikinci basamak tetkiklere başvurulur.

Cushing Sendromu Nedenleri: Cushing sendromu kortikotropin ACTH bağımlı veya bağımsız olmak üzere ikiye ayrılır. Endojen CS vakalarının yaklaşık yüzde 80'i ACTH bağımlıdır, yaklaşık yüzde 20'si ACTH' dan bağımsızdır [87]. Kronik hiperkortizolemi, hem CRH hem de hipofizden salgılanan ACTH hormonunu inhibe eder [88]. CS ile başvuran hastalarda en sık neden ekzojen glukokortikoid kullanımına bağlı olarak İyatrojenik Cushing'dir. İkinci en sık sebep ise hipofizden aşırı miktarda ACTH salınımına bağlı olarak gerçekleşen Cushing Hastalığıdır [89].

Tablo 2.2. Cushing Sendromu Nedenleri

TANI	SIKLIK
Acth Bağımlı Cushing Sendromu	%80
Cushing Hastalığı	%68
Ektopik Cushing Sendromu	%11
Ektopik CRH Sendromu	%1
ACTH Bağımsız Cushing Sendromu	%20
Adrenal Adenom	%10
Adrenal Karsinom	%8
Primer Pigmente Mikronodüler Hiperplazi	%1
Bilateral Makronodüler Hiperplazi	< %1

Cushing Sendromu Belirti ve Bulguları: Kronik kortizol maruziyetine bağlı olarak CS hastalarında klinik bulgular çok çeşitlidir. Reproduktif, dermatolojik, metabolik, kardiyovasküler, kas-iskelet sistemi, nöropsikiyatrik, enfektif bulgu ve belirtiler CS hastalarında ön plana çıkar [90, 91]. Hiperkortizoleminin sebep olduğu morbiditeye ek olarak mortalite oranlarında da artış vardır.

Tablo 2.3. Cushing Sendromu Semptom ve Bulgular

SEMPTOMLAR	BULGULAR
Kilo Alma	Obezite
Menstrual Düzensizlik	Pleatora
Hirşutizm	Aydede Yüz
Psikiyatrik Bozukluk	HT
Sırt Ağrısı	Kolay morarma ve zedelenme
Kas Zayıflığı	Stria
Kırık	Hiperpigmentasyon
Saç Dökülmesi	Ödem

2.3.5.3. Primer Hiperaldosteronizm

Adrenal Korteksten salgılanan aldosteron hormonunun aşırı sekresyonu ve renin supresyonu ile ortaya çıkan, hipertansiyonun yeterince teşhis edilemeyen sekonder sebeplerinden birisidir. PHA başlangıç belirtileri HT ve hipokalemidir. HT, açıklanamayan hipokalemi ve metabolik alkaloz üçlüsü olan herhangi bir hastada mineralokortikoid fazlalığının varlığından şüphelenilmelidir [92-94]. Ancak vaka serilerinde sıklıkla potasyum seviyeleri normal olarak gözlenmiştir.

Eski çalışmalar hipertansif hastaların %1'inden daha azında primer aldosteronizm olduğunu öne sürmektedir. Fakat son yirmi yılda yayınlanan çalışmalarda prevelansın oldukça yüksek olduğunu tespit edilmiştir [95-98]. Retrospektif, çok merkezli yapılan bir araştırmada hipertansif vakalarda PHA taraması için plazma aldosteron renin oranının kullanımının yaygınlaşmasının tanı konulma sıklığını arttırdığı belirtilmekte ve PHA prevelansının %10'a kadar yükseldiği ifade edilmektedir [96, 98, 99].

Adrenal kitle ile başvuran hastalarda PHA taraması eğer hasta hipertansif ise yapılır. Tarama testi olarak serum aldosteron düzeyi (ng/dl) / plazma renin aktivitesi

(ng/ml/saat) kullanılmaktadır. Bu oran 20'nin üzerinde ise doğrulama testleri ve ileri tetkiklere geçilmelidir.Test öncesinde tuz alımının kısıtlanmamasına dikkat edilmelidir. Hasta aç olarak gelmeli, yataktan kalktıktan en az yarım saat sonra örnekleme yapılmalı ve örnekleme öncesi hasta en az 15 dakika oturmalıdır. Çünkü Renin-Anjiotensin-Aldosteron sistemi postür değişikliklerinden etkilenebilmektedir.

Aldosteron Üreten Adenom (APA; Conn Sendromu) ve Bilateral İdiopatik Adrenal Hiperplazi (BİAH) en sık görülen alt tipleridir.APA tedavisi cerrahiyken, BİAH tedavisi medikaldir.

2.3.5.4. Feokromasitoma

Feokromasitoma, adrenal medullanın kromaffin hücrelerinden kaynaklanan nadir görülen bir tümördür. Aİ hastalarında FEO prevelansı %3 olarak bildirilmiştir [3]. FEO hastalarının klasik semptomatik triadı; epizodik baş ağrısı terleme ve taşikardiden oluşur [100, 101]. Hastaların yaklaşık yarısında paroksismal HT mevcuttur. Primer HT olan hastalarda da paroksismal semptomlar olabilir [102]. Geçmişte FEO hastalarının tamamının semptomatik olduğu düşünülse de BT kullanımın yaygınlaşması ile FEO hastaları, presemptomatik aşamada da tanı almaya başlamıştır [103, 104]. FEO hastalarının yaklaşık %50'si semptomatiktir ve semptomlar paroksismal özellik gösterir. 2005-2016 yılları arasında tedavisi süren 271 FEO hastasına dair yapılan çalışmada hastaların %61'i tesadüfi saptanan kitle ile, %27'si FEO ilişkili semptomlar aracılığıyla, %12'si mutasyona dayalı testler ile tanı almıştır [105]. Adrenal kitleyle başvuran hastalarda biyokimyasal testler, Kontrastsız BT'de kitle > 10 HU ise yapılmalıdır. Eğer <10 HU ise yapılmasına gerek yoktur [106]. 1,5 cm'den küçük FEO kitleleri normal biyokimyasal sonuçlara sahip olabilir. FEO kitlelerin biyokimyasal olarak tespit edilmesi için belirgin boyutlarda olması gerekebilir. İşlevsiz olarak görünen, lipidden fakir ve vaskülerite artışı olan adrenal kitleler cerrahi rezeksiyon açısından değerlendirilmelidir.

Tablo 2.4. Feokromasitoma Karakteristik Görüntüleme Özellikleri

BT > 20 HU
Kontrastlı BT wash out oranı <%50
Kitlede vaskülerite artışı
MR'da hiperintensite
Kistik ve hemorajik değişiklikler
Değişken boyutlarda ve bilateral olabilir

Eğer biyokimyasal değerlendirme yapılacak ise en uygun tarama testi 24 saatlik idrar örneğinde fraksiyone metanefrinlerin değerlendirilmesidir. Bu testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü %98 olarak bildirilmiştir [107-109]. Feokromasitoma tanısı için fraksiyone metanefrinlerin, testin referans aralığının üst limitinden 3 kat fazla olması gerekmektedir.

FEO'da temel tedavi tümörün cerrahi rezeksiyonudur. FEO'da medikal tedavi; cerrahi öncesi hazırlık, akut HT kriz ve semptomların çözümüne yönelik kullanılabilir.

2.3.6. Opere Edilmeyen Adrenal İnsidentalamalarda Takip

İlk görüntülemede benign olan ve boyutu 4 cm'den küçük olan AI'de tekrar görüntüleme yapmaya gerek yoktur. Benign ve 4 cm'den büyük ise, 6-12 ay sonrasında bir defaya mahsus kontrastsız BT veya MR çekilebilir [1]. Eğer ilk görüntülemede şüpheli görünüm varsa 6-12 ay sonra kontrastız BT veya MR çekilmelidir. En büyük çapta en az 5 mm'lik artış veya aynı çapta %20'den fazla büyüme varsa cerrahi yapılmalıdır. Bu eşiğin altındaki büyümelerde 6-12 ayda bir takip için BT veya MR çekilmelidir [1]. Başlangıçta NFAİ olarak değerlendirilen hastalarda yeni bir klinik bulgu gelişmezse veya mevcut kliniğinde kötüleşme olmazsa hormonal değerlendirme gerekmez [1]. OKS'de ise başvuru anında bazal ACTH, 24 saatlik idrarda kortizol, tükrük kortizolü ve komorbidite değerlendirmesi sonrası, takip sürecinde yıllık komorbidite taraması ve 1 mg DST tetkiki yapılır. Olası OKS'de ise komorbidite varsa

bazal ACTH, tükrük kortizolü ve idrar kortizolü bakılır. Takiplerde ise yıllık 1 mg DST ve komorbidite taraması yapılır.

2.3.7. Adrenal İnsidentaloma Hastalarında Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi

Adrenal insidentaloma hastalarının kardiyovasküler riski daha önce yapılan birçok çalışmada farklı analiz yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda kardiyovasküler riski değerlendirmek için, endotel disfonksiyonunu ve aterosklerozu göstermek amacıyla çeşitli analiz yöntemleri kullanılmıştır. Akım aracılı dilatasyon (FMD) ve Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK) bu yöntemlerden bazılarıdır.

Adrenal insidentaloma hastalarında kardiyometabolik risk artışı kortizol hipersekresyonuna sebep olan durumlar (Otonom kortizol sekresyonu, Cushing) ile ilişkilendirilse de fonksiyonel olmayan Aİ hastalarında da risk artışını gösteren çalışmalar mevcuttur [14, 15, 77, 81]. Tuna ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NFAİ hastalarında kontrol grubuna kıyasla hipertansiyon prevelansı ve KİMK artışı saptanmıştır [79]. Emral ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise, 83 NFAİ hastası ve hasta grubu ile yaş cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından eşleşen kontrol grubundaki 56 hasta karşılaştırılmıştır. NFAİ grubundaki hastalarda metabolik sendrom sıklığında artış, insülin direnci ve KİMK artışı saptanmıştır [76].

Adrenal insidentaloma hastalarında literatürde, primer korunma için kardiyovasküler riski değerlendiren risk skorlama sistemlerini kullanan bir çalışma bulunmamaktadır.

2.3.7.1. Primer Korunma İçin Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi

Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıklar (ASKVH) genel popülasyonda yaygındır ve yaşla birlikte görülme sıklığı artar. 60 yaşın üzerindeki yetişkinlerin çoğu bu hastalıklardan muzdariptir. 2012 ve 2013 yıllarında ASKVH bağlı ölümlerin yıllık bazda 17,3 milyon kişi seviyesinde olduğu tahmin edilmektedir [110-112].

Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH) dört başlık altında toplanabilir



Şekil 2.5. Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıklar

Bilinen KVH tanısı olmayan 30 yaşındaki sağlıklı bireylerde yaşam boyu KVH geçirme riski %50'ye yaklaşmaktadır [113]. Koroner Kalp Hastalıkları bir numaralı ölüm sebebidir ve kardiyovasküler hastalıklar içerisinde en yüksek paya sahip alt gruptur [114, 115].

ASKVH gelişme riski, geleneksel risk faktörleri gözden geçirilerek tahmin edilebilir. Hastaya özgü tedavi önerileri yapılırken ASKVH gelişme riskini hesaplamak arzu edilen bir yöntemdir. Toplumun önemli bir kesimini etkileyen bu hastalığa yönelik riski hesaplamak ve buna yönelik tedavi modaliteleri geliştirmek sağlıklı ve daha uzun süren bir yaşamın kapılarını bize açabilir.



Şekil 2.6. Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri

ASKVH riskini hesaplamak için yaygın olarak kullanılan skorlama sistemleri mevcuttur. ASKVH hastalıklarını önlemeye odaklanan kuruluşlar ve toplumlar tarafından sürekli yeni algoritmalar üretilmektedir ve bu yüzden dinamik bir alandır. Tüm risk modellerinin dezavantajları ve avantajları olmakla birlikte,hastaların tamamı için uygun olan tek bir risk modellemesi yoktur [116, 117].

2.3.7.2. Framingham Risk Skoru

Orijinali 1998 yılında yayınlanan Framingham risk skoru, büyük çoğunluğu Avrupalı beyaz ırkı içeren bir topluluktan elde edilmiştir [118]. Sonraki çalışmalarda bunun siyahi ırkta da anlamlı sonuçlar gösterdiği öne sürülmüştür [119]. 2002 yılında dislipidemi tedavisi ve taramasına yönelik tavsiyelerde kullanılması amacıyla risk skoru revize edilmiştir [120]. 1998 yılında yayınlanan ve 2002 yılında revize edilen

Framingham Risk Skoru; inme, geçici iskemik atak ve kalp yetmezliği gibi aterosklerozun potansiyel manifestasyonları ve olumsuz sonlanımlarını içermemekteydi. Hastalar için önemli olan bu sonlanımlar güvenilir tahmin yeteneğine sahip olduğu gösterilen 2008 Framingham Risk Skoruna dahil edildi [121]. Bu modelinin limitasyonlarından birisi ailede erken ASKVH geçmişinin modele dahil edilmemesidir. Bu da ailesinde erken ASKVH öyküsü olan hastalarda riski hafife alabilir. Framingham Risk Skorunu hesaplarken; hastanın yaşı, cinsiyeti, sigara kullanımı,total kolesterol ve HDL düzeyi, SKB ve kan basıncına yönelik medikal tedavi alma durumu, DM tanısının mevcudiyeti gibi parametler sorgulanır. Daha önce ASKVH geçmişi olmayan hastalara uygulanan bir modeldir. Bu modelleme aşağıda belirtilen sonlanım noktalarının 10 yıl içinde gelişme riskini tahmin etmeye yardımcı olur.

Framingham Risk Skoru Sonlanım Noktaları

1. KVH sebebiyle ölüm
2. Ölümcül olmayan miyokard infarktüsü (Mİ)
3. Anjina Pektoris
4. Koroner Revaskülarizasyon
5. Ölümcül veya ölümcül olmayan inme
6. Geçici İskemik Atak
7. İntermittan Kladikasyo

2.3.7.3. Amerikan Kardiyoloji Derneği (AHA) Risk Skorlayıcısı

Siyahi ve beyaz Amerikalıları içeren geniş bir popülasyondan elde edilen verileri içeren ilk risk modelleme sistemidir. Birkaç adet kohort çalışması bu risk skorunu oluşturmak için kullanılmıştır [122]. Model, 2008 Framingham ile benzer paramatreleri içerse de sonlanım noktaları olarak yalnızca ölümcül ve ölümcül olmayan Mİ, inme ve kardiyovasküler hastalık sebebiyle ölümü içerir. AHA modelinin limitasyonlarından birisi ailede erken ASKVH geçmişinin modele dahil edilmemesidir. Bu da ailesinde erken ASKVH öyküsü olan hastalarda riski hafife alabilir. 2018 yılında bu modelleme sistemi güncellenmiştir [123]. AHA risk skoru

hesaplanırken hastanın yaşı, cinsiyeti,ırkı, total kolesterol ve HDL düzeyi, sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyi, DM ve HT'ye yönelik tedavi alma durumu ve sigara kullanım durumu gibi parametreler sorgulanır. Daha önce ASKVH geçmişi olmayan hastalara uygulanan bir modeldir. Yalnızca 40-79 yaş aralığındaki bireylere uygulanması önerilmiştir. Bu modelleme aşağıda belirtilen sonlanım noktalarının 10 yıl içinde gelişme riskini tahmin etmeye yardımcı olur.

AHA Risk Skoru Sonlanım Noktaları

- KVH sebebiyle ölüm
- Ölümcül olmayan Mİ
- Ölümcül veya ölümcül olmayan inme

2.3.8. Adrenal İnsidentaloma Ve Vücut Kompozisyonu

Adrenal insidentaloma hastalarının vücut kompozisyonu daha önce yapılan birçok çalışmada farklı analiz yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Kim JH ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, otonom kortizol sekresyonu saptanan kadın hastaların özellikle alt ekstremitelerinde daha az iskelet kası kitlesine sahip oldukları saptanmıştır [124]. Debono ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, otonom kortizol sekresyonu olan bireylerin, NFAİ'lere kıyasla viseral yağ dokusunda anlamlı artış saptanmıştır [125]. Moraes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kontrol grubu ile NFAİ grubu arasında vücut kompozisyonu açısından anlamlı bir farklılık saptanmamış. Yine bu çalışmada 1 mg DST sonucu ile vücut kompozisyonu arasında korelasyon saptanamamış[16]. Yener ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise üç yıllık takip sonunda NFAİ hastalarında viseral ve subkutan yağ dokuda anlamlı bir artış saptanmamış, fakat OKS hastalarında takip sonunda viseral yağ dokuda anlamlı artış saptanmış [126].

2.3.8.1 Yetişkinlerde Vücut Kompozisyonu Ölçümü

Vücut kompozisyonu; vücudumuzdaki yağ, kas, kemik doku yüzdelerini ifade eder. Vücut kompozisyonunu belirleyen yöntemler gelişmeye devam etmekte, bu da

yapılan ölçümlerin güvenilirliğini ve kolaylığını arttırmaktadır [127, 128]. Vücut ağırlığı tüm dokuların ağırlığının toplamını yansıtırken, vücut kompozisyonu yağlı ve yağsız kütle miktarlarını ölçmemizi sağlar. Yağsız kütle; kemikleri, dokuları, kasları ve organları kapsar. Vücut kompozisyonu ölçümü en sık bilimsel araştırmalarda kullanılması amacıyla yapılır fakat bazı klinik durumlarda da kullanımı faydalı olmaktadır.

Bu klinik durumlar;

- Yetersiz beslenen hastalar
- Viseral yağ dokusundaki artışı belirlemek (Viseral yağ dokusundaki artış, DM ve KVH riskinde artış ile ilişkidir)
- Büyüme, gelişme (bebeklik ve çocukluk), yaşlanma (sarkopeni) ve belirli hastalık durumlarıyla (örn; DM) ilişkili vücut değişikliklerini belirlemede [129-133]
- Vücut kitle indeksinin, toplam yağ kütlesi ile uyumsuz olduğundan şüphelenilen hastalarda (örn; vücut geliştiriciler, yaygın vücut ödemi olan hastalar, sarkopenik obez hastalar) [134]

başlıkları altında toplanabilir.

2.3.8.2. Vücut Kompozisyonu Ölçüm Metodları

Ölçüm metodları gelişmeye devam etmektedir. Her bir metodun uygulama kolaylığı, maliyeti, kesinliği ve tekrarlanabilirliği farklı düzeylerdedir [135, 136]. Rutin olarak klinik pratikte adipoziteyi tahmin etmek için antropometrik ölçümler yeterlidir. Bununla birlikle VKİ ve adipozitenin uyumsuz olduğundan şüphelenilen hastalarda vücut kompozisyonunu ölçmek için başka teknikler gerekebilir.

2.3.8.2.1. Antropometrik Ölçümler

Boy ve kilo en yaygın ölçülen parametrelerdir. Obezite tedavisi ile ilgili klinik kararların alınmasında büyük önem taşırlar. Boy ve kilo birkaç yöntem kullanılarak

birbirleriyle ilişkilendirilebilir. En sık yöntem VKİ ölçümüdür. VKİ; kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile bulunur. VKİ, obeziteyi teşhis etmek için rutin olarak klinik pratikte kullanılır. Vücuttaki yağ miktarı ile korele olmasına rağmen doğrudan yağ miktarını ölçmez. Vücut yağ yüzdesi, yaşa, cinsiyete, etnik kökene göre değişir. Normal kilolu kadınlar için sağlıklı kabul edilen vücut yağ yüzdesi 20-35 aralığında iken erkeklerde bu oran %8 - %25 arasında değişmektedir [137]. Bel çevresi de önemli bir antropometrik ölçümdür. İliak krest seviyesinde yatay bir düzlem üzerine yerleştirilen esnek bir bant ile ölçülür. Bel çevresinin üst sınırı erkeklerde 102 cm, kadınlarda ise 88 cm olarak kabul edilir ve bu sınırların üstü artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir [138]. Abdominal obezitesi olan hastalar KVH, DM, dislipidemi, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NASH) açısından yüksek risk altındadır ve bu hastalarda mortalite riski artmıştır [53, 139-143].

Vücut kompozisyonunu ölçmek için; Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA), MR ve BT gibi görüntüleme yöntemleri, Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA), İzotop Seyreltme (Total Vücut Suyu) gibi yöntemler kullanılmaktadır.

2.3.8.2.2. Biyoelektrik İmpedans Analizi

Biyoelektrik impedans analizi çabuk, invaziv olmayan bir yöntemdir ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemde vücuda düşük bir seviyede elektrik akımı verilerek BİA cihazı tarafından impedans ölçülür. İmpedans iletkenin uzunluğu ile doğru, kesit alanı ile ters orantılıdır. Vücuttaki toplam su miktarı impedans değeri ile belirlenebilir. Çünkü vücut suyundaki elektrolitler iyi bir elektriksel geçirgendir. Vücut suyunu ölçen impedanstan, yağ miktarını tahmin edebilmek için çeşitli formüller geliştirilmiştir [144, 145]. Biyoelektrik impedans analizinden yağ tahmini yapan çoğu formül, vücuttaki yağ miktarını daha az olarak tahmin eder [136, 145]. BİA cihazlarını kullanırken, vücut yağını tahmin etmek için onaylanmış formüller kullanmak önemlidir [145].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ARAŞTIRMANIN TASARIMI, YERİ VE SÜRESİ

Araştırmamız kesitsel, vaka-kontrol bir çalışma niteliğinde olup SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine ayaktan başvuran hastalarla gerçekleştirilmiştir. 30-06-2021 ile 30-06-2022 tarihleri arasında hastaların bilgilendirilmiş gönüllü olurları alındıktan sonra veri toplama formları hem hasta hem de doktorun katılımıyla doldurulmuş ve çalışmaya dahil olan laboratuvar ve radyolojik değerleri hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden elde edilmiştir.

3.2 KATILIMCILARIN SEÇİLİMİ

Araştırmaya dahil olan katılımcıların seçilimi aşağıdaki kriterlere göre yapılmıştır

Dahil Olma Kriterleri;

- Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine başvurmuş olma
- 40 yaşından büyük, 75 yaşından küçük olma
- Form doldurabilecek bilişsel ve fonksiyonel becerilere sahip olma
- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalama

Dışlanma Kriterleri;

- 40 yaşından küçük veya 75 yaşından büyük olma
- Demans tanısı veya belirtilerine sahip olma
- Gebelik
- Deksametazon metabolizmasını veya vücut kompozisyonunu etkileyecek (steroid, antiepileptik, diüretik v.b) ilaç kullanımı olan bireyler
- Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) tanısı olan bireyler

- Aktif malignite varlığı
- Şiddetli psikiyatrik hastalık
- Kazanılmış immün yetmezlik sendromu
- Tirotoksikoz
- Kronik Karaciğer Hastalığı
- İmmobilizasyon
- Romatolojik ve İnflamatuvar Hastalıklar
- Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık geçmişi

3.3 ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNTEMİ VE İZİNLER

Araştırmamızın Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK) onayı Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi TUEK'in 27.05.2021 tarihli E-50687469-799 sayılı kararıyla; etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.06.2021 tarihli 2021/39 numaralı kararıyla alınmıştır.

3.4 PROSEDÜR

Araştırmamızda fonksiyonel olmayan adrenal insidentaloma hastalarında, poliklinik şartlarında kolay ulaşılabilir, ucuz ve basit yöntemler ile kardiyovasküler risklerin incelenmesi planlandı. Bu amaçla 30.06.2021- 30.06.2022 tarihleri arasında, Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerinde, adrenal insidentaloma nedeniyle ayaktan takip edilen güncel kılavuzlara göre tetkik ve tedavileri yapılan hastalar adenom grubu olarak çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak ise adrenal dışı nedenlerle Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve İç hastalıkları polikliniklerinde takip edilen adenom grubundaki hastalarla yaş, cinsiyet ve VKİ açısından eşleştirilmiş olan bireyler alındı. Dahil edilme ve dışlama kriterleri uygulandıktan sonra planlandığı şekilde 80 NFAİ hastası ile 80 kontrol çalışmaya dahil edildi. Çalışma popülasyonunun son 6 ay

içerisindeki rutin tetkiklerden elde edilmiş olan tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, deksametazon supresyon testi, Hba1c ve lipid paneli gibi biyokimyasal değerleri sonuçları hastane bilgi yönetim sistemi veya dosya kayıtlarından temin edildi. Katılımcılardan ayrıca kan alınmadı.

Çalışmaya alınan tüm bireylerin; yaş, cinsiyet gibi demografik bilgileri, sigara ve alkol kullanım bilgileri, klinik semptom ve bulguları, mevcut hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar veri toplama formuna işlenerek kayıt altına alındı. Hipertansiyonun varlığı, kan basıncının SKB ≥140 ve/veya DKB ≥ 90 mm Hg olması, belgelenmiş tanının olması ve/veya antihipertansif ilaçlarla tedavi edilmesi olarak tanımlandı [146]. Diyabetin varlığı; mevcut kılavuzlara göre tanı kriterlerini karşılaması veya glikoz düşürücü ilaçlar alması olarak tanımlandı [147]. Dislipideminin varlığı, belgelenmiş tanının olması ve/veya lipid düşürücü ilaçlarla tedavi olarak tanımlandı. Metabolik sendrom tanısı için NCEP ATP III kriterleri kullanılmıştır [148, 149].

Hastaların tümüne fizik muayene yapıldı, SKB, DKB, bel çevresi, kalça çevresi, boy ve kilo ölçümleri ve muayene bulguları kayıt altına alındı.

Katılımcıların vücut kompozisyonu parametrelerinin değerlendirilmesi için Tanita marka biyoelektrik impedans analizi (BİA) cihazı kullanıldı.

Tüm katılımcıların kardiyovasküler riskinin değerlendirilmesi amacıyla Framingham Risk Skoru ve Amerikan Kardiyoloji Derneği Risk Skoru hesaplandı. Hasta ve gönüllülerin KİMK değerleri, 7,5 mHz lineer problu bir ultrasonografi cihazı kullanılarak mesai saatleri dışında Dr. Burcu Candemir tarafından yapıldı.

Hasta ve kontrol grubunun veri toplama formuna, yapılan tüm muayene ve ölçüm sonuçlarıyla birlikte Framingham ve AHA risk skoru gibi veriler de kaydedildi. Katılımcıların verilerini içeren bu formlar kilitli bir dolapta saklandı. Hastaların sorumlu hekimi tarafından planlanan tedavilerinde herhangi bir değişiklik yapılmadı

3.4.1 Adrenal İnsidentaloma Durumunun Değerlendirilmesi

Radyolojik Değerlendirme: Adrenal insidentaloma saptanan hastalarda malignite varlığının değerlendirilmesi için önerilen ilk basamak görüntüleme yöntemi kontrastsız bilgisayarlı tomografidir**.** Kontrastsız BT ile karakterizasyonu net yapılamayan adrenal kitleler için, adrenal protokollü dinamik BT (prekontrast, postkontrast değerlendirme) veya MR incelemesi önerilmektedir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların dosyalarında radyolojik görüntülemeleri mevcuttu. Malignite potansiyeli kontrastsız BT ile net belirlenemeyenler için güncel kılavuzların önerileri doğrultusunda dinamik BT veya MR görüntülemeleri yapıldı. Hastaların primer hekimi tarafından planlanan rutin değerlendirme tetkikleri dışında ayrıca görüntüleme yapılmadı.

Fonksiyonel Değerlendirme: Adrenal insidentalomaların fonksiyonel değerlendirmesi için güncel kılavuzların önerilerine uyularak sorumlu hekimleri tarafından tetkikleri planlandı. Tüm hastalar, FEO'nun ekarte edilmesi için üriner katekolamin atılımı açısından değerlendirildi. 24 saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrin düzeyinin normal aralıkta saptanması ile FEO ekarte edildi. Kortizol hipersekresyonunun dışlanması amacıyla tarama testi olarak 1 mg DST yapıldı. Saat 23.00- 24.00 arasında oral yolla 1 mg deksametazon alan hastalarda, ertesi sabah 08.00-09.00 arasında serum kortizol konsantrasyonu ölçüldü. Kortizol düzeyinin 1,8 mcg / dl altında olmasıyla kortizol hipersekresyonu tanısı dışlandı. Güncel kılavuzlara göre sadece hipertansif veya hipokalemisi olan hastalarda primer hiperaldosteronizmin ekarte edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle hipertansif veya hipokalemik olan hastalarda serum aldosteron düzeyi ve plazma renin aktivitesi değerlendirildi.

Radyolojik ve fonksiyonel değerlendirme sonucunda NFAİ tanısı alan bireyler hasta grubuna dahil edildi. Bu hastaların rutin tetkik ve tedavilerine herhangi bir müdahalede bulunulmadı.

3.4.2 Fizik Muayene Bulguları

Kan basıncı ölçümü: Ölçüm öncesindeki 30 dakikalık süre içinde hastanın sigara, çay veya kahve içmemiş, kafein almamış, tercihen yemek yememiş ve egzersiz

yapmamış olmasına dikkat edilerek; hasta sessiz bir odada en az 10 dakika istirahat ettikten sonra ölçüme başlandı. Hastalar sırtını arkasına yaslayarak oturtuldu, tansiyon ölçülecek kolu çıplak olarak ölçüldü. Endokrin ve metabolizma hastalıkları polikliniğinde ofis kan basıncı ERKA- PERFECT ANEROID standart yetişkin modeli sfigmomanometre kullanılarak Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Hipertansiyon Dernekleri tarafından öngörüldüğü gibi 10 dakikalık dinlenme sonrası oturur pozisyonda ölçüldü. Ölçüm sırasında dinleme aleti a.brachialis üzerinde iken ilk sesin duyulduğu andaki basınç değeri SKB (Korotkoff faz 1), seslerin kaybolduğu andaki basınç değeri ise DKB olarak (Korotkoff faz 5) kabul edildiği şekilde kabul edildi. Sol kol çapı normal olan kişilerde standart kabul edilen 12x26 cm manşon kullanılırken kol çapı geniş olan hastalar için ise 12x40 cm boyutlarında olan manşon kullanılmaktadır. Bu yöntemle ölçülen değerler veri toplama formuna işlendi.

Nabız Ölçümü: Standartlara uygun şekilde ölçülen tansiyon sonrası elektronik nabız ölçer ile nabız ölçümü yapılmış ve manuel olarak da kontrol edildi. 3 kez yapılan ölçümün ortalaması kayıt altına alındı. Tüm katılımcılara, başvuru esnasında aritmilerin dışlanması için elektrokardiyografi (EKG) tetkiki yapıldı. Herhangi bir EKG anormalliği tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi ve ilgili bölüme yönlendirildi.

Boy ve Vücut Ağırlığı: Vücut ağırlığı kilogram, boy ise metre olarak değerlendirildi. Boy ölçümü ayak tabanı alt hizası ile kafa en yüksek noktası şekinde bakıldı. Elde edilen bu değerler kullanılarak vücut kitle indeksi hesaplandı. Hesaplama aşağıdaki formül kullanılarak yapıldı: Vücut kitle indeksi: kilo (kg)/boy2 (m2)

Bel ve Kalça Çevresi: Bel çevresi, ayakta ekspiryum sonunda, iliak krest ile 12. kosta arasında, orta noktadan yere paralel bir düzlemde bel çevresine sarılan bir mezür yardımıyla ölçüldü. Kalça çevresi, yan pozisyondan bakıldığında kalçanın en geniş çevresinden mezur yardımıyla ölçüldü.

Vücut Kompozisyonun Değerlendirilmesi: Katılımcıların vücut kompozisyonu ölçümleri, sabah ilk idrarından sonra mesane boşken segmental vücut kompozisyon analizatörü (BC-418, Tanita Corp., Tokyo, Japonya) kullanılarak yapıldı. Cihaza katılımcıların cinsiyet, yaş ve boy bilgileri girildi ve giysileri için

ağırlık ayarlaması yapıldı. Sonrasında katılımcılardan çıplak ayakla sabit bir pozisyonda durması istendi. Cihaz vücudun her bir bölümünün kütlesini ayrıca ölçtü. Total ve bölgesel vücut yağı ve yağsız kütleyi tahmin etmek için ise impedans, yaş ve boyu içeren bir algoritma kullanıldı. Total vücut yağ yüzdeleri standart formüller kullanılarak hesaplandı.

3.4.3 Biyokimyasal Değerler

Ayaktan hasta takibinde sistem kayıtlarına göre ilgili poliklinik hekimince istenen laboratuvar sonuçları çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılardan çalışmamız için ayrıca kan tetkiki alınmamıştır. Rutin uygulama olarak en az 8 saatlik açlıktan sonra hastaların şikayetlerine yönelik biyokimyasal analizler için alınan venöz kan örneklerinden çalışma için planlananlar dosyaya kayıt edilmiştir. Biyokimyasal verilerden tam kan sayımı, açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, lipid paneli, tiroid fonksiyon testleri ve hasta grubunda çalışılmış olan fonksiyonel değerlendirme sonuçları çalışmaya dahil edilmiştir.

Kullandığımız laboratuvar parametreler sT3, sT4, tiroid stimülan hormon (TSH) Beckman Coulter DXI800 cihazında immünokemilüminesans metodu ile; D vitamini serum seviyesi değeri Shimadzu Systems cihazında yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemi ile; beyaz küre sayısı (WBC), hemoglobin (Hb), nötrofil, lenfosit ve platelet sayısı Beckman Coulter DXH800 cihazında fotometrik (hemoglobin), elektrik empedans ve ışık saçılımı (beyaz küre, nötrofil, lenfosit ve platelet) metodları ile; baktığımız glukoz, üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminostransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid, kalsiyum, albümin, fosfor parametreleri ise Beckman Coulter AU5800 cihazında fotometrik metodlarla çalışılmıştır. Katekolamin ölçümleri yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemiyle, plazma renin ve aldosteron düzeyi ölçümleri ise radyoimmün test yöntemiyle yapılmıştır. Serum kortizol seviyeleri elektrokemilüminesans immünoassay (Cobas, Roche 2010 – Mannheim, Almanya) yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir.

3.4.4 Kardiyovasküler Risk Skorları

Çalışmaya katılan tüm bireylerin AHA Risk skoru ve Framingham Risk Skoru (2008) hesaplandı. Bu skorlama sistemleri ASKVH geçmişi olmayan hastalarda, 10 yıl içinde bu hastalıkları geçirme riskini hesaplamak için kullanılan modellerdir.

Framingham Risk Skorunu hesaplarken; hastanın yaşı, cinsiyeti, sigara kullanımı,total kolesterol ve HDL düzeyi, SKB ve kan basıncına yönelik medikal tedavi alma durumu, DM tanısının mevcudiyeti gibi parametler sorgulandı. Sonuca göre hastalar düşük riskli (<%10), orta riskli (%10-20) ve yüksek riskli (>%20) olarak sınıflandırıldı.

AHA risk skoru hesaplanırken hastanın yaşı, cinsiyeti,ırkı, total kolesterol ve HDL düzeyi, sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyi, DM ve HT'ye yönelik tedavi alma durumu ve sigara kullanım durumu gibi parametreler sorgulandı. Sonuca göre hastalar düşük riskli (<5 %), risk sınırında (5% - <7.5%), orta riskli (≥ 7.5% - < 20%), yüksek riskli (≥20%) olarak sınıflandırıldı.

3.4.5 Karotis İntime Media Kalınlığı Bulguları

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metobolizma Hastalıkları Kliniği ultrason bölümünde MyLabSeven; Esaote marka ultrason cihazı ile 18-MHz lineer transduser kullanılarak B-mod ultrasonografi metodu ile ölçüldü. Ölçümler hastalar supin pozisyonda ve boyun karşı tarafa çevrilmiş vaziyette iken yapıldı. KİMK ölçümü standart olarak sağ ve sol ana karotis arterein bifurkasyon noktasına 1 cm uzak mesafeden ölçüldü. Bu ölçümde sağ ve sol ana KİMK ortalaması mevcut yazılım (Syngo Arterial Health Package) kullanılarak hesaplandıktan sonra kaydedildi. Bu çalışmaya sağ ve sol karotis intima-media kalınlık ölçümleri ayrı ayrı 3 kez ölçülerek ortalaması alımış olarak kaydedildi.

3.5 İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve tabloların oluşturulması amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 25.0, Armonk, NY

kullanılmıştır. Sayısal verilerin dağılım modelinin değerlendirilmesi için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Tanımlayıcı analizler, normal dağılım gösteren değişkenler (parametrik) için ortalama ve standart sapma değerleri kullanılarak; normal olmayan dağılım gösteren değişkenler (parametrik olmayan) için medyanlar (çeyrekler arası aralık) ve ordinal değişkenler için frekans tabloları kullanılarak sunuldu. Kategorik değişkenler (örn: cinsiyet) için sayı ve yüzde değerleri kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında iki grup bağımsız t testi (Student t), normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson Ki-kare analizi ile karşılaştırıldı. Deksametazon supresyon testi ve adenom çapı ile, vücut kompozisyon parametreleri ve kardiyovasküler risk skorları arasındaki ilişki Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanılarak değerlendirildi. 1 mg DST testi sonucundaki kortizol değerinin AHA ve Framingham kardiyovasküler risk skorlarına göre yüksek riskli olan hastaları öngörmede tanısal karar verdirici özellikleri alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı. Eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde Tip-1 hata düzeyinin %5' in altında olan durumlar testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı. Bütün istatistiksel analizlerde önemlilik seviyesi olarak $p<0.05$ değeri kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Araştırmamızda fonksiyonel olmayan adrenal insidentaloma hastalarında, poliklinik şartlarında kolay ulaşılabilir, ucuz ve basit yöntemler ile kardiyovasküler risklerin incelenmesi planlandı. Bu amaçla 30.06.2021- 30.06.2022 tarihleri arasında, Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerinde, adrenal insidentaloma nedeniyle ayaktan takip edilen güncel kılavuzlara göre tetkik ve tedavileri yapılan hastalar adenom grubu olarak çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak ise adrenal dışı nedenlerle Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve İç hastalıkları polikliniklerinde takip edilen adenom grubundaki hastalarla yaş, cinsiyet ve VKİ açısından eşleştirilmiş olan bireyler alındı. Dahil edilme ve dışlama kriterleri uygulandıktan sonra planlandığı şekilde 80 NFAİ hastası ile 80 kontrol çalışmaya dahil edildi.

Adenom grubundaki bireylerin yaş ortalaması 55,98 ± 8,37 yıl, kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması 54,96 ± 8,18 yıl idi ve aralarında anlamlı bir fark yoktu (p=0,435). Adenom ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı benzerdi (p=0,429). Ortalama VKİ hasta grubunda 31,92 ± 5,67 kg/m2, kontrol grubunda 30,35 ± 4,40 kg/m2 idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0,053).

Adenom ve kontrol grubu arasında DM ve HT sıklıkları açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla, p= 0,240, p=0,339). Adenom grubundaki hastaların %66,3'ünde, kontrol grubundaki hastaların ise %40'ında metabolik sendrom tespit edildi ve adenom grubunda kontrol grubuna kıyasla metabolik sendrom sıklığında anlamlı bir artış saptandı (p=0,001).

Tablo 4.1'de katılımcıların temel özelliklerine ait veriler görülmektedir.

Tablo 4.1. Katılımcıların Temel Özellikleri

	Adenom n=80	Kontrol n=80	p
Yaş, (Yıl)	55,98 ± 8,37	54,96 ± 8,18	0,435
Cinsiyet, (s,%)	18, (22,5)	14 (17,5)	0,429
Sigara, (s,%)			
yok	(45), 56,3	(55), 68,8	
var	(32), 40	(19), 23,8	0,07
eskiden içen	(3), 3,8	(6), 7,5	
VKİ, kg/m²	31,92 ± 5,67	30,35 ± 4,40	0,053
Bel Çevresi, (cm)	105,53 ± 12,27	102,45 ± 12,06	0,111
Bel Çevresi / Kalça Çevresi	0,97 ± 0,08	0,97 ± 0,09	0,992
Sistolik KB, (mm/hg)	124,92 ± 16,76	123,38 ± 15,98	0,554
Diyastolik KB, (mm/hg)	78,23 ± 9,00	76,78 ± 8,27	0,291
DM, (n,%)	30 (37,5)	23 (8,7)	0,240
HT, (n,%)	38 (47,5)	32 (40)	0,339
Dislipidemi, (n,%)	18 (22,5)	15 (18,8)	0,558
Metabolik Sendrom, (n,%)	53 (66,3)	32 (40,0)	**0,001**
Pulmoner Hastalık, (n,%)	8 (10)	4 (5)	0,230
Osteoporoz, (n,%)	1 (1,3)	6 (7,5)	0,117
Hipotiroidi, (n,%)	14 (17,5)	18 (22,5)	0,429
Ailede KAH, (n,%)	6 (7,5)	8 (10)	0,576
Ailede Mİ, (n,%)	4 (5)	6 (7,5)	0,514

DM: Diabetes Mellitus, **HT:** Hipertansiyon, **KB:** Kan Basıncı, **KAH:** Koroner Arter Hastalığı, **Mİ:** Miyokard İnfarktüsü, **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

Açlık kan şekeri (AKŞ) adenom grubunda ortalama 98,50 (86,25- 117,0) mg/dl, kontrol grubunda ise ortalama 88 (82,0 – 96,0) mg/dl idi ve adenom grubunda,

kontrol grubuna kıyasla AKŞ değerinde anlamlı bir yükseklik saptandı (p=0,003). Adenom grubunun HbA1c değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,017). Adenom grubunun ortalama HDL değeri 51,41 ± 11,05 mg/dl, kontrol grubunun ise 55,16 ± 10,95 mg/dl idi ve adenom grubunda kontrol grubuna kıyasla HDL değeri anlamlı olarak düşüktü (p=0,033).

Tablo 4.2.'de katılımcıların laboratuvar değerlerine ait veriler görülmektedir.

Tablo 4.2. Adenom ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Verileri

	Adenom n=80	Kontrol n=80	p
Glukoz (mg/dl)	98,5 (86,25- 117,0)	88 (82 – 96)	**0,003**
Kreatinin (mg/dl)	0,80 (0,70 – 0,93)	O,80 (0,75- 0,90)	0,888
GFR (ml/dk/1.73)m^2	80,72 ± 10,60	79,45 ± 10,89	0,456
HDL (mg/dl)	51,41 ± 11,05	55,16 ± 10,95	**0,033**
LDL (mg/dl)	125,32 ± 39,55	133,32 ± 33,66	0,170
TG (mg/dl)	153 (95,25 – 208)	136,5 (98,25 – 187,25)	0,294
T. Kolesterol (mg/dl)	211,07 ± 47,93	220 ± 43,26	0,218
AST (U/L)	18 (15,25 – 21,00)	19 (16 -22)	0,666
ALT (U/L)	17 (13,25 – 23,00)	16,50 (13-23)	0,798
Albumin (g/dl)	4,20 (4,00– 4,40)	4,20 (4,10- 4,50)	0,313
Ca (mg/dl)	9,50 (9,20-9,80)	9,50 (9,20 -9,90)	0,342
HBA1C (%)	6,7 (6,1 – 7,25)	6,2 (5,9-7,00)	**0,017**
D VİT (mcg)	20,50 (11,25-36,00)	22,00 (14,65 – 33,50)	0,806
TSH (mIU/L)	1,70 (1,10 – 2,50)	1,90 (1,40 – 3,17)	0,068
Hb (g/L)	13,67 ± 1,33	14,02 ± 1,23	0,084
PLT (× 10³ /mL)	260 (229 – 288,75)	248,50 (205,25 – 280)	0,238
Nötrofil (× 10³ /mL)	4000 (3100-5375)	3800 (2925-4700)	0,106
Lenfosit (× 10³ /mL)	2300 (1800-2875)	2200 (1825 – 2600)	0,396
Crp (mg/L)	3,30 (1,67 – 5,85)	3,00 (1,67 – 5,77)	0,740

ALT: Alanin transaminaz, **AST:** Aspartat transaminaz, **Ca:** Kalsiyum
Crp: C-reaktif Protein, **D vit:** D vitamini, **HDL:** Yüksek dansiteli lipopreotein
Hb: Hemoglobin, **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein, **PLT:** Trombosit sayısı,
TG: Trigliserid, **TSH:** Tiroid stimülan hormon

Framingham Risk skoru adenom grubunda 12,35 % (6,12 – 21,12), kontrol grubunda ise 8,45 % (4,6- 14,35) idi ve adenom grubunda anlamlı risk artışı mevcuttu (p=0,038).

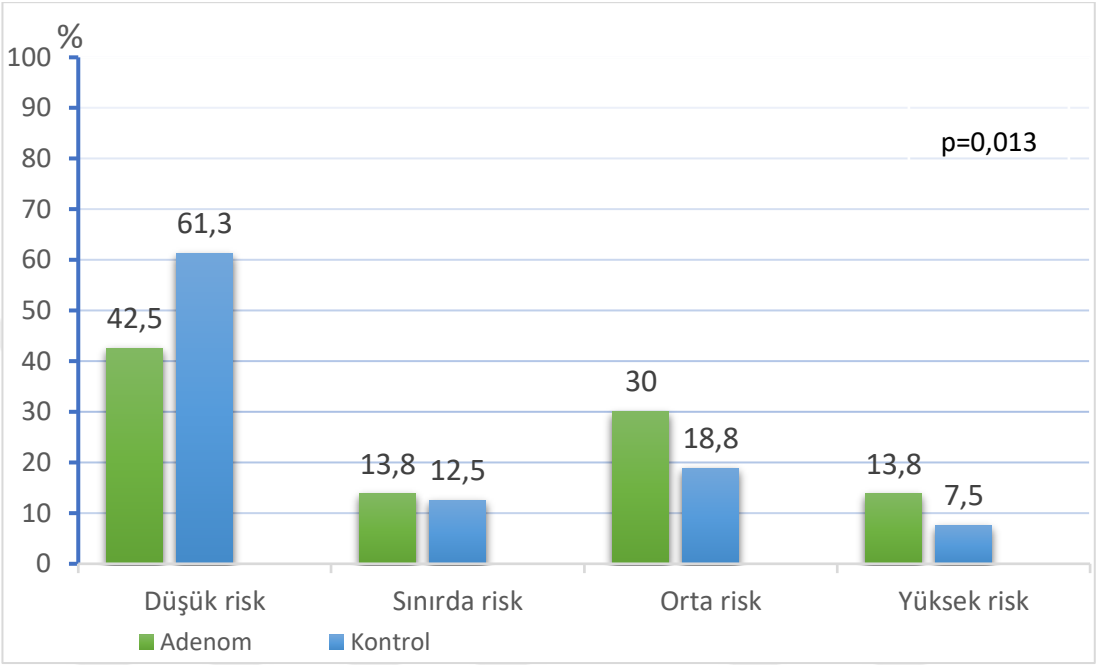
Amerikan Kardiyoloji Derneğinin 2013 kardiyovasküler risk skoru değerlendirmesi ise adenom grubunda 5,65 % (2,70– 13,77), kontrol grubunda 4,0 % (2,1– 8,25) idi ve adenom grubunda anlamlı risk artışı mevcuttu (p=0,03). Karotis intima media kalınlığı ortalaması; adenom grubunda 0,410 ± 0,059 mm, kontrol grubunda ise 0,353 ± 0,05 mm idi ve adenoma grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede KİMK artışı saptandı (p<0,001). Katılımcıların kardiyovasküler risk verileri tablo 4.3.'de gösterilmektedir.

Tablo 4.3. Katılımcıların Kardiyovasküler Risk Özellikleri

	Adenom n=80	**Kontrol n=80**	**P**
Framingham Risk Skoru, (%)	12,35 (6,12 – 21,12)	8,45 (4,6- 14,35)	**0,038**
Framingham risk düzeyi (s,%)			
Düşük	35, (43,8)	46 (57,5)	
Orta	21, (26,3)	22 (27,5)	**0,031**
Yüksek	24, (30,0)	12 (15,0)	
AHA, (%)	5,65 (2,70– 13,77)	4,00 (2,10– 8,25)	**0,030**
AHA risk düzeyi, (s,%)			
Düşük	34, (42,5)	49, (61,3)	
Risk Sınırında	11, (13,8)	10, (12,5)	**0,013**
Orta	24, (30)	15 (18,8)	
Yüksek	11, (13,8)	6, (7,5)	
KİMK, (mm)			
SAĞ	0,409 ± 0,063	0,349 ± 0,06	**<0,001**
SOL	0,411 ± 0,061	0,357 ± 0,06	**<0,001**
ORT	0,410 ± 0,059	0,353 ± 0,05	**<0,001**

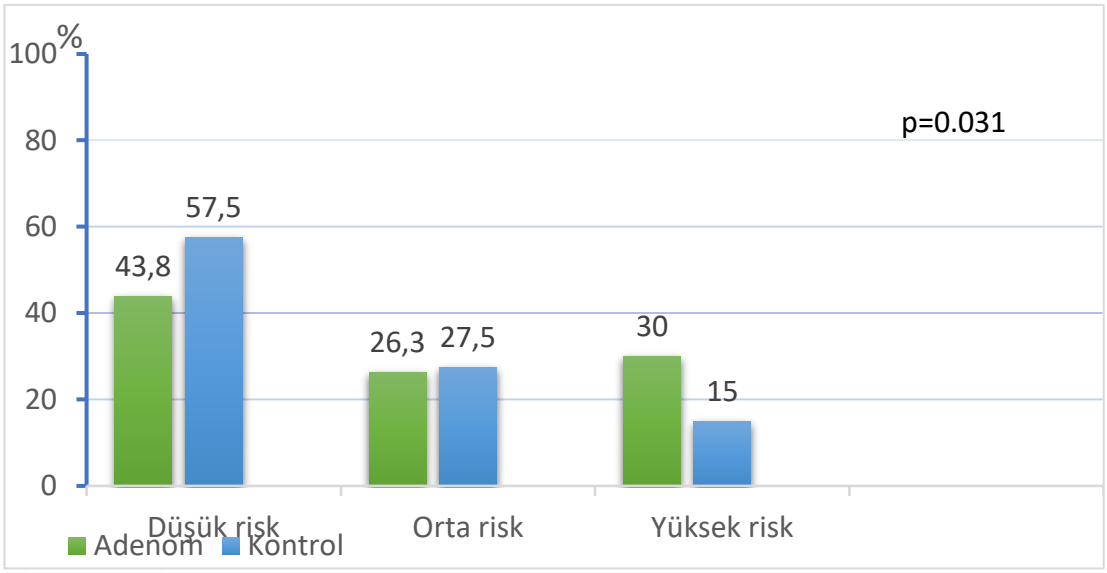
KİMK: Karotis İntima Media Kalınlığı

Katılımcılar AHA risk düzeyi açısından karşılaştırıldığında adenom grubunda, kontrol grubuna kıyasla yüksek riskli birey sayısı anlamlı düzeyde fazlaydı (p=0,013). Katılımcıların AHA açısından risk düzeyi Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Katılımcıların AHA Risk Düzeyi

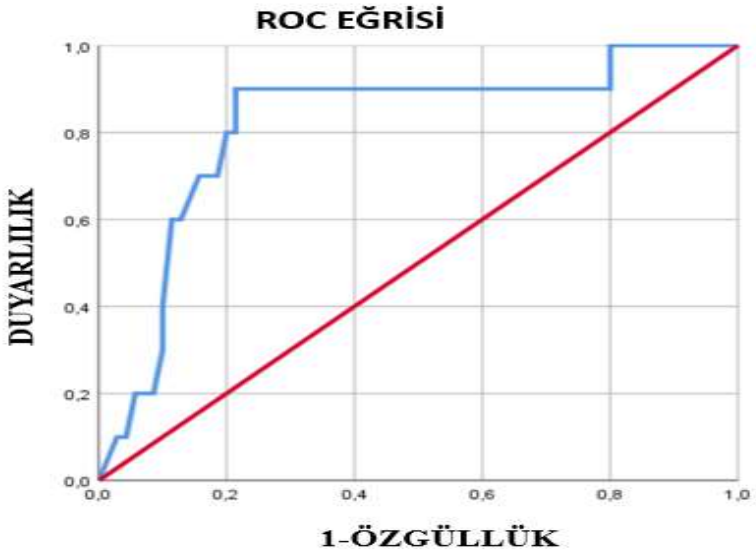
Katılımcılar Framingham risk düzeyi açısından karşılaştırıldığında adenom grubunda, kontrol grubuna kıyasla yüksek riskli birey sayısı anlamlı düzeyde fazlaydı (p=0,031). Katılımcıların Framingham açısından risk düzeyi Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Katılımcıların Framingham Risk Düzeyi

AHA ve Framingham Risk Skorlarının her ikisinde de yüksek riskli olan hastaların öngörülmesi için tanı anında 1 mg DST sonrası serum kortizolünün ROC eğrisi altındaki alan 0,818 (%95 0.673 - 0.963) idi ve yüksek risk gelişimini öngörmek için en iyi eşik değer 1,12 µg/dL (duyarlılık %90 ve özgüllük %78,6) olarak tespit edildi.

Adenom grubunda AHA ve Framingham yüksek risk için ROC eğrisi Şekil 4.3'de gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Adenom Grubunda AHA ve Framingham Risk Skorlarının Her İkisinde de Yüksek Riskli Olan Bireylerin ROC Eğrisi

Tüm katılımcıların vücut kompozisyonu ölçümleri tanita cihazı ile yapılmıştır. Adenom ve kontrol grubunun total kas, yağ ve yağsız kütle yüzdeleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,32, p=0,31, p=0,31). Adenom ve kontrol grubu arasında abdomen ve ekstremitelerin vücut kompozisyonu ölçümleri arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Katılımcıların vücut kompozisyonu ölçümü verileri tablo 4.4.'te gösterilmektedir.

Tablo 4.4. Katılımcıların Vücut Kompozisyonu Ölçümleri

	Adenom n=80	Kontrol n=80	p
Kas, (%)	59,44 ± 9,10	60,75 ± 7,39	0,320
Yağ, (%)	37,38 ± 9,57	35,97 ± 7,78	0,310
Yağsız Kütle, (%)	62,61 ± 9,57	64,02 ± 7,78	0,310
Abdomen, Kas (kg)	24,67 ± 4,4	25,55 ± 3,93	0,187
Yağ (kg)	14,52 (11,12 – 20,33)	13,42 (10,98-17,00)	0,198
Yağsız (kg)	26,00 ± 4,61	26,77 ± 3,98	0,261
Sağ Üst ekst. Kas (kg)	2,35 (2,10 – 2,80)	2,37 (2,20- 2,68)	0,778
Yağ (kg)	1,40 (0,94- 2,01)	1,43 (0,99- 1,92)	0,737
Yağsız (kg)	2,47 (2,21- 2,95)	2,50 (2,32- 2,82)	0,787
Sol Üst Ekst. Kas (kg)	2,40 (2,15- 2,95)	2,50 (2,26- 2,82)	0,702
Yağ (kg)	1,52 (1,02- 2,13)	1,45 (0,98- 1,99)	0,640
Yağsız (kg)	2,53 (2,27- 3,11)	2,63 (2,38– 2,97)	0,686
Sağ Alt Ekst. Kas (kg)	7,70 (6,90- 8,92)	7,70 (7,10- 8,56)	0,704
Yağ (kg)	5,57 ± 2,25	5,46 ± 1,81	0,732
Yağsız (kg)	8,11 (7,27- 9,39)	8,12 (7,48- 9,02)	0,677
Sol Alt Ekst. Kas (kg)	7,60 (6,90- 8,82)	7,62 (7,05- 8,30)	0,607
Yağ (kg)	5,46 ± 2,20	5,32 ± 1,71	0,654
Yağsız (kg)	8,00 (7,27- 9,29)	8,03 (7,43- 8,74)	0,591
Metabolik Yaş, (yıl)	60,43 ± 10,89	58,08 ± 10,45	0,166

Ekst: Ekstremite, **Kg:** Kilogram

Adenom grubunda 1 mg DST sonucu ile yaş arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı (R: 0,364, p=0,001). 1 mg DST sonucu ile açlık kan şekeri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı (R: 0,287, p=0,010).

Framingham risk skoru ile 1 mg DST sonucu arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı (R: 0,467, p<0,001). AHA risk skoru ile 1 mg DST sonucu arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi (R: 0,571, p<0,001). 1 mg DST sonucu ile KİMK ortalaması arasında zayıf düzeyde pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı (R: 0,239, p=0,033).

1 mg DST sonucu ile total kas yüzdesi arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edildi (R: -0,247, p=0,027). 1 mg DST sonucu ile total yağsız kütle yüzdesi arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edildi (R: -0,247, p=0,028). 1 mg DST sonucu ile total yağ yüzdesi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edildi (R: 0,247, p=0,027).

1 mg DST sonucuyla abdominal kas miktarı (kg) arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon (R: -0,312, p=0,005), abdominal yağ miktarı (kg) ile ise pozitif yönde anlamlı bir korelasyon mevcuttu (R: 0,232, p=0,039).

1 mg DST sonucunun korelasyonlarını içeren veriler Tablo 4.5.'de gösterilmektedir.

Tablo 4.5. Adenom Grubunda 1 mg DST Sonucunun Korelasyon Sonuçları

	YAŞ (yıl)	**VKİ (kg/m²)**	**Bel çevresi (cm)**	**SKB (mm/hg)**	**DKB (mm/hg)**
1mg DST					
R	0,365	0,165	0,104	0,209	0,043
p	**0,001**	0,145	0,360	0,063	0,704
	Framingham (%)	**AHA (%)**	**KİMK ORT. (mm)**	**T. Kolesterol (mg/dl)**	**Glukoz (mg/dl)**
1mg DST					
R	0,467	0,571	0,239	-0,120	0,287
p	**<0,001**	**<0,001**	**0,033**	0,289	**0,010**
	HDL (mg/dl)	**HbA1C (%)**	**Adenom Çapı (cm)**	**Total Yağ (%)**	**Total Kas (%)**
1mg DST					
R	- 0,053	0,362	0,341	0,247	-0,247
p	0,638	**0,035**	**0,03**	**0,028**	**0,027**
	Abdomen Yağ (%)	**Abdomen Kas (%)**	**Abdomen Yağ (kg)**	**Abdomen Kas (kg)**	**Metabolik Yaş (yıl)**
1mg DST					
R	0,318	-0,325	0,232	-0,312	0,368
p	**0,004**	**0,03**	**0,039**	**0,005**	**0,001**

DKB: Diyastolik Kan Basıncı, **HDL:** Yüksek dansiteli lipopreotein

KİMK Ort: Karotis İntima Media Kalınlığı Ortalaması

SKB: Sistolik Kan Basıncı, **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

Adenom grubunda kitlenin maksimum çapı ile VKİ arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edildi (R:0,335, p=0,003). Kitlenin maksimum çapı ile total kas yüzdesi arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon mevcuttu (R: -0,291, p=0,011). Kitlenin maksimum çapı ile total yağ yüzdesi arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edildi (R: 0,291,p=0,011). Kitlenin maksimum çapı ile abdominal kas yüzdesi arasında negatif yönde (R: -0,69, p=0,019), abdominal yağ yüzdesiyle ise pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır (0,231,p=0,045).

Adenom grubunda maksimum çap ile yaş, SKB, DKB, VKİ, glukoz, HDL, kardiyovasküler risk skorları ve KİMK arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızda diyabet tanısı olan bireyleri dışarda bıraktığımızda oluşan verileri de inceledik. Adenom grubunda DM tanısı olmayan 50 birey, kontrol grubunda ise 57 birey mevcuttu. Her iki grup arasında da yaş, cinsiyet ve VKİ açısından anlamlı farklılık yoktu. Her iki gruptaki bireylerde metabolik sendrom sıklığı dışında komorbiditeler açısından birbirine benzerdi. Adenom grubundaki hastaların %48'inde, kontrol grubundakilerin ise %22,8 'inde metabolik sendrom tanısı mevcuttu ve adenom grubunda metabolik sendrom sıklığında anlamlı bir artış tespit edildi (p=0,006).

Diyabet tanısı olmayan katılımcılara ait temel özelliklerini içeren veriler tablo 4.6.'da gösterilmektedir.

Tablo 4.6. Diyabet Tanısı Olmayan Katılımcıların Temel Özellikleri

	Adenom n: 50	Kontrol n: 57	P
Yaş, (yıl)	54,28 ± 8,20	53,63 ± 8,00	0,680
Cinsiyet, n (%)	9 (18)	10 (17,5)	0,951
Sigara, n (%)			
var	23 (46)	15 (26,3)	
yok	24 (48)	37 (64,9)	0,143
eskiden içen	3 (6)	5 (8,8)	
VKİ, (kg/m²)	31,63 ± 5,91	30,32 ± 4,60	0,200
Bel Çevresi, (cm)	103,80 ± 12,61	101,52 ± 12,70	0,356
BEL / KALÇA	0,95 ± 0,08	0,96 ± 0,08	0,647
Sistolik KB, (mm/hg)	119,82 ± 14,10	121,98 ± 16,23	0,467
Diastolik KB, (mm/hg)	77,92 ± 7,85	76,63 ± 9,34	0,445
HT, n (%)	19 (38)	20 (35,1	0,755
Dislipidemi, n (%)	5 (10)	4 (7)	0,731
Metabolik Sendrom, n (%)	24 (48)	13 (22,8)	**0,006**
Pulmoner Hastalalık, n (%)	5 (10)	3 (5,3)	0,469
Ailede KAH, n (%)	4 (8)	6 (10,5)	0,654
Ailede MI, n (%)	3 (6)	5 (8,8)	0,721

HT: Hipertansiyon, **KB:** Kan Basıncı **KAH:** Koroner Arter Hastalığı
Mİ: Miyokard İnfarktüsü, **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

Diyabet tanısı olmayan katılımcıların laboratuvar değerlerini de inceledik. Adenom grubunda AKŞ değeri 93 (83,75– 105) mg/dl, kontrol grubunda ise 85 (78,5–92,50) mg/dl idi ve adenom grubunda AKŞ değerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir artış mevcuttu (p=0,002). Adenom grubunda Glomerular Filtrasyon Hızı (GFR) değeri (ml/dk/1.73)m^2 kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksekti (p=0,03).

Katılımcıların diğer laboratuvar özellikleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Diyabet tanısı olmayan katılımcılara ait laboratuvar verileri tablo 4.7.'de gösterilmektedir.

Tablo 4.7. Diyabet Tanısı Olmayan Katılımcıların Laboratuvar Verileri

	Adenom n:50	**Kontrol n:57**	**p**
Glukoz, (mg/dl)	93 (83,75– 105)	85 (78,5– 92,50)	**0,002**
Kreatinin, (mg/dl)	0,80 (0,70- 0,83)	0,80 (0,75- 0,90)	O,127
GFR, (ml/dk/1.73)m^2	82,78 ± 9,96	78,56 ± 9,80	**0,030**
HDL, (mg/dl)	53,06 ± 2,01	55,8 ± 11,24	0,225
LDL, (mg/dl)	128,08 ± 38,25	132,12 ± 32,01	0,553
Tg, (mg/dl)	150,20 ± 77,13	140,07 ± 59,91	0,447
T. Kolesterol (mg/dl)	214,08 ± 48,26	218,54 ± 41,41	0,608
AST, (U/L)	18 (16- 20,25)	20 (17- 22)	0,138
ALT, (U/L)	15 (12- 18)	18 (13- 23,5)	0,112
Albümin, (g/dl)	4,22 ± 0,26	4,28 ± 0,21	0,187
Ca, (mg/dl)	9,41 ± 0,45	9,54 ± 0,54	0,171
HBA1C, (%)	6,13 ± 0,29 n:15	5,93 ± 0,35 n:31	0,068
D Vit, (mcg)	23,72 ± 12,56 n:30	24,34 ± 16,66 n:42	0,865
Hb, (g/L)	13,60 (13,17– 14,15)	13,90 (13,30- 14,60)	0,199
Plt, (× 10³ /mL)	260,16 ± 57,04	252,94 ± 60,67	0,530
Nötrofil, (× 10³ /mL)	3600 (3000- 4500)	3700 (2900- 4600)	0,943
Lenfosit, (× 10³ /mL)	2284 ± 762	2238 ± 486	0,719
Crp, (mg/L)	2,85 (1,62- 4,87)	2,70 (1,59- 4,25)	0,862

ALT: Alanin transaminaz, **AST:** Aspartat transaminaz, **Ca:** Kalsiyum
Crp: C-reaktif Protein, **D vit:** D vitamini, **GFR:** Glomeruler Filtrasyon Hızı
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, **Hb:** Hemoglobin
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, **PLT:** Trombosit sayısı
TG: Trigliserid, **TSH:** Tiroid stimülan hormon

Diyabet tanısı olmayan hastaları kardiyovasküler risk açısından da inceledik. Framingham ve AHA kardiyovasküler risk skorları açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Adenom grubunda, kontrol grubuna kıyasla ortalama KİMK değeri (mm) açısından anlamlı bir yükseklik saptandı (p<0,001).

Diyabet tanısı olmayan katılımcıların kardiyovasküler risk verileri tablo 4.8'de belirtilmektedir.

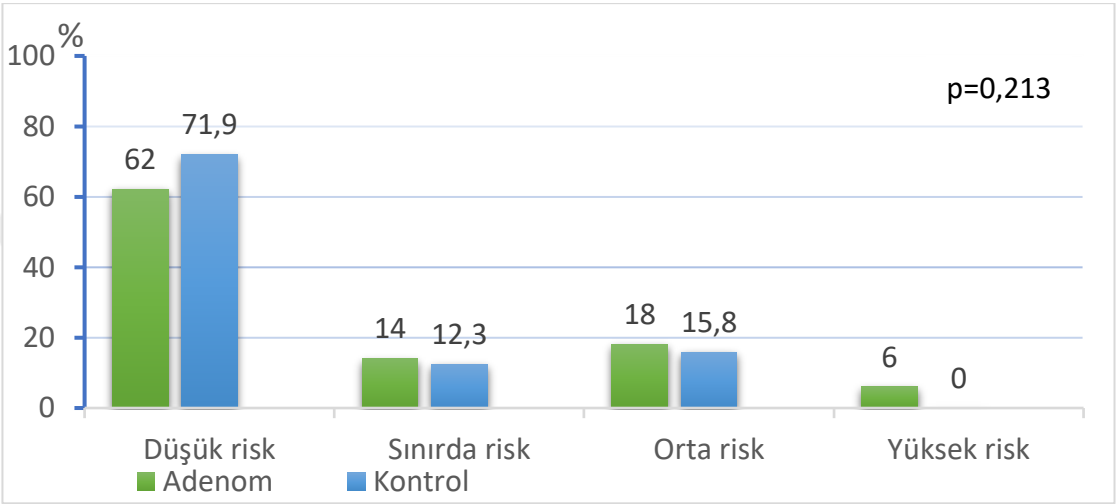
Tablo 4.8. Diyabet Tanısı Olmayan Katılımcıların Kardiyovasküler Risk Verileri

	Adenom n:50	**Kontrol n:57**	**P**
Framingham Risk Skoru (%)	6,85 (4,72- 12,90)	6,60 (4,20 – 11,10)	0,357
Framingham Risk Sınıflaması, s (%)			
Düşük	33 (66)	41 (71,9)	
Orta	11 (22)	15 (26,3)	
Yüksek	6 (12)	1 (1,8)	0,339
AHA Risk Skoru (%)	3,95 (2,07- 7,50)	3,4 (1,85- 5,25)	0,362
AHA Risk Sınıflaması, s (%)			
Düşük	31, (62)	41, (71,9)	
Sınırda Risk	7, (14)	7, (12,3)	0,213
Orta	9, (18)	9, (15,8)	
Yüksek	3, (6)	0, (0)	
KİMK (mm)			
SAĞ	0,400 ± 0,06	0,348 ± 0,06	
SOL	0,396 ± 0,05	0,357 ± 0,05	**<0,001**
ORT	0,398 ± 0,05	0,352 ± 0,05	

KİMK: Karotis İntima Media Kalınlığı

Diyabet tanısı olmayan katılımcılar AHA risk düzeyi açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,213).

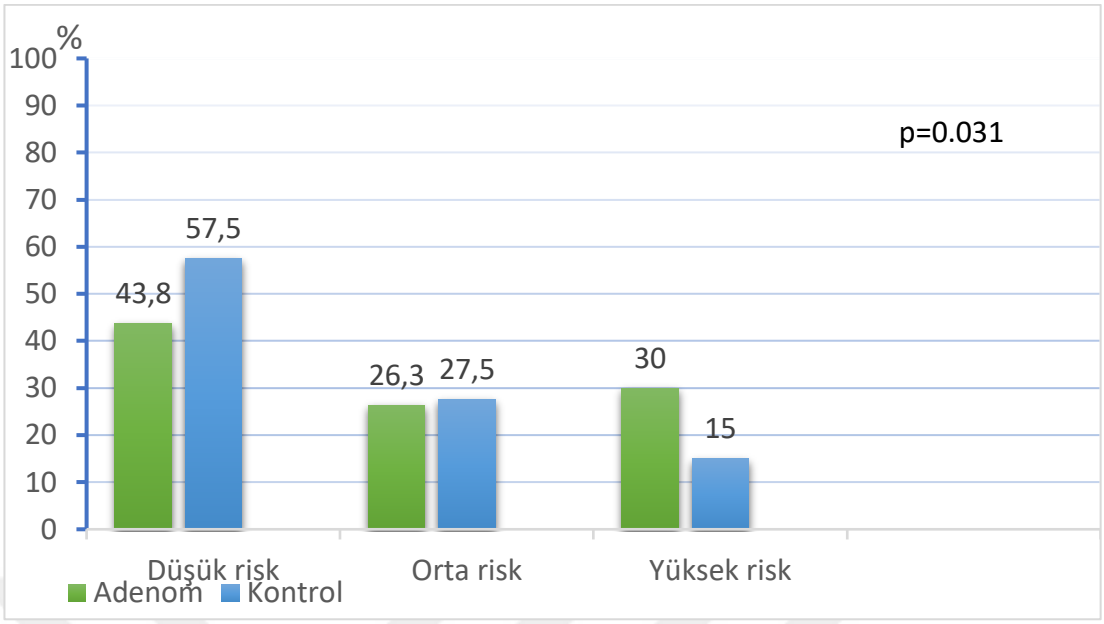
Diyabet tanısı olmayan katılımcıların AHA açısından risk düzeyi Şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Diyabet Tanısı Olmayan Katılımcıların AHA Risk Düzeyi

Diyabet tanısı olmayan katılımcılar Framingham risk düzeyi açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,339).

Diyabet tanısı olmayan katılımcıların Framingham açısından risk düzeyi Şekil 4.5'te gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Diyabet Tanısı Olmayan Katılımcıların Framingham Risk Düzeyi

Diyabet Tanısı Olmayan katılımcıları vücut kompozisyonu açısından da tanita cihazı ile değerlendirdik. Adenom ve kontrol grubunun total kas, yağ ve yağsız kütle yüzdeleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,445, p=0,444, p=0,444). Adenom ve kontrol grubu arasında abdomen ve ekstremitelerin vücut kompozisyonu ölçümleri arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. DM tanısı olmayan katılımcıların vücut kompozisyonu ölçümü verileri tablo 4.9.'da gösterilmektedir.

Tablo 4.9. Diyabet Tanısı Olmayan Katılımcıların Vücut Kompozisyonu Ölçümleri

	Adenom N:50	Kontrol N:57	P
Kas Yüzdesi	60,09 ± 9,14	61,33 ± 7,51	0,445
Yağ Yüzdesi	36,69 ± 9,61	35,38 ± 7,90	0,444
Yağsız kütle Yüzdesi	63,31 ± 9,61	64,61 ± 7,9	0,444
Abdomen, Kas (kg)	24,8 ± 4	25,8 ± 3,83	0,194
Yağ (kg)	15,11 ± 6,16	14,22 ± 5,0	0,414
Yağsız (kg)	26,13 ± 4,21	27,15 ± 4,05	0,203
Sağ Üst Ekst. Kas (kg)	2,32 (2,10- 2,76)	2,40 (2,20- 2,70)	0,532
Yağ (kg)	1,53 ± 0,85	1,44 ± 0,67	0,549
Yağsız (kg)	2,45 (2,21- 2,91)	2,53 (2,32- 2,84)	0,534
Sol Üst Ekst. Kas (kg)	2,35 (2,15- 2,83)	2,50 (2,30- 2,90)	0,289
Yağ (kg)	1,63 ± 0,93	1,58 ± 1,04	0,770
Yağsız (kg)	2,47 (2,27- 2,99)	2,63 (2,42- 3,06)	0,276
Sağ Alt Ekst. Kas (kg)	7,55 (6,90- 8,70)	7,70 (7,10- 8,65)	0,755
Yağ (kg)	5,51 ± 2,26	5,40 ± 1,91	0,788
Yağsız (kg)	7,95 (7,27- 9,16)	8,11 (7,48- 9,11)	0,752
Sol Alt Ekst. Kas (kg)	7,52 (6,90- 8,47)	7,60 (7,10- 8,45)	0,795
Yağ (kg)	5,41 ± 2,21	5,28 ± 1,83	0,737
Yağsız (kg)	7,93 (7,27- 8,92)	8,01 (7,49- 8,90)	0,769
Metabolik Yaş (yıl)	57,84 ± 10,84	56,77 ± 10,86	0,613

Ekst: Ekstremite, **kg:** Kilogram

Diyabet tanısı olmayan adenom grubundaki bireylerde hastaların yaşı ile 1 mg DST sonucu arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon mevcuttu (R: 0,308, p=0,029). 1 mg DST sonucu ile açlık kan şekeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde anlamlı bir korelasyon tespit edildi (R: 0,291, p=0,04).

Framingham risk skoru ile 1 mg DST sonucu arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı (R: 0,405, p=0,003). AHA risk skoru ile 1 mg DST sonucu arasında

pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi (R: 0,544, p<0,001). 1 mg DST sonucu ile KİMK ortalaması arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. (R: 0,03, p=0,987).

1 mg DST sonucu ile total kas, yağsız kitle yüzdesi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (R:-0,121, p=0,408). 1 mg DST sonucu ile total yağ yüzdesi arasında anlamlı bir ilişki mevcut değildi (R:0,121, p=0,408).

1mg DST sonucu ile abdominal kas miktarı (kg) açısından negatif yönde, zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki saptandı (R:-0,282, p=0,047).

DM tanısı olmayan bireylerde 1mg DST sonucunun korelasyonlarını içeren veriler tablo 4.10.'da gösterilmektedir.

Tablo 4.10. Diyabet Tanısı Olmayan Bireylerde 1mg DST Korelasyonları n:50

	Yaş (yıl)	**VKİ (kg/m²)**	**Bel Çevresi (cm)**	**SKB (mm/hg)**
1mg DST				
R	0,308	0,115	0,107	O,030
p	**0,029**	0,426	0,458	0,838
	AHA (%)	**KiMK Ort. (mm)**	**Framingham (%)**	**Glukoz (mg/dl)**
1mg DST				
R	0,544	0,003	0,405	0,291
p	**<0,001**	0,987	**0,003**	**0,040**
	Total Yağ (%)	**Total Kas (%)**	**Adenom Çapı (cm)**	**Metabolik Yaş (yıl)**
1mg DST				
R	0,120	-0,121	0,414	0,315
p	0,408	0,408	**0,003**	**0,026**
	Abdominal Kas (%)	**Abdominal Yağ (%)**	**Abdominal Kas (kg)**	**Abdominal Yağ (kg)**
1mg DST				
R	-0,243	0,198	-0,282	0,143
p	0,089	0,168	**0,047**	0,323

KİMK Ort: Karotis İntima Media Kalınlığı Ortalaması
SKB: Sistolik Kan Basıncı, **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

Diyabet tanısı olmayan adenom grubundaki bireylerde maksimum çap ile total kas yüzdesi arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı (R:-0,344, p=0,02). Yine bu bireylerde maksimum çap ile total yağ yüzdesi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı (R: 0,334, p<0,02). Benzer şekilde maksimum çap ile abdominal kas yüzdesi arasında negatif yönde (R:-0,342, p=0,017), abdominal yağ yüzdesiyle ise pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edildi (R: 0,291, p<0,045).

Diyabet tanısı olmayan adenom grubundaki bireylerde maksimum çap ile yaş, VKİ, SKB, DKB ve glukoz parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

5.TARTIŞMA

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (ASKVH) küresel olarak önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir [17, 18]. ASKVH' ların toplum sağlığına getirdiği yük göz önünde bulundurulduğunda bu hastalıklara yönelik primer korunma stratejileri önemli bir yer tutmaktadır. Bu nedenle de bu hastalıkların erken tanınması önem arz etmektedir. Amerikan Kardiyoloji Derneği tarafından 2019 yılında yayınlanan ASKVH yönelik primer korunma kılavuzunda, 40-75 aralığındaki ASKVH geçmişi olmayan tüm bireyler için geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirme ve populasyon temelli AHA risk skorunun hesaplanmasını önermektedir [19]. AHA risk skoru dışında karotis intima media kalınlığı, Framingham Risk Skoru hesaplanması gibi bir çok ön değerlendirme yöntemi bulunmaktadır.

Adrenal insidentaloma hastalarının kardiyovasküler riski daha önce yapılan birçok çalışmada farklı analiz yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda kardiyovasküler riski değerlendirmek için, endotel disfonksiyonunu ve aterosklerozu göstermek amacıyla çeşitli analiz yöntemleri kullanılmıştır. Akım aracılı dilatasyon (FMD) ve Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK) bu yöntemlerden bazılarıdır.

Adrenal insidentaloma hastalarında kardiyometabolik risk artışı kortizol hipersekresyonuna sebep olan durumlar (Otonom kortizol sekresyonu, Cushing) ile ilişkilendirilse de fonksiyonel olmayan Aİ hastalarında da risk artışını gösteren çalışmalar mevcuttur [14, 15, 77, 81]. Tuna ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NFAİ hastalarında kontrol grubuna kıyasla hipertansiyon prevelansı ve KİMK artışı saptanmıştır [79]. Emral ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise, 83 NFAİ hastası ve hasta grubu ile yaş cinsiyet ve VKİ açısından eşleşen kontrol grubundaki 56 hasta karşılaştırılmıştır. NFAİ grubundaki hastalarda metabolik sendrom sıklığında artış, insülin direnci ve KİMK artışı saptanmıştır [76].

Biz bu çalışmamızda, NFAİ hastalarında; poliklinik şartlarında kolay ulaşılabilir, ucuz ve basit yöntemleri kullanarak kardiyovasküler ve metabolik riskleri inceledik. Kardiyovasküler hastalık geçmişi olmayan NFAİ hastalarını; yaş, cinsiyet,

VKİ ve komorbiditeler açısından benzerlik gösteren kontrol grubuyla karşılaştırdık ve kardiyovasküler riskte anlamlı artış olduğunu saptadık. Kardiyovasküler riski değerlendirmek amacıyla da karotis intima media kalınlığı, Framingham Risk Skoru ve AHA risk skoru parametrelerini kullandık. Aynı zamanda çalışmamızda adenom grubunu da kendi içinde kardiyovasküler risk ve vücut kompozisyonu açısından değerlendirdik. Adenom grubunda 1mg DST sonucuyla kardiyovasküler risk arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olduğunu tespit ettik. Ayrıca adenom grubunda 1mg DST sonucuyla total kas ve yağsız kütle yüzdesi arasında pozitif yönde, total yağ yüzdesi arasında ise negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna vardık.

Çalışmamızda NFAİ grubunun yaş ortalamasının 55,98 ± 8,37 yıl olduğu saptanmıştır. Yaş arttıkça kardiyovasküler riskin arttığı bilinmektedir [150]. Çalışmamızda adenoma grubu ile kontrol grubu yaş açısından birbirine benzerdi (p=0,435). Çalışmamızda adenoma grubundaki katılımcılar, 40-74 yaş aralığında bulunmaktaydı. Aİ görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır [38]. Aİ'ler, 30 yaşından önce nadiren görülmektedir [4]. Hong ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 1149 Aİ hastasının yaş ortalaması tanı anında 54,2 yıl olarak tespit edilmiştir [151]. Androulakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 34 kişilik NFAİ grubunun yaş ortalaması 54,6 ± 1,6 olarak tespit edilmiştir [13]. Çalışma grubumuzun yaş ortalaması, literatürle uyumlu gözükmektedir.

Çalışmamızda adenom ve kontrol grubu cinsiyet açısından birbirine benzerdi (p=0,429). Çalışmamızda NFAİ grubunun %77,5'ini kadınlar oluşturmaktaydı. Yapılan radyolojik çalışmalarda Aİ'lerin kadınlarda daha sık olduğu bildirilmiştir [4, 152, 153]. Kasperlik-Zeluska ve arkadaşlarının yaptığı 1444 Aİ hastasını içeren çalışmada katılımcıların %72,7'sini kadınlar oluşturmaktaydı [153]. Çalışma bulgularımız bu anlamda literatürle uyumludur.

Vücut kitle indeksindeki artışın kardiyovasküler riski arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur [154]. Bizim çalışmamızda adenom grubunun VKİ 31,92 ± 5,67 kg/m² olarak ölçüldü ve kontrol grubumuz ile arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Tuna ve arkadaşlarının kardiyovasküler riski değerlendirmek amacıyla yaptığı çalışmada NFAİ grubunda VKİ 30,17±4,3 kg/m² iken Androulakis ve arkadaşlarının çalışmasında ise NFAİ grubunun VKİ 26,6 ± 0,5 kg/m² olarak saptanmış [13, 79].

Vücut kitle indeksi açısından literatürdeki çalışmalarda oluşan farklılıkların sebebi olarak, çalışmaların farklı toplumlarda yapılmış olması ve bu toplumların birbirinden farklı genetik özelliklere, beslenme ve yaşam tarzı alışkanlıklarına sahip olması gösterilebilir.

Çalışmamızda katılımcıları laboratuvar özellikleri açısından da değerlendirdik. NFAİ grubunda kontrol grubuna kıyasla açlık kan şekerinde anlamlı bir yükseklik saptandı (p=0,003). DM tanısı olmayan bireyleri dışladığımızda da NFAİ (n=50) grubunda kontrol grubuna (n=57) kıyasla AKŞ değeri anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,002). Androulakis ve arkadaşlarının DM tanısı olmayan 34 NFAİ hastası ve 32 kişilik kontrol grubu ile yapılan çalışmasında ise NFAİ grubunda AKŞ 87,1 ± 2 mg/dl, kontrol grubunda ise 84,2 ± 1,7 mg/dl olmasına rağmen aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanamamıştır[13]. Peppa ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise DM tanısı olmayan 29 kişilik NFAİ grubu ile 37 kişilik kontrol grubu karşılaştırıldığında, NFAİ grubunda açlık kan şekerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yükseklik saptanmıştır [80]. Bizim çalışmamızda da Peppa ve ark. çalışmasına benzer şekilde adenom grubunda AKŞ yüksek çıkmıştır.

Çalışmamızda NFAİ hastalarında HDL 51,41 ± 11,05 mg/dl olarak ölçülürken kontrol grubunda HDL değeri 55,16 ± 10,95 mg/dl olarak tespit edildi. Adenom grubunda kontrol grubuna kıyasla HDL değerindeki azalma istatistiksel açıdan anlamlıydı (p=0,033). Peppa ve ark. yaptığı dislipidemi tanısı olmayan ve dislipidemiye yönelik medikal tedavi almayan katılımcıları içeren bir çalışmada, NFAİ grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, NFAİ grubunda HDL değerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşüklük, trigliserid seviyesinde ise anlamlı düzeyde yükseklik saptanmıştır [80]. Bizim çalışmamızda da NFAİ grubunda trigliserid düzeyi kontrol grubuna göre yüksekti fakat aradaki fark istatistiksel açıdan anlamsızdı (p=0,294). NFAİ hastalarının lipid metabolizmasını olumsuz yönde etkilediğini gösteren veriler göz önünde bulundurulduğunda bu kitleler; biyokimyasal olarak saptanamayacak seviyede adrenokortikal hormon üretemeseler de, çeşitli metabolik yolakları olumsuz yönde etkileyerek steroidogenezde değişikliklere sebep olabilirler [155]. Çalışmamızdaki hastalar ve kontrollerin VKİ' lerinin yüksek olması nedeniyle her iki grupta da yüksek trigliserid düzeyleri saptanmış olabilir. Fakat HDL düzeyinde

düşüklük hem atıfta bulunduğumuz çalışmada hem de bizim çalışmamızda gösterilmiştir ve bu veriler NFAİ hastalarının kardiyovasküler hastalık riski altında olduğunu düşündürmektedir.

Ateroskleroz varlığının ve şiddetinin noninvaziv olarak tespit edilme yöntemlerinden birisi de KİMK ölçümleridir. Karotis intima media kalınlığının ultrasonografi cihazı aracılığıyla ölçülmesi aterosklerozun subklinik belirteçlerinden birisidir ve gelecekteki kardiyovasküler hastalık gelişme riskini öngörebilir [156]. Poliklinik şartlarında kolay ulaşılabilir, düşük maliyetli, güvenilir ve tekrarlanabilirlik gibi avantajları nedeniyle biz de çalışmamızda katılımcıların kardiyovasküler riskini değerlendirmek amacıyla KİMK ölçümü yaptık. Çalışmamızda NFAİ grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde KİMK artışı saptanmıştır ($p<0,001$). Tuna ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 28 NFAİ hastası ve hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve VKİ açısından benzer 41 kontrol grubu çalışmaya alınmış ve çalışmanın sonucunda NFAİ grubunda, kontrol grubuna kıyasla KİMK anlamlı düzeyde yüksek saptanmış [79]. Androulakis ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise DM, HT ve dislipidemi tanıları olmayan 34 NFAİ hastası, 32 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve NFAİ grubunda, kontrol grubuna kıyasla KİMK anlamlı düzeyde yüksek saptanmış [13]. NFAİ hastalarında yaptığımız çalışmamızdaki veriler bu açıdan literatürle uyumludur. NFAİ hastalarında kardiyovasküler riskteki artışa sebep olarak mevcut tanısal testlerle tespit edilemeyen hafif bir kortizol yüksekliği bulunabileceği veya bu kitlelerin periyodik olarak kortizol sekresyonu yapabileceği ifade edilmiştir [157]. Ayrıca kardiyovasküler riskte artışa sebep olarak NFAİ hastalarında strese karşı aşırı kortizol tepkisi olabileceği ve NFAİ hastalarındaki insülin direncindeki artışın, kortizolün strese karşı aşırı tepkisine atfedilebileceği belirtilmektedir [13, 158].

Yener ve arkadaşlarının 2012 yılında NFAİ hastalarında yaptığı çalışmada ortalama 2 yıl boyunca bu hastalar takip edilmiş; hastaların dislipidemi, VKİ, HT, SKB gibi kardiyovasküler risk faktörlerinde anlamlı derece bozulma saptanmış ve bu bireylerde aterosklerotik morbiditeyi azaltmak için takip ve yönetim stratejilerinin geliştirilmesi gerektiği belirtilmiştir [159]. ASKVH' ların toplum sağlığına getirdiği yük göz önünde bulundurulduğunda bu hastalıklara yönelik primer korunma

stratejileri önemli bir yer tutmaktadır. Amerikan Kardiyoloji Derneği tarafından 2019 yılında yayınlanan ASKVH yönelik primer korunma kılavuzunda, 40-75 aralığındaki ASKVH geçmişi olmayan tüm bireyler için geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirme ve populasyon temelli AHA risk skorunun hesaplanmasını önermektedir [19]. 1998 yılında yayınlanan ve 2002 yılında revize edilen Framingham Risk Skoru; inme, geçici iskemik atak ve kalp yetmezliği gibi aterosklerozun potansiyel manifestasyonları ve olumsuz sonlanımlarını içermemekteydi. Hastalar için önemli olan bu sonlanımlar güvenilir tahmin yeteneğine sahip olduğu gösterilen 2008 Framingham Risk Skoruna dahil edildi [121]. Framingham risk skorundan yararlanılarak bireylerin önümüzdeki 10 yıl içerisinde kardiyovasküler hastalık geçirme riski tahmin edilebilir. Bu risk skorlarına göre bireylere primer koruma amacıyla; yaşam tarzı değişikliğinden farmokolojik tedavilere kadar çeşitli önerilerde bulunulmaktadır. Yüksek riskli bireyleri tespit ederek bu bireylere yönelik tedavi stratejileri oluşturmak koruyucu hekimlik açısından önem teşkil etmektedir. Biz de bu çalışmamızda 40-75 yaş aralığında bulunan, ASKVH geçmişi olmayan 80 kişilik NFAİ ve 80 kişilik kontrol grubundaki bireylerin AHA ve Framingham Risk Skorlarını hesapladık. NFAİ grubunda, kontrol grubuna kıyasla Framingham Risk Skorunda anlamlı bir artış saptadık (p=0,038). Yine NFAİ grubunda, kontrol grubuna kıyasla AHA risk skorunda da anlamlı bir artış mevcuttu (p=0,030). Bildiğimiz kadarıyla literatürde NFAİ hastalarını, kontrol grubuyla kardiyovasküler risk skorları açısından karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. NFAİ hastaları üzerinde yaptığımız kesitsel çalışmamız bu anlamda yapılan ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Bizim çalışmamızda NFAİ hastalarında 1mg DST sonucu ile bazı veriler arasında anlamlı korelasyonlar mevcuttu. 1 mg DST sonucu ile KİMK ortalaması arasında zayıf düzeyde pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı (R: 0,239, p=0,033). Framingham risk skoru ile 1 mg DST sonucu arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı (R: 0,467, p<0,001). AHA risk skoru ile 1 mg DST sonucu arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi (R: 0,571, p<0,001). Çalışmamızda diyabet tanısı olan bireyleri dışladığımızda da kardiyovasküler risk skorları ile 1mg DST arasında anlamlı korelasyonlar mevcuttu. DM tanısı olmayan bireylerde Framingham risk skoru ile 1 mg DST sonucu arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı (R: 0,405, p=0,003). Yine DM tanısı olmayan NFAİ grubunda AHA risk skoru ile 1 mg

DST sonucu arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi (R: 0,544, p<0,001). Bildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamız adrenal insidentalomalı bireylerde, kardiyovasküler risk skorları ile 1mg DST sonucu arasındaki korelasyonu değerlendiren literatürdeki ilk çalışmadır.

NFAİ hastalarında 1mg DST sonucundaki kortizol düzeyiyle kardiyovasküler risk arasındaki ilişki daha önce de farklı yöntemlerle incelenmiştir. De Paula ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NFAİ hastalarında mikrovasküler yatakta oklüzyon sonrası gelişen reaktif hiperemi süresi ile 1mg DST sonucu arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmış ve bu endotel disfonksiyonun bir göstergesi olarak yorumlanmıştır [160]. Arruda ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, NFAİ hastalarında 1mg DST sonucunda kortizol seviyeleri arttıkça KVH risk faktörlerinden birisi olan HT sıklığının da artış gösterdiği belirtilmiştir [161]. Morelli ve arkadaşları tarafından yapılan, adrenal adenom tanısı olmayan 206 postmenapozal kadının katıldığı çalışmada kortizol düzeyleriyle HT, DM ve frajilite fraktürü arasındaki ilişki incelemiştir. 1 mg DST sonucu > 0,9 µg/ dL olan bireylerde, kortizol ile ilişkili HT, DM ve frajilite fraktürü komorbiditelerinin en az birinin görülme sıklığında artış olduğu saptanmıştır [162]. Araujo- Castro ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada 593 NFAİ hastası çalışmaya alınmıştır. Çalışmada katılımcılar 1mg DST sonucuna göre gruplara ayrılmış. Eşik değer 0,9 µg/ dL olarak kabul edildiğinde, NFAİ >0,9 µg/ dL olan grupta, NFAİ≤ 0,9 µg/ dL olan gruba kıyasla kardiyovasküler olay görülme sıklığında anlamlı bir artış saptanmıştır [163]. Bizim çalışmamızda ise ASKVH açısından yüksek riskli bireyleri tespit etmek için kardiyovasküler risk skorları kullanılmıştı. Çalışmamızda, AHA risk skoruna göre yüksek risk gelişimini öngörmek için 1mg DST sonucu açısından en iyi eşik değer **1,12 µg/dL (**duyarlılık %90 ve özgüllük %78,6) olarak tespit edildi (Şekil 4.3).

Araujo- Castro ve arkadaşlarının yaptığı yine aynı çalışmada eşik değer 1,4 µg/ dL olarak alındığında; NFAİ >1,4 µg/ dL olan bireylerde OKS gelişme sıklığı NFAİ≤ 1,4 µg/ dL olan bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır [163]. Aynı zamanda bu çalışmada kullanılan her iki eşik değerde de kortizol seviyesi yüksek olan grup daha yaşlı bireylerden oluşmaktaydı ve bu istatistiksel açıdan anlamlılık göstermekteydi. Bizim çalışmamızda da atıfta bulunduğumuz çalışmaya benzer

şekilde 1 mg DST sonucu ile yaş arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı (R: 0,364, p=0,001). Dekzametazon supresyon testi sonucundaki kesit değerinin 1,8 µg/ dL olarak alınmasının kardiyovasküler riski değerlendirmede yeterli olmayacağı, diğer çalışmalarla birlikte bizim çalışmamızda da daha düşük değerlerin kardiyovasküler hastalık açısından riskli olabileceğini, yapılacak daha büyük çalışmalarla kardiyovasküler hastalık riski açısından yeni bir kesit değer bulunabileceğini düşünmekteyiz. Dekzametazon supresyon testi sonucu 1,12 µg/dL üzerindeki ASKVH öyküsü olmayan NFAİ hastalarını kardiyovasküler hastalık gelişme riski açısından, AHA ve Framingham gibi risk skorlarını da kullanarak, daha sık değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz ve yüksek riskli hastalarda erken dönemde korunma önlemlerini almalı ve etkin tedavilere başlamalıyız.

NFAİ hastalarında yaptığımız çalışmamızda kardiyovasküler risk açısından elde edilen veriler literatürle uyumluluk göstermektedir. NFAİ hastalarındaki kardiyovasküler risk artışı olduğunu gösteren çalışmaları incelediğimizde, bu kitleleri fonksiyon göstermeyen kitleler olarak isimlendirmemiz NFAİ hastalarının olası riskler açısından yetersiz değerlendirilmesine neden olabilir. ASKVH' lar gibi erken dönemde sessiz seyreden hastalıkların tarama yöntemleriyle erken tanı alması, morbidite ve mortalite üzerinde önemli etkiye sahiptir.

Vücuttaki yağın aşırı birikimiyle karakterize bir metabolik bozukluk olan obezite; aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörüdür [20]. Aynı zamanda ASKVH risk faktörlerinden olan HT, insülin direnci, glukoz intoleransı, düşük HDL kolesterol ve düşük adiponektin düzeyleri gibi bir dizi durumlarla yakından ilişkilidir [21, 22]. Vücuttaki yağ miktarının doğru bir şekilde belirlenmesi obezite ile ilişkili olabilecek risklere karşı koruyucu önlemler almak açısından kritik bir öneme sahiptir. Vücut yağının ölçümü geleneksel olarak bel çevresi, bel-kalça oranı, ve VKİ gibi antropometrik ölçümlerden oluşmaktadır. Vücut kitle indeksindeki artışın kardiyovasküler riski arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur [154]. Bununla birlikte VKİ ölçümünün, vücut yağı ve yağsız kütle arasındaki ayrımı yapamaması sebebiyle tanısal performansının sınırlı olduğu durumlar mevcuttur. Normal vücut ağırlığına sahip bir bireyin yağ miktarı aşırı fazla olup kas kitlesi çok az olabilir veya aşırı miktarda vücut ağırlığına sahip bir bireyin kas kitlesi fazla yağ miktarı azdır, bu

durumlarda VKİ doğru bir kategorizasyon yapamaz [164, 165]. Toplam 31.968 hastadan oluşan 32 farklı çalışmayı içeren bir meta analizde, obeziteyi teşhis etmek için yaygın olarak kullanılan VKİ eşik değerlerininin, aşırı derecede yüksek vücut yağ yüzdesine sahip kişilerin yarısını tanımlayamadığı gösterilmiştir [166]. Vücut yağ yüzdesi, yağ kütlesinin vücut ağırlığına oranı olarak tanımlanır. Vücut yağ yüzdesindeki artış kardiyovasküler riskte artışa sebep olmaktadır [23]. Ayrıca abdominal yağlanma ve santral sarkopeni, artan mortalite ile ilişkili bilinen iki kardiyovasküler risk faktörüdür [167, 168]. 1990 yılından beri dokuların içeriğini invaziv olmayan bir şekilde ölçmek için biyoelektrik impedans tekniği yaygın olarak kullanılmaktadır. Doku içeriğini oluşturan bileşenlerin elektrik iletkenliklerinin farklılığına dayanan bu yöntemle yağsız kütle ve total vücut yağı belirlenebilmektedir [24]. Vücuttaki toplam su miktarı impedans değeri ile belirlenebilir. Çünkü vücut suyundaki elektrolitler iyi bir elektriksel geçirgendir. Vücut suyunu ölçen impedanstan, yağ miktarını tahmin edebilmek için çeşitli formüller geliştirilmiştir [144, 145]. Biz bu çalışmamızda; poliklinik şartlarında kolay ulaşılabilir, düşük maliyetli, güvenilir ve tekrarlanabilirlik gibi avantajları nedeniyle Tanita tartı cihazı aracılığıyla biyoelektrik impedans tekniği ile tüm katılımcıların vücut kompozisyonu ölçümlerini yaptık. NFAİ grubundaki katılımcıların yağ yüzdesi 37,38 ± 9,57, kontrol grubundaki katılımcıların ise 35, 97 ± 7, 78 idi ve istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,310). NFAİ grubundaki katılımcıların total kas yüzdesi 59,44 ±9,10, adenom grubundaki katılımcıların ise 60,75 ± 7,39 idi ve istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,320). NFAİ grubundaki katılımcıların yağsız kütle yüzdesi 62,61 ± 9,57, adenom grubundaki katılımcıların ise 64,02 ± 7,78 idi ve istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,310). NFAİ ve kontrol grubu arasında abdomen ve ekstremitelerin vücut kompozisyonu ölçümleri arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Moraes ve arkadaşları, 2018 yılında DEXA yöntemi ile Aİ tanısı olan bireyleri, vücut kompozisyonu açısından kontrol grubuyla karşılaştıran kesitsel bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmaya birbirleriyle yaş, cinsiyet ve VKİ açısından benzer özelliklerde olan 44 NFAİ hastası, 27 olası otonom kortizol sekresyonu tanısı olan Aİ hastası ve 41 kontrol grubu birey alınmış ve OKS tanısı olan bireyler çalışma dışında bırakılmıştır [16]. Katılımcıların yaklaşık %76'sı kadın, kontrol grubunun yaş

ortalaması 56,4±10,9 yıl, adenom grubunun ise 59,4±9,0 olarak bulunmuş. Yaş ve cinsiyet verileri bizim çalışmamızla benzerlik göstermekteydi. Bu çalışmada vücut kompozisyonu ölçümü verileri açısından Aİ grubuyla kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak olası otonom kortizol sekresyonunu içeren hastalar da çalışmaya dahil olmasına rağmen vücut kompozisyonu verileri açısından çalışmamızla benzer sonuçlar çıkmıştır.

Moraes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada adenom grubunda, 1mg DST sonucu ile vücut kompozisyonu verileri arasında anlamlı korelasyon saptanamamıştır [16]. Fakat bizim çalışmamızda 1 mg DST sonucuyla total kas yüzdesi ve abdominal kas yüzdesi arasında negatif yönde, total yağ yüzdesi ve abdominal yağ yüzdesi arasında ise pozitif yönde istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmıştır. Yine aynı zamanda bizim çalışmamızda 1 mg DST sonucuyla abdominal kas miktarı (kg) arasında negatif yönde, yağ miktarı (kg) arasında ise pozitif yönde istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmıştır. Sonuçlar arasındaki farklılığın sebebi olarak katılımcı sayısındaki farklılıklar buna sebep olmuş olabilir. Atıfta bulunduğumuz çalışmada vücut kompozisyonu ölçümü için farklı bir metodun kullanılması da farklı sonuçlar ortaya çıkmasına sebep olabilir. Ayrıca bireylerin vücut kompozisyonu açısından kortizol düzeylerine duyarlılıklarının değişkenlik göstermesi de bu farklılığa sebep olmuş olabilir. Ancak kortizolün yağ ve kas metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızda 1mg DST sonucu ile yağ ve kas yüzdeleri arasındaki anlamlı korelasyonun beklentilerimizle uyumlu olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca bizim çalışmamızda atıfta bulunduğumuz çalışmaya kıyasla daha fazla sayıda katılımcı mevcuttu. Çalışmamızda oluşan bu verileri yorumladığımızda 1mg DST sonucuyla adrenal insidentalomalarda fonksiyonelitenin dışlanmasının sağlıklı bir yaklaşım olmayabileceğini düşünmekteyiz.

Kim ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınlanan çalışmasında OKS hastalarında kortizol düzeyinin iskelet kası üzerindeki etkileri biyoelektrik impedans yöntemiyle araştırılmıştır [124]. Çalışma sonucunda kadın hastalarda total apendiküler iskelet kası kitlesi (AİKK) ve alt ekstremite AİKK ile 1 mg DST sonucu arasında negatif yönde istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmış ve kortizol sekresyonunun iskelet kası

üzerinde olumsuz etkileri olduğu öne sürülmüştür. Çalışmamızda da 1 mg DST sonucuyla total kas yüzdesi ve abdominal kas kütlesi arasında negatif korelasyon mevcuttu, çalışmamızdaki sonuçlar literatürdeki bu veriyle benzerlik göstermektedir. Delivanis ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel bir çalışmada; CS tanılı 20 hasta, OKS tanılı 76 hasta ve NFAİ tanılı 131 hasta grubu ve bu gruplarla VKİ, yaş ve cinsiyet açısından bire bir eşleşen kontrol grubu, vücut kompozisyonu açısından karşılaştırılmış [169]. Vücut kompozisyonu ölçümleri BT yöntemi ile yapılmış. NFAİ grubunda kontrol grubuna kıyasla viseral yağ doku ve subkutan yağ dokuda anlamlı derecede artış saptanmış. Aynı zamanda NFAİ grubunda, kontrol grubuna kıyasla iskelet kasında anlamlı derecede azalma saptanmıştır. Yine bu çalışmada 1mg DST testi sonucundaki kortizol miktarındaki her 1mcg/dL artış viseral yağ/kas oranında 2,3 kat artışa, ortalama total iskelet kası alanında ise 2,2 cm^2 azalmaya sebep olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da 1mg DST sonucuyla abdominal yağ yüzdesi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu düşünüldüğünde, 1mg DST sonucu ile kardiyovasküler risk arasındaki pozitif yöndeki korelasyona, abdominal yağlanma artışının da katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz.

Özetle, kardiyovasküler ve metabolik risk artışı kortizol hipersekresyonuna sebep olan durumlar (Otonom kortizol sekresyonu, Cushing) ile ilişkilendirilse de, NFAİ tanısı olan bireylerde de risk artışı mevcuttur. Fonksiyonel olmayan olarak kategorize edilen adrenal insidentalomalası olan hastaların da kardiyovasküler açıdan risk altında olabileceğini düşünmekteyiz, bu nedenle NFAİ hastalarını aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişme riski açısından yakın takip etmeliyiz. Bu amaçla risk altındaki hastaların tespiti için kardiyovasküler risk skorları ve karotis intima media kalınlığı ölçümü gibi basit, invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilme yapılmasının ve risk grubuna göre erken dönemde önlemlerin alınması veya etkin tedavinin başlanmasının, hastaların morbidite ve mortalitesini önlemek için önemli olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. İlk olarak kesitsel bir çalışmadır. Kesitsel çalışmaların doğası gereği neden sonuç ilişkisi kurmada yetersizlikler olabilir. Aynı zamanda kesitsel çalışma olması sebebiyle katılımcıların takiplerinde kardiyovasküler risk skorlarındaki değişimler veya kardiyovasküler olay geçirme

durumu tespit edilememektedir. Bu açıdan bu alanda uzun takip süresi olan prospektif nitelikte çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz. İkincisi, çalışmanın örneklem büyüklüğü nispeten küçüktü. Bu sebeple bu alanda geniş hasta sayıları ile yapılacak çalışmalar daha sağlıklı veriler ortaya koyabilir. Üçüncü olarak çalışmamız tek merkezde yapıldı. Bu sebeple farklı popülasyonlarda veya farklı toplumlarda yapılacak çalışmalarda sonuçlar farklılık gösterebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında; fonksiyonel olmayan adrenal insidentalomaları (NFAİ), poliklinik şartlarında kolay ulaşılabilir, ucuz ve basit yöntemler ile kardiyometabolik risk yönünden inceledik.

1. Çalışmaya dahil edilen NFAİ hastaları ile kontrol grubu yaş, cinsiyet, VKİ ve komorbid hastalıklar açısından birbirine benzerdir. NFAİ grubunda, AHA ve Framingham gibi kardiyovasküler risk skorları kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Bu nedenle NFAİ hastaları, kontrol grubuna kıyasla kardiyovasküler olay geçirme olasılığı açısından daha yüksek riske sahiptir.

2. Subklinik aterosklerozun önemli bir belirteci olan KİMK ortalama değeri NFAİ hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Bu nedenle bu hastalar, kardiyovasküler bir risk olan subklinik ateroskleroz açısından yüksek risk altındadırlar.

3. NFAİ hastalarında 1mg DST sonucu ile kardiyovasküler risk skorları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bu korelasyon DM tanısı olan bireyleri dışladığımızda da pozitif yönde anlamlı olmaya devam etti. NFAİ hastalarında 1mg DST testi sonucunda kortizol seviyesi 1,8 μg/ dL'nin altında olsa dahi kardiyovasküler riskin yüksek olduğunu bu nedenle ASKVH riski açısından kesit değerin farklı olabileceğini öngördük.

4. Çalışmamızda, ASKVH riskini öngörmek için 1mg DST sonucu açısından en iyi eşik değer **1,12 μg/dL (**duyarlılık %90 ve özgüllük %78,6) olarak tespit edildi. Bu eşik değerin üzerindeki bireyleri kardiyovasküler risk açısından daha yakından takip etmeli ve bu bireylere, vakit kaybetmeden uygun takip ve tedavi yaklaşımlarını uygulamalıyız. Aynı zamanda en güvenilir eşik değeri belirlemek amacıyla çok daha fazla sayıda katılımcıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. Bildiğimiz kadarıyla literatürde NFAİ hastalarını, kontrol grubuyla kardiyovasküler risk skorları açısından karşılaştıran ve NFAİ hastalarında bu risk skorları ile 1mg DST sonucu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan çalışmamız literatürde ilk olma özelliğini taşımaktadır. ASKVH öyküsü olmayan NFAİ hastalarında bu risk skorlarını daha sık kullanmalı ve olay geçirme riski yüksek bireyleri tespit etmeliyiz.

6. Çalışmamızda NFAİ grubunda 1mg DST sonucu ile yaş arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bu sebeple NFAİ tanısı konulan hastaları otonom kortizol sekresyonu gelişimi riski açısından belki de daha uzun yıllar takip etmemizin gerekli olabileceğini düşünmekteyiz.

7. Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu, vücut kompozisyonu ölçümleri açısından karşılaştırıldığında, her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır. Fakat hasta grubunda, 1mg DST sonucu ile vücut kompozisyonu ölçümleri arasında anlamlı korelasyonlar mevcuttu. Çalışmamızda 1mg DST sonucuyla total kas ve yağsız kütle yüzdesi, abdominal kas ve yağsız kütle yüzdesi arasında negatif yönde, total yağ yüzdesi ve abdominal yağ yüzdesi arasında ise pozitif yönde istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bu nedenle normal kabul ettiğimiz değerler arasındaki farklılıkların da vücut kompozisyonu açısından anlamı olabileceğini düşünmekteyiz. Kortizolün, kas ve yağ metabolizması üzerindeki potansiyel negatif etkilerinin bu sonuca sebep olduğunu düşünmekteyiz

8. Literatürde NFAİ hastalarında kardiyovasküler riskteki artışa sebep olarak mevcut tanısal testlerle tespit edilemeyen hafif bir kortizol yüksekliği bulunabileceği veya bu kitlelerin periyodik olarak kortizol sekresyonu yapabileceği görüşleri mevcuttur. Aynı zamanda NFAİ hastalarında artmış insülin direnci olduğu göz önünde bulundurulduğunda bu gruptaki bireylerin strese karşı aşırı kortizol yanıtı veriyor olabileceği düşünülmektedir. Bu görüşlere katılmakla birlikte, NFAİ hastalarında 1mg DST sonucu ile abdominal yağlanma ve kardiyovasküler risk skorları

arasındaki pozitif korelasyon düşünüldüğünde bu hastalarda abdominal yağlanma artışının da kardiyovasküler riskte artışa sebep olabileceğini tahmin etmekteyiz. Bunun için daha geniş hasta sayılarına sahip çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

9. Güncel kılavuzlarda başlangıçta NFAİ olarak değerlendirilen hastalarda yeni bir klinik bulgu gelişmediği takdirde veya mevcut kliniğinde kötüleşme olmadığı takdirde hormonal değerlendirmenin gerek olmadığı belirtilmektedir [1]. Fakat NFAİ hastalarında subklinik ateroskleroz belirteçlerindeki bozulmalarla birlikte kardiyovasküler olay gelişme riskindeki artış göz önünde bulundurulduğunda, takip ve tedavi yaklaşımlarımızı yeniden gözden geçirmek ve gerekirse bu yaklaşımlarımızı değiştirmek, bu hastaların yaşam kalitesi ve süresi üzerinde olumlu etkilere yol açabilir. Fakat takip ve tedavi yaklaşımımızı değiştirmek için bu konuda birden fazla, çok merkezli, randomize kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Fassnacht, M., et al., *Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors.* Eur J Endocrinol, 2016. **175** (2): p. G1-G34.

2. Aron, D., M. Terzolo, and T.J. Cawood, *Adrenal incidentalomas.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012. **26** (1): p. 69-82.

3. Cawood, T.J., et al., *Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink?* Eur J Endocrinol, 2009. **161** (4): p. 513-27.

4. Mantero, F., et al., *A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology.* J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85** (2): p. 637-44.

5. Di Dalmazi, G., et al., *Steroid Profiling by LC-MS/MS in Nonsecreting and Subclinical Cortisol-Secreting Adrenocortical Adenomas.* J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100** (9): p. 3529-38.

6. Tauchmanova, L., et al., *Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk.* J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87** (11): p. 4872-8.

7. Di Dalmazi, G., et al., *Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study.* Eur J Endocrinol, 2012. **166** (4): p. 669-77.

8. Morelli, V., et al., *Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study.* J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99** (3): p. 827-34.

9. Masserini, B., et al., *Lipid abnormalities in patients with adrenal incidentalomas: role of subclinical hypercortisolism and impaired glucose metabolism.* J Endocrinol Invest, 2015. **38** (6): p. 623-8.

10. Terzolo, M., et al., *Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome?* J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87** (3): p. 998-1003.

11. Di Dalmazi, G., et al., *Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2014. **2** (5): p. 396-405.

12. Debono, M., et al., *Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas.* J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99** (12): p. 4462-70.

13. Androulakis, II, et al., *Patients with apparently nonfunctioning adrenal incidentalomas may be at increased cardiovascular risk due to excessive cortisol secretion.* J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99** (8): p. 2754-62.

14. Yener, S., et al., *Carotid intima media thickness is increased and associated with morning cortisol in subjects with non-functioning adrenal incidentaloma.* Endocrine, 2009. **35** (3): p. 365-70.

15. Erbil, Y., et al., *Cardiovascular risk in patients with nonfunctional adrenal incidentaloma: myth or reality?* World J Surg, 2009. **33** (10): p. 2099-105.

16. Moraes, A.B., et al., *Evaluation of body composition using dual-energy X-ray absorptiometry in patients with non-functioning adrenal incidentalomas and an intermediate phenotype: Is there an association with metabolic syndrome?* J Endocrinol Invest, 2019. **42** (7): p. 797-807.

17. Johnson, N.B., et al., *CDC National Health Report: leading causes of morbidity and mortality and associated behavioral risk and protective factors--United States, 2005-2013.* MMWR Suppl, 2014. **63** (4): p. 3-27.

18. Weir, H.K., et al., *Heart Disease and Cancer Deaths - Trends and Projections in the United States, 1969-2020.* Prev Chronic Dis, 2016. **13**: p. E157.

19. Arnett, D.K., et al., *2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.* J Am Coll Cardiol, 2019. **74** (10): p. 1376-1414.

20. Eckel, R.H., et al., *Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: executive summary.* Circulation, 2004. **110** (18): p. 2968-75.

21. Calle, E.E., et al., *Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults.* N Engl J Med, 1999. **341** (15): p. 1097-105.

22. Tirosh, A., et al., *Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease.* N Engl J Med, 2011. **364** (14): p. 1315-25.

23. Akay, A.F., et al., *Body mass index, body fat percentage, and the effect of body fat mass on SWL success.* Int Urol Nephrol, 2007. **39** (3): p. 727-30.

24. Sun, G., et al., *Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for assessment of percentage body fat in a large, healthy population.* Am J Clin Nutr, 2005. **81** (1): p. 74-8.

25. *On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Supra-Renal Capsules.* Br Foreign Med Chir Rev, 1856. **18** (36): p. 404-413.

26. Willenberg, H.S. and S.R. Bornstein, *Adrenal Cortex; Development, Anatomy, Physiology*, in *Endotext*, K.R. Feingold, et al., Editors. 2000: South Dartmouth (MA).

27. El-Khairi, R., et al., *Role of DAX-1 (NR0B1) and steroidogenic factor-1 (NR5A1) in human adrenal function.* Endocr Dev, 2011. **20**: p. 38-46.

28. Xing, Y., et al., *Development of adrenal cortex zonation.* Endocrinol Metab Clin North Am, 2015. **44** (2): p. 243-74.

29. Jaffe, R.B., et al., *The regulation and role of fetal adrenal development in human pregnancy.* Endocr Res, 1998. **24** (3-4): p. 919-26.

30. Mesiano, S. and R.B. Jaffe, *Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex.* Endocr Rev, 1997. **18** (3): p. 378-403.

31. Marti, J.L., et al., *Spontaneous adrenal hemorrhage with associated masses: etiology and management in 6 cases and a review of 133 reported cases.* World J Surg, 2012. **36** (1): p. 75-82.

32. Dobbie, J.W. and T. Symington, *The human adrenal gland with special reference to the vasculature.* J Endocrinol, 1966. **34** (4): p. 479-89.

33. Miller, W.L. and R.J. Auchus, *The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders.* Endocr Rev, 2011. **32** (1): p. 81-151.

34. Stocco, D.M. and B.J. Clark, *Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells.* Endocr Rev, 1996. **17** (3): p. 221-44.

35. Tischler, A.S., K. Pacak, and G. Eisenhofer, *The adrenal medulla and extra-adrenal paraganglia: then and now.* Endocr Pathol, 2014. **25** (1): p. 49-58.

36. van Berkel, A., J.W. Lenders, and H.J. Timmers, *Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of phaeochromocytoma and paraganglioma.* Eur J Endocrinol, 2014. **170** (3): p. R109-19.

37. Barzon, L., et al., *Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas.* Eur J Endocrinol, 2003. **149** (4): p. 273-85.

38. Terzolo, M., et al., *AME position statement on adrenal incidentaloma.* Eur J Endocrinol, 2011. **164** (6): p. 851-70.

39. Dobbie, J.W., *Adrenocortical nodular hyperplasia: the ageing adrenal.* J Pathol, 1969. **99** (1): p. 1-18.

40. Reincke, M., et al., *Adrenal incidentalomas: a manifestation of the metabolic syndrome?* Endocr Res, 1996. **22** (4): p. 757-61.

41. Pillion, D.J., et al., *Receptors for insulin and insulin-like growth factor-I in the human adrenal gland.* Biochem Biophys Res Commun, 1989. **165** (1): p. 204-11.

42. Vassiliadi, D.A., et al., *Abnormal Responsiveness to Dexamethasone-Suppressed CRH Test in Patients With Bilateral Adrenal Incidentalomas.* J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100** (9): p. 3478-85.

43. Bonnet-Serrano, F. and J. Bertherat, *Genetics of tumors of the adrenal cortex.* Endocr Relat Cancer, 2018. **25** (3): p. R131-R152.

44. Lerario, A.M., A. Moraitis, and G.D. Hammer, *Genetics and epigenetics of adrenocortical tumors.* Mol Cell Endocrinol, 2014. **386** (1-2): p. 67-84.

45. Bertagna, X., *Genetics of adrenal diseases in 2014: Genetics improves understanding of adrenocortical tumours.* Nat Rev Endocrinol, 2015. **11** (2): p. 77-8.

46. Hedeland, H., G. Ostberg, and B. Hokfelt, *On the prevalence of adrenocortical adenomas in an autopsy material in relation to hypertension and diabetes.* Acta Med Scand, 1968. **184** (3): p. 211-4.

47. Kokko, J.P., T.C. Brown, and M.M. Berman, *Adrenal adenoma and hypertension.* Lancet, 1967. **1** (7488): p. 468-70.

48. Young, W.F., Jr., *Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass.* N Engl J Med, 2007. **356** (6): p. 601-10.

49. Reimondo, G., et al., *Adrenal Incidentalomas are Tied to Increased Risk of Diabetes: Findings from a Prospective Study.* J Clin Endocrinol Metab, 2020. **105** (4).

50. Arnaldi, G. and M. Boscaro, *Adrenal incidentaloma.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012. **26** (4): p. 405-19.

51. Young, W.F., Jr., *Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota.* Endocrinol Metab Clin North Am, 2000. **29** (1): p. 159-85, x.

52. Frilling, A., et al., *Importance of adrenal incidentaloma in patients with a history of malignancy.* Surgery, 2004. **136** (6): p. 1289-96.

53. Angeli, A., et al., *Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group.* Horm Res, 1997. **47** (4-6): p. 279-83.

54. Henley, D.J., et al., *Adrenal cortical carcinoma--a continuing challenge.* Surgery, 1983. **94** (6): p. 926-31.

55. Deandreis, D., et al., *FDG PET in the management of patients with adrenal masses and adrenocortical carcinoma.* Horm Cancer, 2011. **2** (6): p. 354-62.

56. Groussin, L., et al., *18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients.* J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94** (5): p. 1713-22.

57. Mackie, G.C., et al., *Use of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating locally recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma.* J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91** (7): p. 2665-71.

58. Ilias, I., et al., *The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods.* Endocr Relat Cancer, 2007. **14** (3): p. 587-99.

59. Blake, M.A., et al., *Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row CT protocol with 10-minute delay.* Radiology, 2006. **238** (2): p. 578-85.

60. Caoili, E.M., et al., *Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT.* Radiology, 2002. **222** (3): p. 629-33.

61. Peppercorn, P.D., A.B. Grossman, and R.H. Reznek, *Imaging of incidentally discovered adrenal masses.* Clin Endocrinol (Oxf), 1998. **48** (4): p. 379-88.

62. Pena, C.S., et al., *Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT.* Radiology, 2000. **217** (3): p. 798-802.

63. Szolar, D.H., et al., *Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT.* Radiology, 2005. **234** (2): p. 479-85.

64. Hamrahian, A.H., et al., *Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience.* J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90** (2): p. 871-7.

65. Zhang, H.M., et al., *CT features and quantification of the characteristics of adrenocortical carcinomas on unenhanced and contrast-enhanced studies.* Clin Radiol, 2012. **67** (1): p. 38-46.

66. Sahdev, A., *Recommendations for the management of adrenal incidentalomas: what is pertinent for radiologists?* Br J Radiol, 2017. **90** (1072): p. 20160627.

67. Bharwani, N., et al., *Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and MRI.* AJR Am J Roentgenol, 2011. **196** (6): p. W706-14.

68. Keller, P.J., W.W. Hunter, Jr., and P. Schmalbrock, *Multisection fat-water imaging with chemical shift selective presaturation.* Radiology, 1987. **164** (2): p. 539-41.

69. Korobkin, M., et al., *Characterization of adrenal masses with chemical shift and gadolinium-enhanced MR imaging.* Radiology, 1995. **197** (2): p. 411-8.

70. Platzek, I., et al., *Chemical shift imaging for evaluation of adrenal masses: a systematic review and meta-analysis.* Eur Radiol, 2019. **29** (2): p. 806-817.

71. Yun, M., et al., *18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI.* J Nucl Med, 2001. **42** (12): p. 1795-9.

72. Guerin, C., et al., *Performance of 18F-FDG PET/CT in the Characterization of Adrenal Masses in Noncancer Patients: A Prospective Study.* J Clin Endocrinol Metab, 2017. **102** (7): p. 2465-2472.

73. Maurea, S., et al., *The diagnostic role of radionuclide imaging in evaluation of patients with nonhypersecreting adrenal masses.* J Nucl Med, 2001. **42** (6): p. 884-92.

74. Minn, H., et al., *Imaging of adrenal incidentalomas with PET using (11)C-metomidate and (18)F-FDG.* J Nucl Med, 2004. **45** (6): p. 972-9.

75. Maurea, S., et al., *Imaging of adrenal tumors using FDG PET: comparison of benign and malignant lesions.* AJR Am J Roentgenol, 1999. **173** (1): p. 25-9.

76. Emral, R., et al., *Could a nonfunctional adrenal incidentaloma be a risk factor for increased carotid intima-media thickness and metabolic syndrome.* Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed), 2019. **66** (7): p. 402-409.

77. Sereg, M., et al., *Atherosclerotic risk factors and complications in patients with non-functioning adrenal adenomas treated with or without adrenalectomy: a long-term follow-up study.* Eur J Endocrinol, 2009. **160** (4): p. 647-55.

78. Ribeiro Cavalari, E.M., et al., *Nonfunctioning adrenal incidentaloma: A novel predictive factor for metabolic syndrome.* Clin Endocrinol (Oxf), 2018. **89** (5): p. 586-595.

79. Tuna, M.M., et al., *Non-functioning adrenal incidentalomas are associated with higher hypertension prevalence and higher risk of atherosclerosis.* J Endocrinol Invest, 2014. **37** (8): p. 765-768.

80. Peppa, M., et al., *Insulin resistance and metabolic syndrome in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas: a cause-effect relationship?* Metabolism, 2010. **59** (10): p. 1435-41.

81. Lopez, D., et al., *"Nonfunctional" Adrenal Tumors and the Risk for Incident Diabetes and Cardiovascular Outcomes: A Cohort Study.* Ann Intern Med, 2016. **165** (8): p. 533-542.

82. Rossi, R., et al., *Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features.* J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85** (4): p. 1440-8.

83. Araujo-Castro, M., et al., *Cardiometabolic profile of non-functioning and autonomous cortisol-secreting adrenal incidentalomas. Is the cardiometabolic risk similar or are there differences?* Endocrine, 2019. **66** (3): p. 650-659.

84. Chiodini, I., et al., *Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study.* J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94** (9): p. 3207-14.

85. Chiodini, I., *Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism.* J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96** (5): p. 1223-36.

86. Bancos, I., et al., *THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Improvement of cardiovascular risk factors after adrenalectomy in patients with adrenal tumors and subclinical Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis.* Eur J Endocrinol, 2016. **175** (6): p. R283-R295.

87. Lacroix, A., et al., *Cushing's syndrome.* Lancet, 2015. **386** (9996): p. 913-27.

88. Kling, M.A., et al., *Cerebrospinal fluid immunoreactive corticotropin-releasing hormone and adrenocorticotropin secretion in Cushing's disease and major depression: potential clinical implications.* J Clin Endocrinol Metab, 1991. **72** (2): p. 260-71.

89. Chabre, O., *[Cushing syndrome: Physiopathology, etiology and principles of therapy]*. Presse Med, 2014. **43** (4 Pt 1): p. 376-92.

90. Howlett, T.A., L.H. Rees, and G.M. Besser, *Cushing's syndrome.* Clin Endocrinol Metab, 1985. **14** (4): p. 911-45.

91. Katayama, M., et al., *Age-dependent decline in cortisol levels and clinical manifestations in patients with ACTH-independent Cushing's syndrome.* Clin Endocrinol (Oxf), 1998. **49** (3): p. 311-6.

92. Mattsson, C. and W.F. Young, Jr., *Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies.* Nat Clin Pract Nephrol, 2006. **2** (4): p. 198-208; quiz, 1 p following 230.

93. Stewart, P.M., *Mineralocorticoid hypertension.* Lancet, 1999. **353** (9161): p. 1341-7.

94. Gordon, R.D., *Mineralocorticoid hypertension.* Lancet, 1994. **344** (8917): p. 240-3.

95. Monticone, S., et al., *Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice.* J Am Coll Cardiol, 2017. **69** (14): p. 1811-1820.

96. Kayser, S.C., et al., *Study Heterogeneity and Estimation of Prevalence of Primary Aldosteronism: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis.* J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101** (7): p. 2826-35.

97. Douma, S., et al., *Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study.* Lancet, 2008. **371** (9628): p. 1921-6.

98. Mulatero, P., et al., *Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents.* J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89** (3): p. 1045-50.

99. Funder, J.W., et al., *The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.* J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101** (5): p. 1889-916.

100. Bravo, E.L., *Pheochromocytoma: new concepts and future trends.* Kidney Int, 1991. **40** (3): p. 544-56.

101. Stein, P.P. and H.R. Black, *A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. A review of the literature and report of one institution's experience.* Medicine (Baltimore), 1991. **70** (1): p. 46-66.

102. Young, W.F., Jr. and D.E. Maddox, *Spells: in search of a cause.* Mayo Clin Proc, 1995. **70** (8): p. 757-65.

103. Kopetschke, R., et al., *Frequent incidental discovery of phaeochromocytoma: data from a German cohort of 201 phaeochromocytoma.* Eur J Endocrinol, 2009. **161** (2): p. 355-61.

104. Motta-Ramirez, G.A., et al., *Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas.* AJR Am J Roentgenol, 2005. **185** (3): p. 684-8.

105. Gruber, L.M., et al., *Pheochromocytoma Characteristics and Behavior Differ Depending on Method of Discovery.* J Clin Endocrinol Metab, 2019. **104** (5): p. 1386-1393.

106. Canu, L., et al., *CT Characteristics of Pheochromocytoma: Relevance for the Evaluation of Adrenal Incidentaloma.* J Clin Endocrinol Metab, 2019. **104** (2): p. 312-318.

107. Perry, C.G., et al., *The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma.* Clin Endocrinol (Oxf), 2007. **66** (5): p. 703-8.

108. Kudva, Y.C., A.M. Sawka, and W.F. Young, Jr., *Clinical review 164: The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience.* J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88** (10): p. 4533-9.

109. Sawka, A.M., 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** (2): p. 553-8.

110. Roth, G.A., et al., *Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013.* Circulation, 2015. **132** (17): p. 1667-78.

111. Mortality, G.B.D. and C. Causes of Death, *Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.* Lancet, 2015. **385** (9963): p. 117-71.

112. Laslett, L.J., et al., *The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology.* J Am Coll Cardiol, 2012. **60** (25 Suppl): p. S1-49.

113. Rapsomaniki, E., et al., *Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people.* Lancet, 2014. **383** (9932): p. 1899-911.

114. Lopez, A.D., et al., *Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data.* Lancet, 2006. **367** (9524): p. 1747-57.

115. Benjamin, E.J., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association.* Circulation, 2019. **139** (10): p. e56-e528.

116. DeFilippis, A.P., et al., *An analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort.* Ann Intern Med, 2015. **162** (4): p. 266-75.

117. Bazo-Alvarez, J.C., et al., *Agreement Between Cardiovascular Disease Risk Scores in Resource-Limited Settings: Evidence from 5 Peruvian Sites.* Crit Pathw Cardiol, 2015. **14** (2): p. 74-80.

118. Wilson, P.W., et al., *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories.* Circulation, 1998. **97** (18): p. 1837-47.

119. D'Agostino, R.B., Sr., et al., *Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation.* JAMA, 2001. **286** (2): p. 180-7.

120. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, E. and A. Treatment of High Blood Cholesterol in, *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.* Circulation, 2002. **106** (25): p. 3143-421.

121. D'Agostino, R.B., Sr., et al., *General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study.* Circulation, 2008. **117** (6): p. 743-53.

122. Goff, D.C., Jr., et al., *2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* J Am Coll Cardiol, 2014. **63** (25 Pt B): p. 2935-2959.

123. Grundy, S.M., et al., *2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.* Circulation, 2019. **139** (25): p. e1082-e1143.

124. Kim, J.H., et al., *Alteration in skeletal muscle mass in women with subclinical hypercortisolism.* Endocrine, 2018. **61** (1): p. 134-143.

125. Debono, M., et al., *Visceral fat accumulation and postdexamethasone serum cortisol levels in patients with adrenal incidentaloma.* J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98** (6): p. 2383-91.

126. Yener, S., et al., *Autonomous cortisol secretion in adrenal incidentalomas and increased visceral fat accumulation during follow-up.* Clin Endocrinol (Oxf), 2017. **87** (5): p. 425-432.

127. Lee, S.Y. and D. Gallagher, *Assessment methods in human body composition.* Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2008. **11** (5): p. 566-72.

128. Levitt, D.G., et al., *Physiological models of body composition and human obesity.* Nutr Metab (Lond), 2009. **6**: p. 7.

129. Newman, A.B., et al., *Weight change and the conservation of lean mass in old age: the Health, Aging and Body Composition Study.* Am J Clin Nutr, 2005. **82** (4): p. 872-8; quiz 915-6.

130. Heshka, S., et al., *Altered body composition in type 2 diabetes mellitus.* Int J Obes (Lond), 2008. **32** (5): p. 780-7.

131. Dey, D.K., et al., *Changes in body composition and its relation to muscle strength in 75-year-old men and women: a 5-year prospective follow-up study of the NORA cohort in Goteborg, Sweden.* Nutrition, 2009. **25** (6): p. 613-9.

132. Loomba-Albrecht, L.A. and D.M. Styne, *Effect of puberty on body composition.* Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2009. **16** (1): p. 10-5.

133. Chomtho, S., et al., *Associations between birth weight and later body composition: evidence from the 4-component model.* Am J Clin Nutr, 2008. **88** (4): p. 1040-8.

134. Prado, C.M., et al., *Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence.* Clin Nutr, 2012. **31** (5): p. 583-601.

135. LaForgia, J., et al., *Validation of DXA body composition estimates in obese men and women.* Obesity (Silver Spring), 2009. **17** (4): p. 821-6.

136. Bray, G.A., et al., *Prediction of body fat in 12-y-old African American and white children: evaluation of methods.* Am J Clin Nutr, 2002. **76** (5): p. 980-90.

137. Gallagher, D., et al., *Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index.* Am J Clin Nutr, 2000. **72** (3): p. 694-701.

138. Jensen, M.D., et al., *2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society.* J Am Coll Cardiol, 2014. **63** (25 Pt B): p. 2985-3023.

139. Gnatiuc, L., et al., *General and Abdominal Adiposity and Mortality in Mexico City: A Prospective Study of 150 000 Adults.* Ann Intern Med, 2019. **171** (6): p. 397-405.

140. Jacobs, E.J., et al., *Waist circumference and all-cause mortality in a large US cohort.* Arch Intern Med, 2010. **170** (15): p. 1293-301.

141. Koster, A., et al., *Waist circumference and mortality.* Am J Epidemiol, 2008. **167** (12): p. 1465-75.

142. Simpson, J.A., et al., *A comparison of adiposity measures as predictors of all-cause mortality: the Melbourne Collaborative Cohort Study.* Obesity (Silver Spring), 2007. **15** (4): p. 994-1003.

143. Janssen, I., P.T. Katzmarzyk, and R. Ross, *Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk.* Am J Clin Nutr, 2004. **79** (3): p. 379-84.

144. Fakhrawi, D.H., et al., *Comparison of body composition by bioelectrical impedance and dual-energy x-ray absorptiometry in overweight/obese postmenopausal women.* J Clin Densitom, 2009. **12** (2): p. 238-44.

145. Volgyi, E., et al., *Assessing body composition with DXA and bioimpedance: effects of obesity, physical activity, and age.* Obesity (Silver Spring), 2008. **16** (3): p. 700-5.

146. Williams, B., et al., *[2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)].* G Ital Cardiol (Rome), 2018. **19** (11 Suppl 1): p. 3S-73S.

147. American Diabetes Association Professional Practice, C., *2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022.* Diabetes Care, 2022. **45** (Suppl 1): p. S17-S38.

148. Expert Panel on Detection, E. and A. Treatment of High Blood Cholesterol in, *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III).* JAMA, 2001. **285** (19): p. 2486-97.

149. Grundy, S.M., et al., *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary.* Crit Pathw Cardiol, 2005. **4** (4): p. 198-203.

150. Yazdanyar, A. and A.B. Newman, *The burden of cardiovascular disease in the elderly: morbidity, mortality, and costs.* Clin Geriatr Med, 2009. **25** (4): p. 563-77, vii.

151. Hong, A.R., et al., *Optimal follow-up strategies for adrenal incidentalomas: reappraisal of the 2016 ESE-ENSAT guidelines in real clinical practice.* Eur J Endocrinol, 2017. **177** (6): p. 475-483.

152. Comlekci, A., et al., *Adrenal incidentaloma, clinical, metabolic, follow-up aspects: single centre experience.* Endocrine, 2010. **37** (1): p. 40-6.

153. Kasperlik-Zaluska, A.A., et al., *Incidentally discovered adrenal tumors: a lesson from observation of 1,444 patients.* Horm Metab Res, 2008. **40** (5): p. 338-41.

154. Held, C., et al., *Body Mass Index and Association With Cardiovascular Outcomes in Patients With Stable Coronary Heart Disease - A STABILITY Substudy.* J Am Heart Assoc, 2022. **11** (3): p. e023667.

155. Maser-Gluth, C., et al., *Metabolism of glucocorticoids and mineralocorticoids in patients with adrenal incidentalomas.* Eur J Clin Invest, 2000. **30 Suppl 3**: p. 83-6.

156. Lorenz, M.W., et al., *Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis.* Circulation, 2007. **115** (4): p. 459-67.

157. Vassilatou, E., et al., *Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow-up study.* Clin Endocrinol (Oxf), 2009. **70** (5): p. 674-9.

158. Pivonello, R., et al., *Pathophysiology of diabetes mellitus in Cushing's syndrome.* Neuroendocrinology, 2010. **92 Suppl 1**: p. 77-81.

159. Yener, S., et al., *Increased risk of unfavorable metabolic outcome during short-term follow-up in subjects with nonfunctioning adrenal adenomas.* Med Princ Pract, 2012. **21** (5): p. 429-34.

160. de Paula, M.P., et al., *Cortisol level after dexamethasone suppression test in patients with non-functioning adrenal incidentaloma is positively associated with the duration of reactive hyperemia response on microvascular bed.* J Endocrinol Invest, 2021. **44** (3): p. 609-619.

161. Arruda, M., et al., *The presence of nonfunctioning adrenal incidentalomas increases arterial hypertension frequency and severity, and is associated with cortisol levels after dexamethasone suppression test.* J Hum Hypertens, 2017. **32** (1): p. 3-11.

162. Morelli, V., et al., *Prediction of hypertension, diabetes and fractures in eucortisolemic women by measuring parameters of cortisol milieu.* Endocrine, 2020. **68** (2): p. 411-419.

163. Araujo-Castro, M., et al., *Nonfunctioning adrenal incidentalomas with cortisol post-dexamethasone suppression test >0.9 microg/dL have a higher prevalence of cardiovascular disease than those with values </=0.9 microg/dL.* Endocrine, 2022.

164. Jackson, A.S., et al., *Body mass index bias in defining obesity of diverse young adults: the Training Intervention and Genetics of Exercise Response (TIGER) study.* Br J Nutr, 2009. **102** (7): p. 1084-90.

165. Romero-Corral, A., et al., *Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population.* Int J Obes (Lond), 2008. **32** (6): p. 959-66.

166. Okorodudu, D.O., et al., *Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis.* Int J Obes (Lond), 2010. **34** (5): p. 791-9.

167. Kuk, J.L., et al., *Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men.* Obesity (Silver Spring), 2006. **14** (2): p. 336-41.

168. Atkins, J.L., et al., *Sarcopenic obesity and risk of cardiovascular disease and mortality: a population-based cohort study of older men.* J Am Geriatr Soc, 2014. **62** (2): p. 253-60.

169. Delivanis, D.A., et al., *Abnormal body composition in patients with adrenal adenomas.* Eur J Endocrinol, 2021. **185** (5): p. 653-662.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı	:	Alperen BOYRAZ
Doğum yeri ve tarihi	:	
Uyruğu	:	
Medeni durumu	:	
Askerlik durumu	:	
İletişim adresi	:	
Yabancı dili	:	İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2018-2022	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2012-2018	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
2008-2012	Kahramanmaraş Süleyman Demirel Fen Lisesi
2001-2008	Kahramanmaraş İlköğretim Okulu

IV- Mesleki Deneyimi

2018	Rize - Kaçkar Devlet Hastanesi
2018-halen	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği – Asistan Hekim

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği Diyabet Çalıştayı-2019

23. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi – 2021

Türk Yoğun Bakım Uzmanları Derneği 2022 – Poster Sunumu

9.EKLER

EK 1. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Adrenal insidentaloma hastalarında kardiyometabolik risk faktörlerinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2021/39

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ		
	Karar No:2021/39	**Tarih:**23.06.2021
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup kurul onayının verilmesinin uygun olduğu toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Ömer Karadaş

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Dr.Öğr.Üyesi Cumhur Artuk	Enfeksiyon Hst.	GEAH	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Prof. Dr. Cantürk Taşçı	Göğüs Hst.	GEAH	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Prof.Dr. Ömer Karadaş	Nöroloji	GEAH	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Doç.Dr. Nesrin Öcal	Göğüs Hst	GEAH	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Dr.Öğr.Üyesi Gökhan Berktuğ Bahadır	Çocuk Cerrahisi	GEAH	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Doç.Dr. Özhan Özdemir	Kadın Doğum	GEAH	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Aslıhan Kılıç	Biyomedikal	GEAH	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Necmettin Tekin	İmam-Sivil Üye	Keçiören Eğt.Arş.Hst.	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Dr.Öğr.Üyesi Saliha Ayşenur Çam	Farmakoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniv.	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Çiğdem Filiz Eker	Hukuk	-	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Dr.Öğr.Üyesi Esra Şafak Yılmaz	Biyoistatistik	-	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Dr.Öğr.Üyesi Emin Lapsekili	Genel Cerrahi	GEAH	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Dr.Öğr.Üyesi Gökhan Arslan	Kalp Damar Cerrahisi	GEAH	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Prof. Dr. Nuri Karadurmuş	Tıbbi Onkoloji	GEAH	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Uzm. Dr. İrem Medeni	Halk Sağlığı	Ankara İl Sağlık Müdürlüğü	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Adrenal insidentaloma hastalarında kardiyometabolik risk faktörlerinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2021/39

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ	Aşağı Eğlence, Emrah, Gen. Dr. Tevfik Sağlam Cd No:11 D:No:11, 06010 Keçiören/Ankara
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	gulhaneetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Neşe Ersöz Gülçelik			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ GEAH İç Hastalıkları ABD			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
		Diğer ise belirtiniz			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

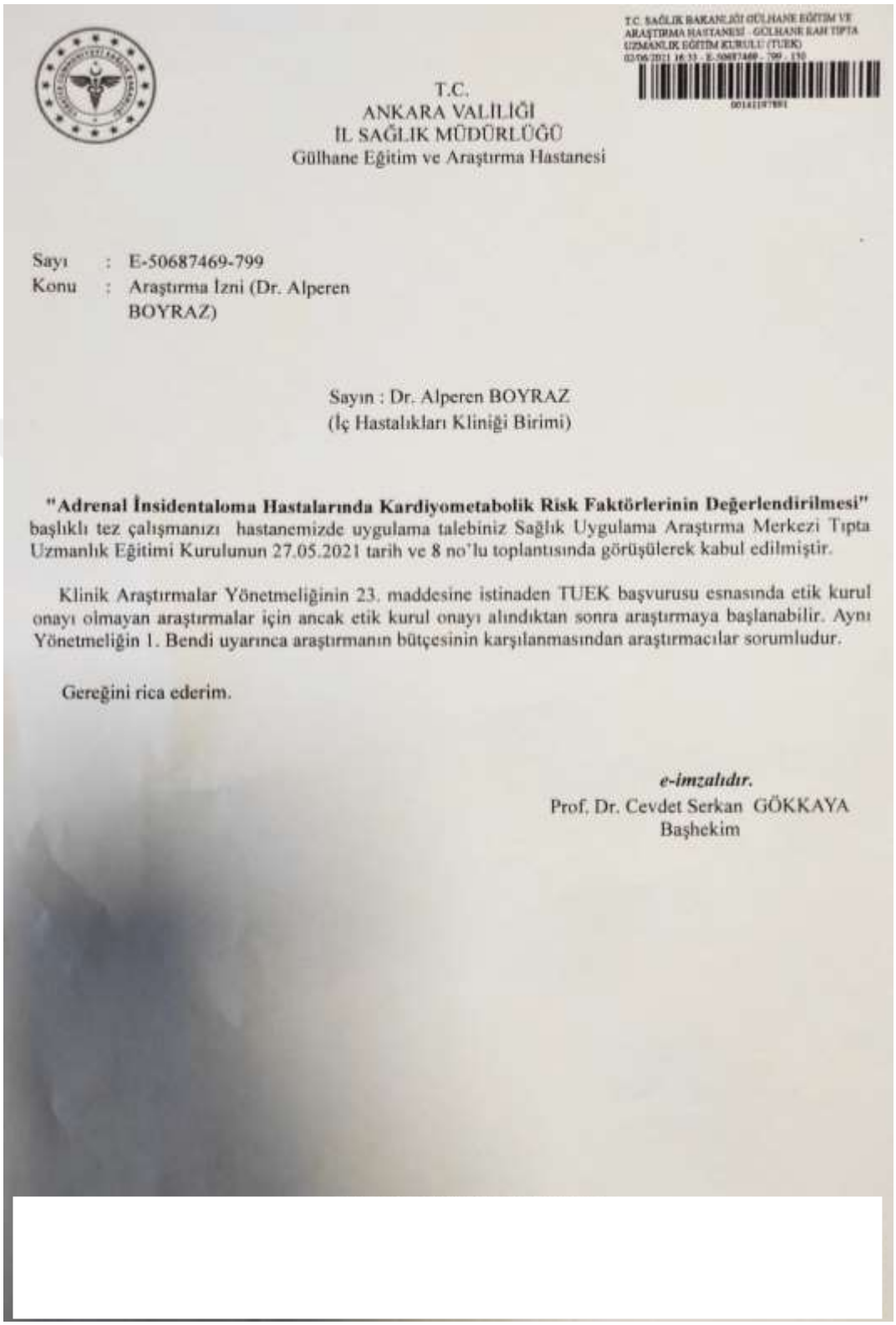
	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ömer KARADAŞ

İmza:

...kanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK 2. TIPTA UZMANLIK EĞİTİM KURULU ONAYI



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ - GÜLHANE EAH TIPTA UZMANLIK EĞİTİM KURULU (TUEK)

T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : E-50687469-799
Konu : Araştırma İzni (Dr. Alperen BOYRAZ)

Sayın : Dr. Alperen BOYRAZ
(İç Hastalıkları Kliniği Birimi)

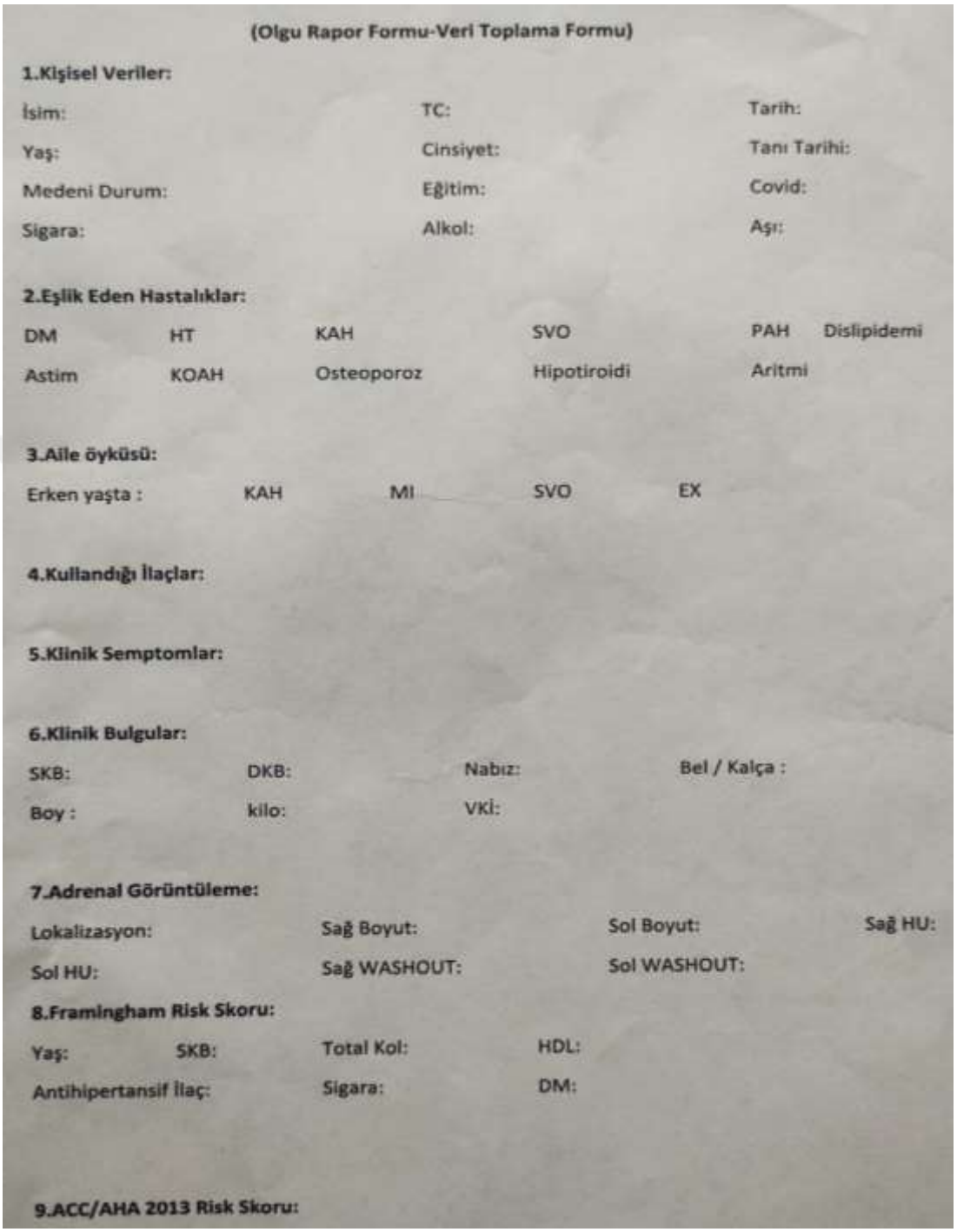
"Adrenal İnsidentaloma Hastalarında Kardiyometabolik Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi" başlıklı tez çalışmanızı hastanemizde uygulama talebiniz Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulunun 27.05.2021 tarih ve 8 no'lu toplantısında görüşülerek kabul edilmiştir.

Klinik Araştırmalar Yönetmeliğinin 23. maddesine istinaden TUEK başvurusu esnasında etik kurul onayı olmayan araştırmalar için ancak etik kurul onayı alındıktan sonra araştırmaya başlanabilir. Aynı Yönetmeliğin 1. Bendi uyarınca araştırmanın bütçesinin karşılanmasından araştırmacılar sorumludur.

Gereğini rica ederim.

e-imzalıdır.
Prof. Dr. Cevdet Serkan GÖKKAYA
Başhekim

EK 3. VERİ TOPLAMA FORMU



(Olgu Rapor Formu-Veri Toplama Formu)

1.Kişisel Veriler:

İsim: TC: Tarih:

Yaş: Cinsiyet: Tanı Tarihi:

Medeni Durum: Eğitim: Covid:

Sigara: Alkol: Aşı:

2.Eşlik Eden Hastalıklar:

DM HT KAH SVO PAH Dislipidemi

Astim KOAH Osteoporoz Hipotiroidi Aritmi

3.Aile öyküsü:

Erken yaşta : KAH MI SVO EX

4.Kullandığı İlaçlar:

5.Klinik Semptomlar:

6.Klinik Bulgular:

SKB: DKB: Nabız: Bel / Kalça :

Boy : kilo: VKİ:

7.Adrenal Görüntüleme:

Lokalizasyon: Sağ Boyut: Sol Boyut: Sağ HU:

Sol HU: Sağ WASHOUT: Sol WASHOUT:

8.Framingham Risk Skoru:

Yaş: SKB: Total Kol: HDL:

Antihipertansif İlaç: Sigara: DM:

9.ACC/AHA 2013 Risk Skoru:

Siyahi/Beyaz/Diğer:	Yaş:	Cinsiyet:
SKB:	Total Kol:	HDL:
Antihipertansif İlaç:	Sigara:	DM

10.Laboratuvar:

Rutinler		**Adrenal tetkikler**
AKŞ:	TOTAL KOL:	1 mg DST:
URE:	TRİG:	2 mg DST:
KRE:	HDL:	Tükrük Kortizolü:
ÜRİK A:	LDL:	İdrar kortizolü
AST:	T3	idrar meta:
ALT:	T4:	idrar normeta:
ALP:	TSH:	Plazma Meta:
GGT:	WBC:	Plazma Normeta:
BİL	HB	Aldost:
D BİL:	PLT:	PRA:
ALB:	NÖTR:	PAK/PRA:
CA:	LENF:	ACTH:
NA	CRP:	KORTİZOL:
K:	D VİT:	DHEAS:
P:	HBA1C:	
GFR:	İNS:	

11.EKG Bulguları:

12.Karotis İntima Media Kalınlığı (mm) SAĞ: **SOL:**

13.TANİTA: