

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI
A.D. ENDOKRİNOLOJİ B.D

**İNSİDENTAL ADRENAL ADENOMLU
HASTALARDA UZUN DÖNEM TAKİP
TÜMÖR BOYUTU, HORMONAL AKTİVİTE ve
METABOLİK PARAMETRELER**

UZM. DR.A. SERKAN YENER

ENDOKRİNOLOJİ UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2009

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI
A.D. ENDOKRİNOLOJİ B.D

**İNSİDENTAL ADRENAL ADENOMLU
HASTALARDA UZUN DÖNEM TAKİP
TÜMÖR BOYUTU, HORMONAL AKTİVİTE ve
METABOLİK PARAMETRELER
ENDOKRİNOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

UZM. DR.A. SERKAN YENER

İZMİR-2009

İçindekiler

| | |
|--------------------------------|----|
| 1. TABLO ve FİGÜR LİSTESİ..... | 2 |
| 2. ÖZETLER..... | 3 |
| 3. GİRİŞ ve AMAÇ | 5 |
| 4. GENEL BİLGİLER | 6 |
| 5 GEREÇ ve YÖNTEMLER..... | 13 |
| 6. BULGULAR | 15 |
| 7. TARTIŞMA | 26 |
| 8. SONUÇ..... | 31 |

Teşekkür

İç Hastalıkları ve Endokrinoloji eğitimlerim boyunca ilgi ve yardımlarını her zaman hissettiğim hocalarım İç Hastalıkları A.D başkanları Prof Dr. İlkay Şimşek ve Prof.Dr. Hale Akpınar'a, Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri Prof.Dr. Sena Yeşil, Prof.Dr. Sevinç Eraslan Biberoğlu, Doç.Dr. Abdurrahman Çömlekçi ve Doç.Dr. Fırat Bayraktar'a, Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr. Ali Çelik'e, çalışma arkadaşlarım Dr. Barış Akıncı ve Dr.Tevfik Demir'e, İç Hastalıkları A.D öğretim üyeleri ve asistanlarına ve hastane personeline teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde hep yanımda olan babam, annem, eşim ve oğluma sonsuz teşekkür ederim.

Uzm. Dr.A. Serkan Yener

TABLO VE FİGÜR LİSTESİ

Tablo 1 Adrenal insidentaloma ile kayıtlı hastaların genel karakteristikleri

Tablo 2 Histolojik ve radyolojik özelliklere göre düzenlenmiş adrenal insidentaloma olguları ve genel özellikleri

Tablo 3 Hormonal aktiviteye göre rastlantısal adrenal kitlelerin dağılımı

Tablo 4 Prospektif izlem grubundaki hastaların verileri

Tablo 5 Fonksiyon göstermeyen adrenal adenom ile takip edilen hastaların izlemde sCS gelişimine göre düzenlenmiş verileri

Tablo 6 Fonksiyon göstermeyen adrenal adenomlu kişiler ve sCS'lu hastalarda başlangıçtaki antropometrik ve laboratuvar veriler ve başvuru sırasındaki metabolik problemlerin sıklıkları

Tablo 7 Fonksiyon göstermeyen adrenal adenomlu kişilerde antropometrik ve laboratuvar bulgularının prospektif izlem sırasındaki değişimi

Figür 1 Adrenal adenomlu hastalardaki metabolik bozukluklar

Figür 2 Adrenal adenomlu hastalardaki ve genel Türkiye populasyonundaki metabolik bozuklukların prevalansı

Figür 3 Fonksiyon göstermeyen adrenal adenomlu kişilerde izlem sırasında metabolik bozuklukların prevalansındaki değişim

İNSİDENTAL ADRENAL ADENOMLU HASTALARDA UZUN DÖNEM TAKİP TÜMÖR BOYUTU, HORMONAL AKTİVİTE ve METABOLİK PARAMETRELER

Özet

Adrenal insidentalomaların görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Rastlantı ile adrenal kitle saptanan bir hastada temel yaklaşım kitlenin benign/malign ayrımının yapılması ve hormonal durumunun değerlendirilmesidir. Literatürde, adrenal adenomların boyut, hormonal durum ve metabolik problemlerini ve bu parametrelerin uzun dönemdeki değişimlerini inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, 376 hastalık adrenal insidentaloma veri tabanındaki hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Genel özellikleri ve hormonal durumları değerlendirilmiş ve 24 ay süre ile izlenmişlerdir. Sonuç olarak, adrenal insidentaloma kadınlarda daha sık rastlanan bir orta-ileri yaş grubu hastalığıdır. En sık görülen adrenal insidentaloma tipi fonksiyon göstermeyen adrenal adenom olup en sık görülen hormonal bozukluk subklinik Cushing Sendromu'dur. Boyutsal olarak stabil kalma eğiliminde olsalar da özellikle uzun dönem izlemde boyut artışları olabilir ama artışlar genellikle 10 mm'nin altındadır. Fonksiyon göstermeyen bir adenomda izlemde klinik olarak belirgin hormon hipersekresyonu görülmesi çok nadir olup, subklinik Cushing Sendromu gelişimi gözlenebilir ki bu durum genelde tanı anındaki tümör boyutu görece büyük ve uzun dönem takip edilen hastalarda görülebilir. Metabolik bozukluklar toplum ortalamalarının üstündedir ve fonksiyon göstermeyen adenomlarda da görülebilir. Sinsi kortizol otonomisi bu durumdan sorumlu olduğu düşünülen en önemli faktördür.

LONG TERM FOLLOW-UP IN PATIENTS WITH INCIDENTALLY DISCOVERED ADRENAL ADENOMAS TUMOR DIAMETER, HORMONAL STATUS and METABOLIC PARAMETERS

Summary

Prevalence of incidentally discovered adrenal masses has been increasing. In those individuals the first step of management is the estimation of tumor's nature and hormonal status. In the literature, current data regarding general characteristics and follow-up data of subjects with incidentally discovered adrenal tumors is not satisfactory. In this study we evaluated the data of 376 subjects who have been registered in our adrenal tumors database. General characteristics and follow-up data were evaluated. Adrenal incidentaloma was dominantly seen in females and especially in middle ages and elderly subjects. The most frequent type of incidentally discovered adrenal adenomas was found to be non-functioning adrenal adenoma. The most frequent type of hormone hypersecretion was subclinical Cushing Syndrome. Adrenal adenomas tended to be stable in terms of tumor diameter; however, in long term follow-up increase in tumor diameter might be seen. The increase in diameter was usually below 10mm. Development of a clinically overt hormone hypersecretion syndrome in subjects with non-functioning adenomas was quite, while development of subclinical Cushing Syndrome might be observed. In our series, development of subclinical Cushing Syndrome was more common in subjects with larger initial tumor diameter and in subjects whom were followed-up for longer duration. Metabolic problems were common and also could be developed during follow-up even in subjects with non-functioning adrenal adenomas. Subtle and continuous cortisol secretion (cortisol autonomy) of the mass seemed to be responsible for those disturbances.

İNSİDENTAL ADRENAL ADENOMLU HASTALARDA UZUN DÖNEM TAKİP TÜMÖR BOYUTU, HORMONAL AKTİVİTE ve METABOLİK PARAMETRELER

GİRİŞ ve AMAÇ

Rastlantı ile saptanan adrenal kitlelerin önemli bir bölümünü adrenal adenomlu hastaların oluşturduğu bilinmektedir. Bu kişiler ile ilgili uzun dönem tümör boyutu, hormonal durum ve metabolik değerlendirme verileri az sayıdaki ve görece eski çalışmalara dayanmaktadır. Bu çalışmanın amaçları;

- i.* Adrenal insidentaloma nedeni ile takip edilen hastaların genel özelliklerinin ortaya konması,
- ii.* Adrenal adenomlu hastalarda ortanca 24 ay izlem ile tümör boyutundaki ve hormonal durumdaki değişiklikleri saptamak ve
- iii.* Fonksiyon göstermeyen adrenal adenomu olan bir alt grupta da yine ortanca 24 aylık izlem sonrasındaki metabolik değişiklikleri belirlemektir.

GENEL BİLGİLER

1. ENDOKRİNOLOJİ BİLİMİNDE RASTLANTISAL KİTLE KAVRAMI

Üç endokrin organda saptanan kitlelere yaklaşım ile ilgili tartışmalar, araştırmalar ve izlem ve tedavi protokolleri endokrinoloji biliminde her zaman ilgi uyandırmış konulardır. Bu organlar tiroid, hipofiz ve adrenal bezlerdir. Rastlantısal kitle, kitlenin bulunduğu organı hedef almayan, o organla ilgili spesifik bir yakınması olmayan kişilerde başka amaçla yapılan radyolojik tetkikler sırasında ortaya çıkan lezyonlar olarak tanımlanmaktadır. Tiroid insidentalomaları en sık olarak boyun ve karotis ultrasonografileri sırasında saptanmakta iken, hipofiz insidentalomaları genellikle beynin manyetik rezonans görüntülemelerinde saptanmaktadır [1].

2. ADRENAL İNSİDENTALOMA

Adrenal insidentalomaların görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Bunun en önemli nedeninin hastalara uygulanan görüntüleme testlerindeki artış olduğu düşünülmektedir [2]. Ultrasonografinin adrenal glandı ve adrenal gland ilişkili lezyonları değerlendirmede gücü sınırlıdır. [3]. Küçük lezyonlar ve sol adrenal gland lezyonları zor ayırt edilmektedir. Son yıllarda gerek tarama amaçlı gerekse de izlem amaçlı olarak bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans incelemelerinde meydana gelen artışlar adrenal insidentaloma saptanma olasılığını arttırmaktadır.

Görüntüleme testlerindeki artışlar dışında yaşlanmanın da adrenal gland lezyonlarının daha sık olarak saptanmasına katkıda bulunduğu anlaşılmıştır. Bu gözlemin en önemli dayanağı otopsi serilerinde bulunan adrenal lezyon sıklığının bilgisayarlı tomografi serilerine kıyasla daha fazla olmasıdır [4]. Yaşlanma ile adrenal glandlarda bazı fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Lokal iskemi ve atrofiye kortikal hücrelerin fokal nodüler proliferasyon cevabı vermeleri ve bunun da adrenal lezyonların oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir [5]. Ayrıca yaşlanma ile adrenal kortekste mikrohemorajik değişikliklerin

sıklaştığı, adrenal korteks kalınlığında azalma olduğu ve nodüler oluşumların gelişiminin kolaylaştığı düşünülmektedir [6].

Adrenal insidentalomalar kadınlarda daha sık olarak saptanmaktadır. En önemli serilerden biri olarak kabul edilen İtalyan Endokrinoloji Derneği Adrenal Tümör Çalışma Grubu serisindeki 1000 hastada kadın/erkek oranı 1.39 olarak saptanmıştır. Bu durumun nedeni tam olarak aydınlatılmasa da kadınlarda erkelere oranla daha fazla görüntüleme testi yapılması en önemli neden olarak düşünülmektedir [7].

Adrenal insidentalomaların sıklığı ile ilgili veriler bilgisayarlı tomografi serilerinden elde edilmektedir. Çalışmalarda %4-%6 arasında prevalans değerleri gösterilmiştir [8]. Yukarıda da bahsedildiği gibi otopsi serilerinde bu oran daha yüksek saptanmaktadır.

3. ADRENAL İNSİDENTALOMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Rastlantı ile adrenal kitle saptanan bir hastada temel yaklaşım kitlenin benign/malign ayrımının yapılması ve hormonal durumunun değerlendirilmesidir.

Hastanın değerlendirilmesindeki ilk basamaklar iyi bir sistem sorgulaması ve fizik muayene ile adrenal hiperfonksiyon bulgularının saptanması olmalıdır. İnsidental adrenal kitlelerin büyük bir kısmında hormon aşırı üretimi gözlenmiyor olsa da Cushing Sendromu, feokromositoma veya primer hiperaldosteronizm ile ilgili klasik sistem sorgulaması ve fizik muayene ihmal edilmemelidir.

Adrenal kitle nedeni ile yönlendirilmiş olan bir hasta değerlendirilirken dikkate alınması gereken önemli noktalardan biri de kitle ile ilgili radyolojik yorumdur. Endokrinolojik olarak hormon aktivitesi değerlendirilmesi gereken lezyonlar adenomlar, karsinomlar ve feokromositoma şüphesi bulunan lezyonlardır. Adrenal kistler, lipomlar, myolipomlar ve benzeri lezyonlarda ileri endokrinolojik incelemeye gerek yoktur. Ancak unutulmamalıdır ki çok nadiren de olsa lipomatöz ve myeloid yapıdaki adrenal lezyonların aşikar hormon fazlalığı sendromları ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu nedenden ötürü hasta

bazında değerlendirme önem taşımaktadır. Bilateral adrenal gland metastazlarında, özellikle büyük boyutta olanlarda ise adrenokortikal yetmezlik açısından uyarı testleri yapılması gerekmektedir.

Adrenal adenomların genel radyolojik özellikleri olarak genellikle 3cm'den küçük olmaları, yuvarlak veya oval, düzgün sınırlı, homojen olmaları, genellikle soliter ve tek taraflı olarak saptanmaları, i.v. tomografi kontrastı öncesi kitle atenüasyonu 10 Hounsfield ünitesinden küçük, kontrast sonrası ciddi vaskülerizasyonu olmayan, kontrast maddenin hızlı temizlendiği (10 dakikada %50'den fazla) lezyonlar olmaları sayılabilir [9].

Hormonların değerlendirilmesi

Kortizol aksı

İnsidental olarak saptanmış adrenal kitlelerin aktivitelerinin değerlendirilmesinde kortizol aksı üzerinde en çok araştırma yapılan ve görece karmaşık noktalar içeren yolaktır. Adrenal adenomu olan bireylerde sağlıklı insanlar ile karşılaştırıldığında metabolik sendrom parametrelerinin daha sık rastlanması Cushing Sendromu'nun klasik bulgularını taşımayan bu kişilerde yeni bir tanımlama yapılması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Subklinik Cushing Sendromu (sCS), hiperkortizolemi olmayan ve adrenal adenomu saptanmış bireylerdeki "sinsi" otonom kortizol salgısını tanımlamak için kullanılmaktadır [10]. Adrenal adenomlu kişiler içinde, sCS olanlarda ve hatta fonksiyon göstermeyen adrenal adenomlu bireylerde de metabolik sendrom bileşenleri tanımlanmış ve bu durum adrenal adenomun sinsi, rutin laboratuvar tetkiklerin saptayabileceği eşik değerlerin altında veya biraz üstünde ancak sürekli olarak kortizol üretme kapasitesine bağlanmıştır [7, 10-16].

sCS'nun tanısı için tanımlanmış bir kriter veya kriterler grubu yoktur. Klinik çalışmalarda benimsenen görüş i) gecelik veya 2 gün–2 mg deksametazon supresyon testinde kortizol supresyonunun sağlanamaması, ii) kortizolün bozulmuş diüurnal ritmi iii) adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeyinin 5 veya 10 pg/ml'den küçük olması, iv) 24

saatlik kortizol atılımının $10 \mu\text{g}/\text{dl}$ 'den yüksek olması ve v) azalmış dehidroepiandrostenadion (DHEAS) düzeyleri kriterlerinden en az 2 tanesinin bulunmasının sCS tanısını destekleyeceği yönündedir.

Deksametazon supresyon testi (DST) (gecelik 1 mg veya 2 gün 2 mg) endojen hiperkortizolemi tanısında sık kullanılan bir testtir. Klasik test eşik kortizol değerinin $5 \mu\text{g}/\text{dl}$ olarak kabul edildiği 1 mg DST'dir ve belirgin klinik glukokortikoid salgı otonomisini iyi yansıttığına inanılmaktadır. Birçok otör ve merkezin uyguladığı gibi eşik kortizol değerinin $1.8 \mu\text{g}/\text{dl}$ 'nin altına çekilmesiyle testin duyarlılığında (%92 –95) artış sağlanmakta ancak özgüllük doğal olarak azalmaktadır. DST dışındaki diğer kortizol aks testlerinin tüm Aİ'lı vakalarda uygulanıp uygulanmayacağı ise netlik kazanmamıştır. Literatürdeki çalışmalarda sCS tanısının konması için yukarıda da sözü edilen diğer testlerin uygulandığı görülse de rutin klinik uygulamada önemli olan sCS'nu dışlamak olduğu için yüksek duyarlılıktaki DST'ler bunun için yeterli görünmektedir. Young, Aİ'ya yaklaşımı ele aldığı derlemesinde 1 mg DST'ni tarama testi olarak kullanılmasını önermekte ve supresyon olmadığı durumlarda 2 gün 2 mg DST uygulanmasını ve yine pozitif sonuç alınması durumunda ise diğer testlerin yapılmasını önermektedir [9]. Tüm bu verilerin ışığında adrenal insidentalomalı hastalarda, DST, sCS'nu ekarte etmek için ilk olarak tercih edilmesi gereken dinamik test olarak ele alınabilir.

Otonom kortizol salgısını destekleyen diğer bir test kortizol salgısının diurnal ritminin kaybolmasıdır. Saat 23.00–24.00 dolayında ve hasta uyanık iken elde edilen serum kortizol değerinin $7,5 \mu\text{g}/\text{dl}$ 'den fazla olmasının yüksek duyarlılık ve özgüllükte otonom kortizol salgısını yansıttığı saptanmıştır. ACTH düzeyleri otonom kortizol salgısı saptandıktan sonra adrenal/adrenal dışı ayırımında daha önemli olsa da Aİ nedeni ile değerlendirilen hastada bazı kaynaklara göre $5 \text{ pg}/\text{ml}$ bazılarında göre $10 \text{ pg}/\text{ml}$ üstündeki değerler adrenal kökenli otonom hiperfonksiyonu ekarte ettirebilir. Üriner kortizol atılımının saptanması Aİ'lı hastalarda

kullanışlı bir tarama testi değildir. Örneklerin çalışılmasında kullanılan değişik biyokimyasal metotların varlığı ve sonuçların önemli bir ölçüde bu teknik ile olan ilişkisi, örnek toplama sorunları, yalancı-Cushing Sendromu'nda görülen yükseklikler nedeni ile testin duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Ayrıca, idrar serbest kortizolündeki artışlar Cushing Sendromu'nun görece ileri evrelerinde görüldüğü için sCS'lu kişilerde saptanabilecek normal değerler tanısal zorluklara neden olabilmektedir. Otonom kortizol salgısına bağlı olarak baskılanan ACTH düzeylerinin düşük DHEAS düzeylerine neden olduğu ve bunun da Aİ'lı hastalarda otonom kortizol üretimi için bir gösterge olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur. Ancak DHEAS ölçümleri için en önemli handikap yaş ile DHEAS düzeylerinin ters ilişkisidir. Adrenal adenomların görülme sıklığının da yaşla arttığı düşünülecek olursa bu testin seçilmiş hasta gruplarında uygulanmasının daha uygun olduğu ortaya çıkmaktadır.

Metanefrin-Katekolamin aksı

Feokromositoma, kliniği oldukça gürültülü ve tipik semptomları mevcut olan bir durum olsa da Aİ'lı bireylerde klinik olarak sessiz feokromositoma saptanma olasılığı %5'tir [9]. sCS ve primer hiperaldosteronizmden farklı olarak görüntüleme yöntemlerinde elde edilen özellikli bulgular tanı için katkıda bulunabilir. Bilgisayarlı tomografide tümörün vasküler olması ve kontrastın geç temizlenmesi feokromositoma ile uyumlu belirteçlerdir. Ancak radyolojik özellikler tüm vakalarda olmayabilir veya fark edilemeyebilir. Bu nedenle Aİ ile başvuran bir kişide hormonal inceleme yapılması gerekmektedir. Önerilen inceleme yöntemi 24 saatlik idrar örneğinde metanefrinlerin, katekolaminlerin veya her ikisinin ölçülmesidir. İdrar örneklerinde yüksek katekolamin ve/veya metanefrin saptanmasından sonra tanının plazma metanefrin tayini ve/veya I-131 metaiodobenzylguanidine (MIBG) sintigrafisi ile doğrulanması önerilmektedir.

Aldosteron aksı

Adrenal adenomların %1'inin aldosteron üreten adrenal tümör olduğu gösterilmiştir [9]. Sebep oldukları kardiyovasküler risk nedeniyle tedavi edilmeleri vital önem taşımaktadır. Bu nedenle AI nedeni ile değerlendirilen hipertansif hastalarda hiperaldosternizm taraması rutin olarak önerilmektedir. Normokalemik vakalar da olduğu için potasyum düzeyi ile tarama önerilmemektedir. Tarama testi olarak kullanılması önerilen test sabah elde edilen kan örneklerinde plazma aldosteron/plazma renin oranıdır. Aldosteron ve renin hastanın volum durumu, tuz alımı, diüretik kullanımı ve antihipertansif ilaç kullanımından büyük ölçüde etkilendiği için kan örnekleri alınmadan önce hasta ile ilgili bazı durumların gözden geçirilmesi gerekmektedir. Hastanın dehidrate veya aşırı volum yüklenmiş olmaması, spironolakton, amilorid kullanmıyor olması ve çok sıkı bir tuz kısıtlama diyetinde olmaması önerilmektedir. ACE-inhibitörleri veya AT-II antagonisti kullanan hastalarda ilaçların kesilip kesilmemesi gerektiği ile ilgili net bir görüş birliği olmasa da uygun vakalarda hastanın kan basıncı kontrolünü ciddi biçimde etkilemeden yapılacak olan değişiklikler akılcı görünmektedir. Aldosteron/renin oranı ≥ 20 olması ve aldosteron düzeyinin de 15 ng/dl 'nin üstünde saptanması pozitif sonuç olarak kabul edilmeli ve ileri dinamik (salin infüzyon testi) ve/veya girişimsel (adrenal ven örnekleme) planlanmalıdır.

Malignite olasılığının değerlendirilmesi

İnsidental adrenal kitle nedeni ile başvuran hastalarda büyük bir oranda hiperfonksiyon göstermeyen benign kortikal adenomlar ön planda olsa da bu hasta grubunda malignite potansiyelin ekarte edilmesi hasta açısından vital önem taşımaktadır. Adrenal lezyonlardan tomografi eşliğinde biyopsi alınması bazı merkezler tarafından uygulanıyor olsa da adrenal bezlerin retroperitoneal yerleşimi, çevre organlarla yakın komşulukları ve biyopsi sonrası hücre ekilmesi riski nedeni ile günlük pratikte önerilmemektedir. Kitlenin natürünü aydınlatmak için en önemli bilgiler radyolojik verilerdir. Adrenal kitlenin boyutu arttıkça

primer adrenal malignitesi görülme riski artar. İtalya Endokrin Derneği serisinde 4 cm üstündeki adrenal kitlede kanser saptanma duyarlılığının %90 olduğu saptanmıştır [7]. Cerrahi için netleşmiş bir boyut kriteri üzerinde bugüne dek görüş birliği olmasa da 4 cm ve üstündeki lezyonlarda unilateral adrenalektomi operasyonu günümüzde kabul gören bir uygulamadır. Kitlenin natürü ile ilgili diğer bir önemli gösterge radyolojik bulgulardır. Yukarıda sözü edilen tomografi kriterleri ile adenom – adenom dışı patoloji ayrımı yapılabilmektedir. Bilinen malignitesi olan hastalarda saptanan adrenal tümörlerin metastaz olma olasılığı yadsınamayacak kadar yüksek olup Lenert ve ark'nın çalışmasında yaklaşık %52 olarak saptanmıştır [17]. Metastazların genellikle bilateral olması da tanı için yardımcıdır. PET veya FDG-PET bilinen malignitesi olan kişilerdeki adrenal tümörlerde metastazı göstermek için yararlı olabilir ancak gerek yüksek maliyetleri gerekse de yanlış pozitiflik riski yüzünden malign hastalığı olmayan kişilerde kullanılmaları önerilmemektedir.

Tedavi

AI ile başvuran bir hastada cevaplanması gereken soru hastanın adrenalektomi ihtiyacı olup olmadığıdır. Cerrahi endikasyonlar; i) Primer malignite şüphesi, ii) hormon aktif tümör ve iii) merkezler arasında görüş farklılığına göre 4 cm veya 6 cm üstü lezyonlardır. Metastazların çıkarılması ise primer malignitenin tipi, yerleşimi, diğer metastazların varlığı, sistemik kemoterapiden beklenen yarar oranı, hastanın genel sağlık durumu ile ilgili bilgilere göre hasta bazlı ve bireyselleştirilecek bir karardır.

Hormon aktif lezyonlar içinde feokromositoma ve aldosteron üreten adrenal tümörlerin cerrahi kararları ile ilgili netleşmemiş bir yön bulunmazken, sCS'nun tedavisi de tanısında olduğu gibi karmaşık öğeler içermektedir. Literatürde sCS'lu hastalarda adrenalektomiden sonra metabolik sendrom bileşenleri ve kardiyovasküler hastalık göstergelerinde düzelmeler olduğunun gösterilmesi [18, 19] bu grup hastalarda cerrahi uygulanacak alt grubun belirlenmesine yönelik çabaları arttırmıştır. Yakın zamanda

yayınlanmış bir derlemede 40 yaşın altında ve yandaş sorunları (diyabet, metabolik sendrom, hipertansiyon, obezite) otonom glukokortikoid sekresyonundan etkilenebilecek hastalarda adrenalektomi önerilmektedir. Bu kriterleri karşılamayan hastalarda ise tedavi bireysel özelliklere göre düzenlenmelidir [9].

İzlem

Aİ nedeni ile başvuran hastalar içinde izlem 2 alt grupta yapılmaktadır. Birinci grup, vakaların büyük çoğunluğunu oluşturan benign, non fonksiyone kortikal adenomlar, ikinci grup ise adrenalektomi önerilmeyen sCS'lu hastalardır. İzlenecek olan parametreler ise hasta klinik özellikleri, kitle boyutu ve radyolojik özellikleri ve hormonal aktivitesidir.

Radyolojik izlem tetkiki olarak BT kullanılmalıdır. Sıklık konusunda net görüşler yoktur. Bu konu ile ilgili 3 önemli prospektif izlem serisinde kitlelerde anlamlı boyut artışı %5–20 arasında gösterilmiş olup küçülen lezyonlar da tanımlanmıştır [20]. Benign olarak takipte iken malign adrenal kitle saptanma oranı ise belirgin olarak daha azdır.

Başlangıçta non fonksiyone adrenal kitle nedeni ile izleme alınıp izlemde otonom hormon sekresyonu saptanan hastalar da tanımlanmıştır [21]. Bu nedenle başlangıçtaki hormonal değerlendirme negatif de olsa yıllık kontroller önerilmektedir. Ancak gerek radyolojik gerekse de hormonal izlemin maliyet analizi ile ilgili veri yoktur.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada Ocak 2001-Mayıs 2009 arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Endokrinoloji Bilim Dalı'nda rastlantı ile saptanan adrenal kitle nedeni ile tetkik edilen 376 hastanın verileri kullanılmıştır.

Veritabanındaki tüm hastaların radyolojik görüntülemesi bilgisayarlı tomografi ile yapılmış, benign/malign ayrımı yapılamayan durumlarda, iyotlu kontrasta alerji durumlarında manyetik rezonans görüntüleme uygulanmıştır.

Lezyonların bilgisayarlı tomografi incelemelerinde yuvarlak veya oval olmaları, düzgün sınırlı, homojen olmaları, i.v. tomografi kontrastı öncesi kitle atenüasyonu 10 Hounsfield ünitesinden küçük, kontrast sonrası ciddi kontrast maddenin hızlı temizlendiği (10 dakikada %50'den fazla) lezyonlar olmaları benign lezyonlar lehine yorumlandı.

Tüm hastalara radyolojik değerlendirmeden sonra metabolik ve hormonal değerlendirme için laboratuvar testler uygulandı. Hastalara uygulanan tetkik ve izlem yöntemi;

1. Hastalar 8–10 saatlik açlığı takiben Endokrinoloji Polikliniği'nde değerlendirildi. Ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Aşık hormon fazlalığı sendromuna ilişkin spesifik muayene bulgularının varlığı kaydedildi. Aynı gün bazal hormon değerlendirmeleri olarak; Kortizol, ACTH, DHEAS; metabolik değerlendirme amacıyla 75 gr OGTT, ürik asit, insulin, lipid, yüksek sensitivitede CRP (hsCRP) düzeyleri için antekubital venden kan örneklemeleri yapıldı.

2. İzleyen günlerde öncelikle 1mg DST uygulandı. Eğer 1 mg DST sonrasındaki sabah kortizolü 1.8 µg/dl'nin üstünde saptanırsa hastaya 2gün 2mg DST uygulandı. Morbid obezite, major depresyon, kronik böbrek yetmezliği gibi HPA aks ile etkileşimi olan durumlarda doğrudan 2 gün 2 mg DST uygulandı.

3. Deksametazon supresyon testlerinden en erken 5 gün sonra 24 saatlik idrarda normetanefrin, metanefrin ve kortizol ölçümü için örnekleme yapıldı.

4. Deksametazon supresyon testinde baskılanma olmayan hastalarda da kortizolün diüurnal ritminin değerlendirilmesi için testler yapıldı.

5. Hastalardaki adrenal adenomun fonksiyonel olmadığını kabul etmek için deksametazon supresyon testinin baskılı olması dışında aşağıdaki kriterlerden en az bir tanesinin daha saptanması şart koşuldu; DHEA-S \geq 40 µg/dl, ACTH \geq 5 pg/ml, veya idrar serbest kortizolü $<$ 110 µg/gün.

6. Subklinik Cushing tanısı için deksametazon supresyon testinin baskılı olmaması dışında aşağıdaki kriterlerden en az bir tanesinin daha saptanması şart koşuldu; ACTH<5 pg/ml, idrar serbest kortizolü > 110 µg/gün, DHEAS < 40 mg/dl veya gece kortizolü > 7.5 µg/gün.

Radyolojik ve hormonal değerlendirme sonrasında hastalara izlem veya cerrahi önerildi. İzleme alınan hastalarda ilk 6.ayda radyolojik, hormonal ve metabolik değerlendirme yapıldı ardından 12. ayda da benzer değerlendirme uygulandıktan sonra hastalar yıllık olarak takibe çağrıldı.

İzlem sırasında cerrahi aşikar klinik bulguları olan hormon hipersekresyonu durumlarında, radyolojik olarak malignite kuşkusu varlığında ya da ciddi metabolik bozukluklar ile ilişkilendirilen sCS'lu hastalara önerildi.

Bu çalışmada radyolojik ve hormonal verileri ortanca 24 ay süre ile prospektif izlenen 150 hasta ile metabolik parametreler yönünden ortanca 24 ay takip edilen 114 tane fonksiyon göstermeyen adrenal adenomlu hastanın verileri kullanıldı.

BULGULAR

Genel özellikler

Veritabanındaki hastaların genel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Tüm vakalar dikkate alındığında kadınlarda adrenal insidentalomaların daha sık olduğu görüldü. Ortalama yaş 54,7±13,1 olarak saptandı. Hastaların %65'i 50 yaşın üzerinde idi.

Abdominal görüntülemenin en sık nedenleri; spesifik olmayan semptomlar (%24), gastrointestinal semptomlar (%20), respiratuar semptomlar (%15), adrenal dışı malignite (%11) ve kötü kontrollü hipertansiyon (%11) idi. Adrenal insidentalomalar en sık bilgisayarlı tomografi ile saptandı (%57).

Hastaların %83,2'sinde (n= 313) adrenal lezyon tekti. Multipl adrenal tümörler %16,8 (n=63) oranında saptandı. Multipl adrenal tümörü olan hastalarda 54 hastanın bilateral adrenal

tümörü, 5 hastanın multipl sol adrenal tümörü ve 4 hastanın multipl sağ adrenal tümörü mevcuttu. Multipl adrenal tümörü olan hastalar soliter adrenal tümörlü hastalara kıyasla daha yaşlı idi (53,8±13,7 vs. 59,3±8,3, p<0.001). Erkek hastalarda multipl tümör sıklığı kadınlara göre ılımlı olarak daha fazla idi (21,8% vs. 14,6%, p=0,097).

Tablo 1 Adrenal insidentaloma ile kayıtlı hastaların genel karakteristikleri

| | Tüm kayıtlı hastalar (n=376) |
|---|---------------------------------|
| Cinsiyet (K/E oranı) | 2,41 |
| İlk tetkik (USG/CT/MRI) (%) | 34/57/9 |
| Tümör çapı (mm) | 25 (7–97) |
| Multipl tümör (%) | 16,8 |
| Adrenal dışı malignite (%) | 16,2 |
| Fonksiyon göstermeyen adenom (%) | 67,4 |
| Subklinik Cushing Sendromu ^a (%) | 10,9 |
| Cushing Sendromu (%) | 4,0 |
| Feokromositoma ^b (%) | 5,3 |
| Primer hiperaldosteronizm (%) | 4,0 |
| Adrenal kist (%) | 2,7 |
| Adrenal myelolipom (%) | 2,1 |
| Adrenal metastaz (%) | 3,7 |

Tümör boyutu ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

^a Subklinik Cushing Sendromu olan bir hastada primer adrenokortikal karsinom saptandı.

^b 3 hastada malign feokromositoma saptandı.

Radyolojik ve histolojik özelliklere göre adrenal gland tümörlerinin dağılımı Tablo 1 ve Tablo 2’de ve hormonal aktivite durumuna göre adrenal gland tümörlerinin dağılımı Tablo 3’de özetlenmiştir. En sık patoloji fonksiyon göstermeyen adrenal adenomlardı. Klinik olarak aşikar hormon fazlalığı ile giden sendromlar içinde en sık feokromositoma gözlemlendi. Subklinik Cushing Sendromu ise en sık saptanan hormonal bozukluktu. Serimizde 76 hastaya adrenalectomi önerildi. Cerrahi endikasyonlar; feokromositoma (n=20), Cushing Sendromu (n=15), primer hiperaldosteronizm (n=8), metabolik bozuklukları olan sCS (n=4), büyük tümör (> 4 cm) veya radyolojik olarak şüpheli görünüm (n=29). Cerrahi sonucu elde edilen histolojik tanımlar ise; adenom (n=38), benign feokromositoma (n=17), malign feokromositoma (n=3), primer adrenokortikal karsinom (n=1), adrenal metastaz (n=12), adrenal myelolipom (n=3) ve adrenal kist (n=2). Adrenalectomi önerilen hastalar daha genç ($49,8\pm 14,4$ vs. $56,0\pm 12,5$, $p<0,001$) idi. Erkek hastalara daha sık olarak cerrahi önerildiği görüldü (erkeklerin %27’si vs. kadınların %17’si, $p=0,034$). Tümör boyutu anlamlı olarak opere olan grupta fazla idi (40 (7–97) mm vs. 20 (7–65) mm, $p<0,001$).

Tablo 2 Histolojik ve radyolojik özelliklere göre düzenlenmiş adrenal insidentaloma olguları ve genel özellikleri

| | No (n, %) | Yaş | Kadın/Erkek | Çap (mm) |
|---------------------------|------------|---------------------------|-------------|--------------|
| Adrenal adenom | 322 (85,6) | $55.5\pm 12,6$ | 2.9 | 20 (7-60) |
| Primer adrenal malignite* | 4 (1,1) | $62.2\pm 4,9$ | 1.0 | 82 (70-90) ‡ |
| Benign Feokromositoma | 17 (4,5) | $44.9\pm 12,4^{\dagger}$ | 1.1 | 50 (25-97) ‡ |
| Adrenal Kist | 11 (3,0) | $37.4\pm 16,5^{\ddagger}$ | 2.6 | 30 (24-62) ‡ |
| Adrenal myelolipoma | 8 (2,1) | $55.0\pm 16,7$ | 1.6 | 45 (20-70) ‡ |
| Adrenal metastaz | 14 (3,7) | $61.1\pm 9,9$ | 0.07 | 40 (10-70) ‡ |

Veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir

Histolojik veriler adrenalectomi önerilen 76 hasta için mevcuttur

‡ $p\leq 0.001$, † $p<0.01$ vs. Adrenal adenom

* 1 hastada primer adrenokortikal karsinom ve 3 hastada malign feokromositoma mevcuttu.

Tablo 3 Hormonal aktiviteye göre rastlantısal adrenal kitlelerin dağılımı (kist, myelolipom ve metastaz ekarte edildikten sonra, n=343).

| | No (n, %) | Yaş | Kadın/Erkek | Çap (mm) |
|------------------------------|------------|------------------------|-------------|-------------------------|
| Fonksiyon göstermeyen adenom | 252 (73,5) | 56,0±12,3 | 2.7 | 20 (7-60) |
| Subklinik Cushing Sendromu | 41 (12,0) | 58,8±10,5 | 4.1 | 29 (10-84) [‡] |
| Feokromositoma | 20 (5,9) | 47,2±12,8 [†] | 1.0 | 50 (25-97) [‡] |
| Cushing Sendromu | 15 (4,4) | 40,1±12,4 [‡] | 14.0 | 35 (20-60) [‡] |
| Primer hiperaldosteronizm | 15 (4,4) | 49,1±11,5 [#] | 2.7 | 14 (7-20) [‡] |

Veriler aritmetik ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir

[‡] p<0.001, [†] p<0.01, [#] p=0.057 vs. Fonksiyon göstermeyen adenom

Boyut ve hormonal durum takibi

Boyut ve hormonal durumun prospektif takibi 150 hastada yapıldı. Boyut izlemi için ortanca izlem süresi 24 aydı (8-159 ay). 112 hastada fonksiyon göstermeyen adrenal adenom, 27 hastada subklinik Cushing Sendromu, 4 hastada primer hiperaldosteronizm ve 7 hastada adrenal kist / myelolipom mevcuttu. Bu hastaların prospektif izlem verileri Tablo 4'de gösterilmiştir. Adrenal adenom nedeni ile izlenen hastalar içinde tümör boyutunda artış olanların oranı %17 idi. Altgruplar dikkate alındığında FGA olanların %19,6'sında, sCS olanların %11.6 oranında boyut artışı saptandı. PHA grubunda boyutsal değişiklik gözlenmedi. Diğer tümörler grubunda myelolipomu olan 1 hastada izlemde boyut artışı oldu. Tümör boyutunda artış saptanan kişilerin ortanca izlem sürelerinin stabil tümör boyutu saptananlara göre daha fazla olduğu görüldü (21 (6-96) ay vs. 39 (6-159) ay, p=0.025).

Tablo 4 Prospektif izlem grubundaki hastaların verileri

| | FGA+sCS+PHA | FGA | sCS | PHA ^a | Diğer ^b |
|---------------------------------|-------------|------------|------------|------------------|--------------------|
| | (n=143) | (n=112) | (n=27) | (n=4) | (n=7) |
| Yaş | 56.6±11,3 | 55.3±11,6 | 62.4±8,4 | 50.4±11,3 | 43.3±18,1 |
| Cinsiyet (M/F) | 39/104 | 32/80 | 7/20 | 0/4 | 2/5 |
| Tümör boyutu ^{§±} (mm) | 20 (7-60) | 20 (8-60) | 28 (7-55) | 11 (10-20) | 35 (20-65) |
| İzlem süresi (ay) | 24 (6-159) | 24 (6-159) | 17 (6-187) | 26 (6-45) | 36 (8-62) |
| Boyut artışı (n) (%) | 25 (17,4%) | 22 (19,6%) | 3 (11,1%) | - | 1 (14,3%) |
| Artış ≥ 10 mm (n) | 7 | 5 | 2 | - | 1 |
| Boyutta Küçülme (n) (%) | 7 (4,8%) | 5 (4,4%) | 2 (7,4%) | - | - |
| Küçülme ≥ 10 mm (n) | 1 | 1 | - | - | - |
| İzlemede cerrahi (n) (%) | 7 (4,8%) | 4 (3,6%) | 2 (7,4%) | 1 (25%) | 1 (14,3%) |

FGA: Fonksiyon göstermeyen adenom; sCS: subklinik Cushing Sendromu; PHA: primer hiperaldosteronizm. Veriler aritmetik ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir

^a adrenalektomiye reddeden ve spironolakton ile izlenen hastalar

^b adrenal kist (n=3) veya adrenal myelolipom (n=4)

^c adrenalektomi, diğer tümörler grubunda 1 hastaya atipik radyolojik görünüm nedeniyle (patolojik tanı: adrenal kist hidatik), sCS ve PHA grubundaki hastalara hormon fazlalığının klinik etkileri nedeniyle önerildi. FGA grubunda, büyük tümörler nedeni ile (50 mm ve 35 mm, n=2), boyut artışı nedeni ile (n=1) veya eşlik eden protat kanseri nedeniyle cerrahi önerildi. Ayrıca, sCS grubunda 1 hastaya tümör boyutu 6 ayda 60 mm arttığı için cerrahi önerildi ve adrenocortical karsinom tanısı aldı.

[§] p<0.001 one-way ANOVA

[±] p<0.05 for Diğer vs FGA, sCS or PHA; p<0.05 for sCS vs PHA (one-way ANOVA).

Prospektif hormonal değerlendirme 150 hastada yapıldı. Ortanca izlem süresi 24 ay (6–132 ay) idi. Fonksiyon göstermeyen adrenal adenomu olan 120 hastada feokromositoma, primer hiperaldosteronizm veya overt Cushing Sendromu sendromu gelişimi saptanmadı. 8 hastada sCS gelişti. Subklinik Cushing Sendromu olan 30 hastada aşikar Cushing Sendromu gelişimi gözlenmedi. Fonksiyon göstermeyen adrenal adenomu olan hastalar içinde izlemde sCS gelişen hastalar (n=8) ile izlemde hormonal durum bakımından stabil olan hastalar (n=112) karşılaştırıldığında (Tablo 5), başlangıçtaki tümör boyutu ve izlem süresinin sCS gelişen hastalarda diğer gruba göre artmış olduğu görüldü. İzlemde tümör boyutu artışı ile sCS gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, tümör boyutu artışı olanların %11,5’de ve tümör boyutu stabil olanların %6,7’de (p>0.05) sCS gelişimi oldu.

Tablo 5 Fonksiyon göstermeyen adrenal adenom ile takip edilen hastaların izlemde sCS gelişimine göre düzenlenmiş verileri

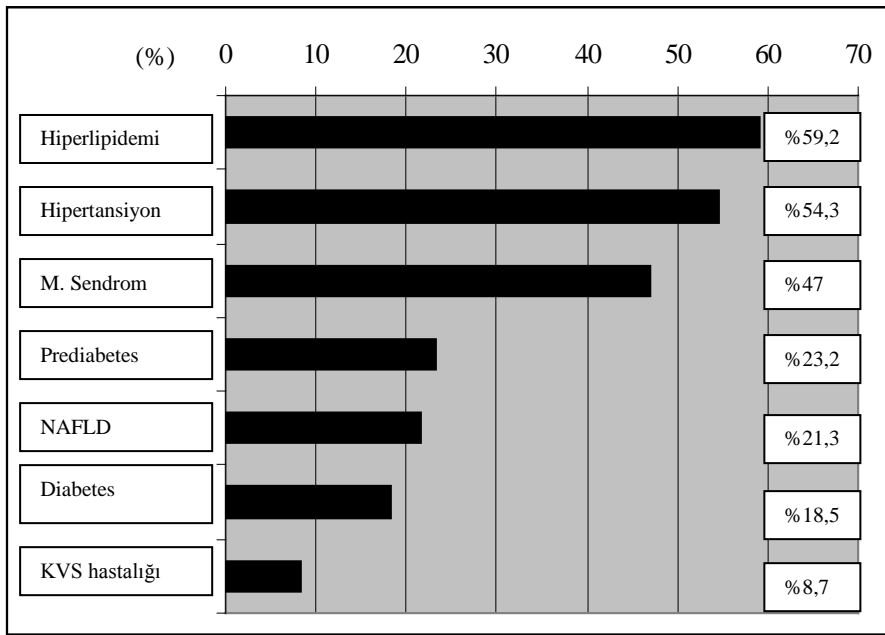
| | FGA-izlemde sessiz (n=112) | FGA-izlemde sCS gelişimi (n=8) | p |
|---|----------------------------|--------------------------------|-------|
| Yaş | 55.5±11.6 | 57.3±9.3 | 0.685 |
| Cinsiyet (M/F) | 32/80 | 2/6 | 0.982 |
| Tümör boyutu (mm) | 20 (8-60) | 25 (20-40) | 0.017 |
| Başlangıçtaki 8.00 kortizolü (µg/dl) | 14.2±5,8 | 12.4±3,7 | 0.546 |
| Başlangıçtaki DST sonrası kortizolü (µg/dl) | 1.33±0,37 | 1.36±0.25 | 0.615 |
| Başlangıçtaki ACTH (pg/ml) | 18.01±8,9 | 27.3±18,7 | 0.320 |
| Başlangıçtaki DHEAS (µg/dl) | 96.1±95,6 | 94.3±45,9 | 0.470 |
| İzlem süresi (ay) | 24 (6-132) | 62 (16-80) | 0.009 |

DST: deksametazon supresyon testi; ACTH: kortikotropin; DHEAS: dehidroepiandrosteron sülfat; FGA: Fonksiyon göstermeyen adenom; sCS: subklinik Cushing Sendromu. Karşılaştırmalar Mann-Whitney U Testi ile yapılmıştır. Veriler aritmetik ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Genel metabolik parametreler

Rastlantı ile saptanmış adrenal kitle ile takip ettiğimiz hastalar içinde fonksiyon göstermeyen adrenal kitlesi olan 231 hasta ile sCS olan 42 hastanın verileri değerlendirildiğinde (adrenal adenomu olan toplam 273 hasta) (Figür 1) en sık görülen metabolik bozuklukların hiperlipidemi, hipertansiyon ve metabolik sendrom olduğu görüldü.

Figür 1 Adrenal adenomlu hastalardaki metabolik bozukluklar (n=273)



Fonksiyon göstermeyen adrenal adenomu olan hastalar ile sCS olan hastaların genel karakteristikleri karşılaştırıldığında (Tablo 6), tümör boyutunun, hipertansiyon sıklığının, kardiyovasküler sistem hastalığı sıklığının ve fibrinogen düzeylerinin sCS grubunda daha fazla olduğu görüldü.

Tablo 6 Fonksiyon göstermeyen adrenal adenomlu kişiler ve sCS'lu hastalarda başlangıçtaki antropometrik ve laboratuvar verileri ve başvuru sırasındaki metabolik problemlerin sıklıkları

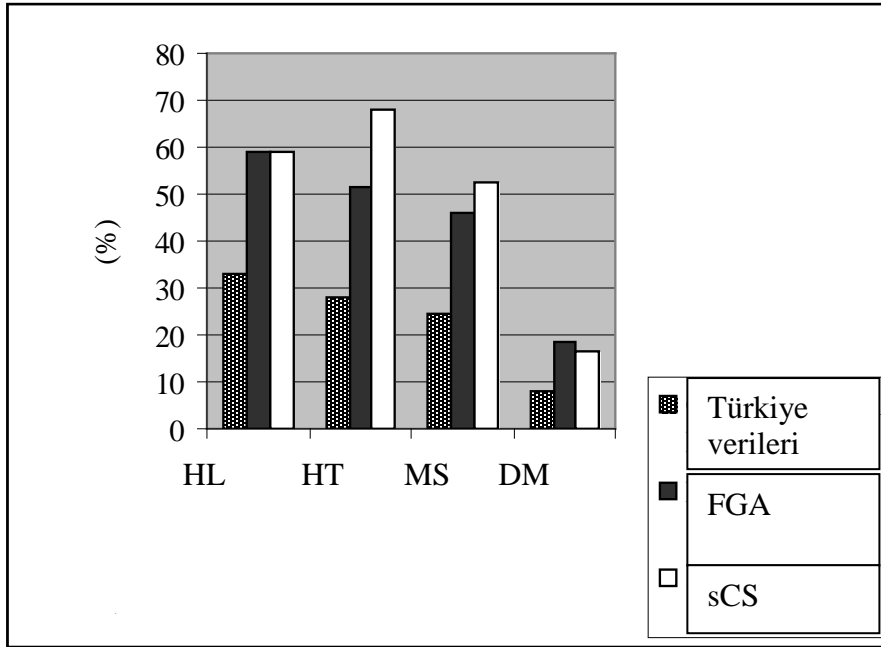
| | FGA (n=231) | sCS (n=42) | p |
|--------------------------|----------------|---------------|--------|
| Yaş | 55.9±12,3 | 58.8±10,4 | AD |
| Cinsiyet (K/E) | 168/63 | 34/8 | AD |
| VKI (kg/m ²) | 28.6±4,6 | 29.5±4,9 | AD |
| Tümör boyutu | 20 (7-60) | 27.5 (10-60) | <0,001 |
| Tip 2 D.Mellitus (%) | 18.7 | 16.6 | AD |
| Hipertansiyon (%) | 51.7 | 68.2 | 0,061 |
| Pre-diabetes (%) | 22.9 | 24.3 | AD |
| Hiperlidemi (%) | 59.1 | 58.9 | AD |
| KVS hastalığı (%) | 6.7 | 19.5 | 0,016 |
| Metabolik Sendrom (%) | 45.9 | 52.6 | AD |
| NAFLD (%) | 22.4 | 14.8 | AD |
| Urik acit (mg/dl) | 4.7±1,3 | 5.4±3,7 | AD |
| Fibrinojen (g/l) | 4.4±1,0 | 5.2±0,86 | 0,020 |
| hsCRP | 3.6±2,9 | 4.1±3,4 | AD |
| GGT | 23.8±17,5 | 24.3±14,6 | AD |
| Sabah kortizolü | 14.0±5,7 | 17.3±5,4 | 0,002 |
| DST sonrası kortizol | 1.4±0.65 | 5.4±5,9 | <0,001 |
| İdrar serbest kortizolü | 42.1±27,5 | 120.5±106,5 | <0,001 |
| Sabah ACTH | 16.3±8,3 | 9.8±4,6 | <0,001 |
| Gece kortizolü | 4.8±1,6 | 9.9±7,4 | 0,026 |
| Sabah DHEAS | 90.8±80,4 | 55.7±61,2 | 0,012 |

FGA; fonksiyon göstermeyen adenom, sCS; subklinik Cushing Sendromu, VKI; vücut kitle indeksi, KVS; kardiyovasküler sistem, NAFLD; non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, DST; deksametazon supresyon testi, ACTH; kortikotropin, DHEAS; dehidroepiandrosteron, AD; anlamlı değil

Veriler aritmetik ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Figür 2’de Türkiye’deki hiperlipidemi, hipertansiyon, metabolik sendrom ve Tip 2 Diabetes Mellitus sıklığı verileri ile çalışmamızda elde ettiğimiz fonksiyon göstermeyen adrenal adenom ve sCS gruplarındaki metabolik bozukluk sıklıkları verilmektedir. Her 4 durum için de adrenal adenomu olan kişilerdeki oranların populasyondan elde edilen verilere göre neredeyse 2 kat fazla olduğu görülmektedir. Ayrıca, sCS’lu hastalardaki metabolik problem sıklığı fonksiyon göstermeyen adrenal adenom grubuna göre daha fazladır.

Figür 2 Adrenal adenomlu hastalardaki ve genel Türkiye populasyonundaki [22-24] metabolik bozuklukların prevalansı



Fonksiyon göstermeyen adrenal adenomlu kişilerde izlem sırasında metabolik parametrelerin değişimi

Fonksiyon göstermeyen adrenal adenomlu kişiler içinde 114 hastanın metabolik parametreleri prospektif olarak takip edildi. Takip süresi ortanca 24 ay idi. Tablo 7’de bu veriler sunulmuştur. İzlem sırasında VKİ, bel çevresi, sistolik kan basıncı, HOMA, hsCRP, total kolesterol ve LDL-kolesterol başlangıç değerlerine kıyasla artarken, DHEAS düzeyi anlamlı olarak azaldı. İzlem sırasında vakaların %1.8’de Tip 2 Diabetes Mellitus, %10.5’da

hipertansiyon, %3,5'da kardiyovasküler sistem hastalığı, %23,7'de hiperlipidemi, %7,5'de metabolik sendrom, %34,5'da prediabetes ve %8,2'de NAFLD geliştirdi.

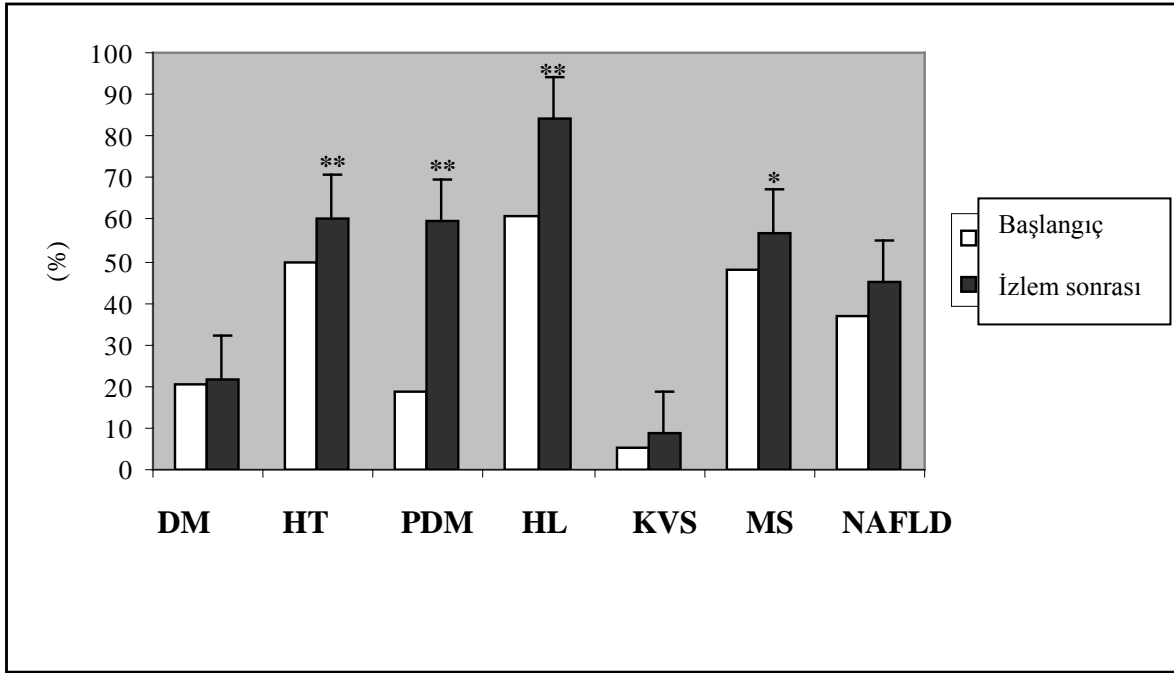
Tablo 7 Fonksiyon göstermeyen adrenal adenomlu kişilerde antropometrik ve laboratuvar bulgularının prospektif izlem sırasındaki değişimi (n=114)

| | Başlangıç | İzlem sonrası | p |
|--------------------------------|------------|---------------|--------|
| VKI (kg/m ²) | 29.2±4,6 | 29.7±4,7 | 0,005 |
| Bel çevresi (cm) | 93.3±9,3 | 96.1±9,9 | 0,005 |
| Sistolik Kan Basıncı (mm-Hg) | 127.5±18,6 | 138.2±21,1 | <0,001 |
| Diyastolik Kan Basıncı (mm-Hg) | 80.1±10,9 | 82.2±12,6 | AD |
| HOMA | 2.2±1,8 | 3.1±3,1 | 0,046 |
| Urik asit (mg/dl) | 4.7±1,2 | 4.8±1,4 | AD |
| Fibrinojen (g/l) | 4.4±1,1 | 4.7±1,1 | 0,065 |
| hsCRP | 3.3±2,6 | 4.9±4,5 | 0,023 |
| GGT | 24.4±19,9 | 25.8±19,3 | AD |
| Total kolesterol | 212.6±39,2 | 229.2±41,8 | <0,001 |
| LDL-kolesterol | 132.3±33,2 | 146.3±32,6 | <0,001 |
| HDL-kolesterol | 52.6±13,7 | 53.0±12,4 | AD |
| Trigliserid | 141.3±75,9 | 150.0±84,3 | AD |
| Sabah kortizolü | 14.2±5,8 | 13.7±5,4 | AD |
| DST sonrası kortizol | 1.3±0,5 | 1.3±0,4 | AD |
| Sabah ACTH | 17.3±8,3 | 16.1±8,7 | AD |
| Sabah DHEAS | 104.1±94,0 | 79.7±66,9 | <0,001 |

VKI; vücut kitle indeksi, DST; deksametazon supresyon testi, ACTH; kortikotropin, DHEAS; dehidroepiandrosteron, AD; anlamlı değil
Veriler aritmetik ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

İzlenen metabolik problemlerin başlangıç ve izlem sonu sıklıkları karşılaştırıldığında (Figür 3), hipertansiyon, hiperlipidemi, prediabetes prevelansındaki ($p<0.001$) ve metabolik sendrom prevelansındaki artışların ($p<0.01$) anlamlı olduğu saptandı

Figür 3 Fonksiyon göstermeyen adrenal adenomlu kişilerde izlem sırasında metabolik bozuklukların prevelansındaki değişim (n=114).



DM; Tip 2 Diabetes Mellitus, HT; hipertansiyon; PDM; prediabetes, HL; hiperlipidemi, KVS; kardiyovasküler hastalık, MS; metabolik sendrom ve NAFLD; non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

** $p<0.001$ vs. başlangıç ve * $p<0.01$ vs başlangıç

TARTIŞMA

Adrenal kitleler, görülme sıklığı birçok bağımsız faktör ile ilişkili olarak artan endokrin tümörlerdir. Yaşlanma, radyolojik tekniklerin ilerlemesi, malignite taramalarının sıklaşması, malign hastalıkların ve dolayısı ile radyolojik takip verilerinin artışı bunlardan bazılarıdır. Diğer endokrin insidentalomlara yaklaşıma benzer olarak olası malignite potansiyelinin ortaya çıkarılması ve hormonal durumunun belirlenmesi en önemli iki basmaktır. Ancak, diğer endokrin insidentalomaların aksine adrenal insidentalomalarda tanımlanmış olan “subklinik” hormon fazlalığı sendromu (subklinik Cushing Sendromu), uzun dönem izlem verilerinin yetersizliği, literatürde, özellikle son 10 yıl içinde, tanımlanmış olan metabolik bozukluk-adrenal adenoma ilişkisi, adrenal insidentalomlara yaklaşımda kesin yargılara varılmasını engellemektedir. Bu çalışmada adrenal insidentaloma nedeniyle DEUTF Endokrinoloji Bilim Dalı’nda takibe alınmış hastaların genel karakteristikleri ortaya konmuş ayrıca prospektif izlem ile 2 ayrı alt grupta *i.* tümör boyutu ve hormonal durum değişiklikleri ve *ii.* fonksiyon göstermeyen adrenal adenomlu kişilerdeki metabolik değişiklikler araştırılmıştır.

Genel karakteristikler

Literatürde bugüne kadar sunulmuş olan serilere benzer olarak bizim çalışmamızda da adrenal insidentaloma ile başvuran hastalardaki ortalama yaş orta-ileri yaş grubunda idi ve kadın egemenliği mevcuttu [7]. Bu durumun olası nedenleri yaşın ilerlemesi ile birlikte kişilere uygulanan radyolojik testlerin artışı olarak düşünölmekle beraber otopsi serilerinden elde edilen veriler adrenal insidentaloma sıklığının radyolojik yöntemlerle saptanan sıklık değerlerinden daha yüksek olduğunu göstermekte ve artmış görüntöleme yöntemleri dışındaki olası faktörlere de işaret etmektedir. Yaşlanma süreci doğrudan adrenal lezyon oluşma ihtimalini arttırabilir. Yaşlanma ile adrenal kortekste meydana gelen hipoperfüzyona ve iskemiye yanıt olarak adrenal korteks hücrelerinde kompensatuar hiperplazi olmakta ve bu

durum adrenal lezyon gelişimine neden olabilmektedir [5]. Kadınlarda daha sık adrenal insidentaloma görülmesinin en önemli sebebi olarak da tanısal amaçlı radyolojik görüntülemelerin kadınlarda daha sık yapılmasıdır.

Hasta grubumuz içinde adrenal görüntülemenin en sık nedeni spesifik bir yakınması olmayan hastalarda rutin kontrol amaçlı görüntüleme idi. Adrenal lezyonlar en sık olarak bilgisayarlı tomografi ile saptandı (%57). Adrenal insidentaloma ile ilgili en önemli seri olarak kabul edilen ve 10 yıl önce yayınlanan İtalyan Endokrinoloji Derneği Adrenal Tümör grubu verilerinde adrenal insidentalomaların %70 oranında ultrason ile saptandığı ifade edilmektedir [7]. Bu durum 10 yıllık zaman dilimi içinde rutin kontrol amaçlı radyolojik testlerdeki tercih değişikliklerini yansıtmaktadır.

Bugüne kadar yayınlanmış serilerde olduğu gibi [7] bizim çalışmamızda da en sık rastlanan adrenal patoloji fonksiyon göstermeyen adrenal adenomlardı (%67,4). Subklinik Cushing Sendromu prevalansı %10,9 olarak bulundu. Subklinik Cushing Sendromu ile ilgili prevalans çalışmalarında %2–25 arasında değişen sonuçlara ulaşılmıştır [7, 10, 11, 15, 16, 20, 21, 25]. Bu durumun en önemli nedeni çalışmalar arasında sCS tanısı için belirlenen kriterlerin birbirinden farklı olmasıdır. Bizim çalışmamızda sCS tanısı için deksametazon supresyon testinin baskılı olmaması dışında, ACTH<5 pg/ml, idrar serbest kortizolü > 110 µg/gün, DHEAS < 40 mg/dl veya gece kortizolü < 7 µg/gün kriterlerinden en az bir tanesinin daha saptanması şart koşuldu. Subklinik Cushing Sendromu tamamen bir laboratuvar tanısı olduğu için evrensel tanı kriterleri belirlenmedikçe prevalans değerleri arasındaki farkların saptanması da sürecektir.

Tümör boyutu ve hormonal durum izlemi

Tümör boyutunun izlendiği 150 hastadan adrenal adenomu olan 143 tanesinde (139 hastada fonksiyon göstermeyen adrenal adenom veya sCS, 4 hastada spironolakton tedavisi ile izlenen primer hiperaldosteronizm) 24 aylık izlem sonrasında tümörlerin %78'inde boyut

stabil olarak saptandı. Primer hiperaldosterinizmi olan 4 hastanın hiçbirinde tümörde boyutsal değişiklik olmadı. Adenom grubunda boyut artışı hastaların %17'sinde, boyutta küçülme ise yaklaşık %5'inde olurken boyut artışlarının genellikle 10 mm'nin altında olduğu saptandı. 10 mm ve üstündeki artış oranı %4.6 idi. Boyut artışlarının az sayıda ve küçük düzeyde olması tümörün benign doğası ile ilişkili idi. Bu konu ile ilgili yapılmış en önemli çalışmalardan birinde Barzon ve ark. 1989–2002 yılları arasındaki adrenal adenom serilerini derlemiş ve 3 yıllık izlem sonrasında 10 mm ve üstünde boyut artışı saptanmasının %9 oranında gerçekleştiğini saptamıştır [20]. Bizim çalışmamızın görece kısa süresi iki çalışma arasındaki farkı açıklayabilir. Bir diğer çalışmada Bülow ve ark. 24 aylık izlem sonrasında tümör boyutunda artış gösteren hasta oranını %12,5, tümör boyutunda azalma gösteren hasta oranını %5,2 olarak saptamışlardır [26]. Bu bulgular ile bizim çalışmamızın verileri oldukça benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda izlem süresi ile tümör boyut artışının paralellik gösterebileceğini düşündüren bir veri de tümör boyutunda artış saptanan kişilerin ortanca izlem sürelerinin stabil tümör boyutu saptananlara göre daha fazla olması idi (21 (6-96) ay vs. 39 (6-159) ay, $p=0.025$).

Tümörün hormonal durumundaki değişiklikler boyut izlemine kıyasla daha stabil seyretti. Hastaların hiçbirinde izlemde klinik olarak aşikar hormon sekresyonu gelişmedi. Fonksiyon göstermeyen adenomlu hastalarda, 24 aylık izlem sonrasında sCS gelişimi %6,6 hastada saptandı. Mevcut literatür gözden geçirildiğinde fonksiyon göstermeyen adrenal adenomu olan bireylerde izlemde kortizol otonomisi gelişimi ile ilgili oranlar %0–11,1 arasında değişmektedir [11, 27-37]. Barzon ve ark. 1 yıllık izlemdeki riski %3,8 5 yıllık izlemdeki riski ise %6,6 olarak belirlemişlerdir [21]. Farklı oranların en önemli nedeni sCS tanısı için kullanılan kriterlerin ortak olmamasıdır. Çalışmamızda başlangıçtaki tümör boyutu ile izlem süresinin sCS gelişimi ile paralellik gösterdiğini saptadık. Uzun süre izlenen, görece büyük tümörlerde sCS gelişimi daha fazla oldu ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da

büyüyen tümörlerdeki sCS gelişim oranı stabil boyuttakilerle kıyasla daha fazla idi. Tüm bu veriler kortizol otonomisinin boyut artışı ile ilişkili olarak gelişebileceğini düşündürmektedir.

Metabolik veriler

Adrenal adenomlu hastalara yaklaşımda, son 10 yıl içinde ve özellikle sCS'nin tanımlanmasından sonra, metabolik problemlerin varlığı daha sık irdelenir olmuştur. Literatürde birçok çalışmada adrenal adenomlu bireylerde arterial hipertansiyon, Tip 2 Diabetes Mellitus, glukoz intoleransı gibi metabolik sendrom bileşenleri saptanmıştır [2, 10, 11, 13-16, 38]. Ancak, bu bulguların adrenal adenomu olan hastalardaki kortizol otonomisinin bir sonucu olup olmadığı tartışma konusudur. Bazı otörler, bu durumun tersinin de doğru olabileceğini savunmakta ve metabolik sendromlu, hiperinsülinemik bireylerde insülinin mitojenik etkisi nedeni ile adrenal lezyon gelişimi olabileceğini savunmaktadırlar. Literatürde, sCS'lu bireylerde artmış kardiyovasküler hastalık riski gösterilmiş iken, adrenal insidentalomanın en sık nedeni olan fonksiyon göstermeyen adrenal adenomlu kişilerdeki metabolik bozukluk sıklığı ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Biz de çalışmamızda öncelikle tüm adrenal adenomlu hastaların metabolik bozukluk sıklıklarını saptadık. Verilerimize göre, adrenal adenomlu hastaların en sık karşılaştığı metabolik problemler sırası ile hiperlipidemi, hipertansiyon ve metabolik sendrom idi. Değerlendirdiğimiz tüm metabolik parametreler adrenal adenomlu hastalarda populasyon prevalansının oldukça üstünde idi. Bu veriler literatürdeki önceki çalışmalara ait bilgileri doğruladı ve neden-sonuç ilişkisi her ne yönde olursa olsun adrenal adenomlu bireylerde yüksek oranda metabolik bozukluklar ve dolayısı ile kardiyovasküler hastalık riski olduğunu gösterdi.

İkinci adımda, fonksiyon göstermeyen adrenal adenomlu hastalar ile sCS olan hastaların verileri karşılaştırıldığında, yaş, cinsiyet ve VKİ benzer iki grup oluştu. Tümör boyutunun, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık prevalansının ve fibrinojen düzeylerinin

sCS grubunda daha fazla olduğu ancak diğer parametrelerin benzer olduğu görüldü. Çalışmamızda, adrenal adenomu olmayan kişilerden oluşan bir kontrol grubu olmadığı için biz de verilerimizi Türkiye’de yapılmış olan ve bazı metabolik bozuklukların prevalansını saptayan çalışmaların verileri ile karşılaştırdık [22-24]. Sonuçta, hiperlipidemi, hipertansiyon, metabolik sendrom ve Tip 2 Diabetes Mellitus prevalansı gerek sCS’li hastalarda gerekse de fonksiyon göstermeyen adrenal adenomlu hastalarda, Türkiye ortalamalarına kıyasla çok daha yüksekti ve sCS’li hastalarda en yüksek prevalans değerleri görüldü. Bu değerlendirme ile de fonksiyon göstermeyen adrenal adenomlu kişilerin de sCS’li bireyler kadar metabolik bozukluklara yatkın olduğunu göstermiş olduk. Literatürde, adrenal adenomlu hastalarda kortizol otonomisinin bir basamaklanma gösterdiği, mevcut laboratuvar olanaklar ile fonksiyon göstermeyen olarak tanımlanan lezyonlarda bile sinsi, düşük amplitüdü ancak yüksek frekanslı ve süreklilik arzeden bir kortizol salınımı olabileceği ve bunun da metabolik bozuklukları ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırabileceğini ifade eden yayınlar mevcuttur [38-40]. Bu şekilde kandaki kortizol konsantrasyonu normal sınırların dışına çıkmakta ve birçok mekanizma ile (periferde insülin aracılı glukoz geri alımının azalması, karaciğerde glukoneogenezin artması, santral etki ile vagal stimülasyon) hiperinsülinemi ve metabolik sendrom gelişimi tetiklenmektedir [41-43].

Çalışmamızda, ayrıca, fonksiyon göstermeyen adrenal adenomu olan 114 hastanın metabolik parametreleri ve metabolik bozukluk prevalansları ortanca 24 ay süre ile takip edildi. İzlemin sonunda, fonksiyon göstermeyen adrenal adenomlu kişilerde, VKI, bel çevresi, sistolik kan basıncı, HOMA, fibrinojen, hsCRP, total kolesterol ve LDL-kolesterol değerleri anlamlı olarak artış gösterdi. Ayrıca, izlem sonunda hipertansiyon, pre-diabetes, hiperlipidemi ve metabolik sendrom prevalansındaki artışlar oldukça anlamlıydı. Tüm bu veriler, kortizol otonomisi mevcut laboratuvar kriterlerin saptayabildiği düzeyin altında da olsa, adrenal adenomlu bireylerin kardiyovasküler hastalıklara yatkın olabileceğini ortaya koymaktadır.

SONUÇ

Özet olarak, adrenal insidentaloma kadınlarda daha sık rastlanan bir orta-ileri yaş grubu hastalığıdır. Hormonal aktivitenin ve benign/malign potansiyelinin saptanması en önemli yaklaşım basamaklarıdır. En sık görülen adrenal insidentaloma tipi fonksiyon göstermeyen adrenal adenom olup en sık görülen hormonal bozukluk sCS'dir. Boyutsal olarak stabil kalma eğiliminde olsalar da özellikle uzun dönem izlemde boyut artışları olabilir ama artışlar genellikle 10 mm'in altındadır. Fonksiyon göstermeyen bir adenomda izlemde klinik olarak belirgin hormon hipersekresyonu görülmesi çok nadir olup, sCS gelişimi gözlenebilir ki bu durum genelde tanı anındaki tümör boyutu görece büyük ve uzun dönem takip edilen hastalarda görülebilir. Metabolik bozukluklar toplum ortalamalarının üstündedir ve fonksiyon göstermeyen adenomlarda da görülebilir. Sinsi kortizol otonomisi bu durumdan sorumlu olduğu düşünülen en önemli faktördür.

REFERANSLAR

1. Molitch M.E. (2008). *Endocrinol Metab Clin North Am.* 37, 151-171, xi.
2. Sippel R.S. and Chen H. (2004). *Surg Clin North Am.* 84, 875-885.
3. Boland G.W., Blake M.A., Hahn P.F., and Mayo-Smith W.W. (2008). *Radiology.* 249, 756-775.
4. Kloos R.T., Gross M.D., Francis I.R., Korobkin M., and Shapiro B. (1995). *Endocr Rev.* 16, 460-484.
5. Dobbie J.W. (1969). *J Pathol.* 99, 1-18.
6. Ferrari M. and Mantero F. (2005). *J Endocrinol Invest.* 28, 92-95.
7. Mantero F., Terzolo M., Arnaldi G., Osella G., Masini A.M., Ali A., Giovagnetti M., Opocher G., and Angeli A. (2000). *J Clin Endocrinol Metab.* 85, 637-644.
8. Bovio S., Cataldi A., Reimondo G., Sperone P., Novello S., Berruti A., Borasio P., Fava C., Dogliotti L., Scagliotti G.V., Angeli A., and Terzolo M. (2006). *J Endocrinol Invest.* 29, 298-302.
9. Young W.F., Jr. (2007). *N Engl J Med.* 356, 601-610.
10. Terzolo M., Reimondo G., Bovio S., and Angeli A. (2004). *Pituitary.* 7, 217-223.
11. Rossi R., Tauchmanova L., Luciano A., Di Martino M., Battista C., Del Viscovo L., Nuzzo V., and Lombardi G. (2000). *J Clin Endocrinol Metab.* 85, 1440-1448.
12. Sartorio A., Conti A., Ferrero S., Giambona S., Re T., Passini E., and Ambrosi B. (1998). *Eur J Endocrinol.* 138, 146-152.
13. Tauchmanova L., Rossi R., Biondi B., Pulcrano M., Nuzzo V., Palmieri E.A., Fazio S., and Lombardi G. (2002). *J Clin Endocrinol Metab.* 87, 4872-4878.
14. Terzolo M., Bovio S., Pia A., Conton P.A., Reimondo G., Dall'Asta C., Bemporad D., Angeli A., Opocher G., Mannelli M., Ambrosi B., and Mantero F. (2005). *Eur J Endocrinol.* 153, 307-315.

15. Terzolo M., Bovio S., Reimondo G., Pia A., Osella G., Borretta G., and Angeli A. (2005). *Endocrinol Metab Clin North Am.* 34, 423-439, x.
16. Terzolo M., Pia A., Ali A., Osella G., Reimondo G., Bovio S., Daffara F., Procopio M., Paccotti P., Borretta G., and Angeli A. (2002). *J Clin Endocrinol Metab.* 87, 998-1003.
17. Lenert J.T., Barnett C.C., Jr., Kudelka A.P., Sellin R.V., Gagel R.F., Prieto V.G., Skibber J.M., Ross M.I., Pisters P.W., Curley S.A., Evans D.B., and Lee J.E. (2001). *Surgery.* 130, 1060-1067.
18. Erbil Y., Ademoglu E., Ozbey N., Barbaros U., Yanik B.T., Salmaslioglu A., Bozboru A., and Ozarmagan S. (2006). *World J Surg.* 30, 1665-1671.
19. Midorikawa S., Sanada H., Hashimoto S., Suzuki T., and Watanabe T. (2001). *Clin Endocrinol (Oxf).* 54, 797-804.
20. Barzon L., Sonino N., Fallo F., Palu G., and Boscaro M. (2003). *Eur J Endocrinol.* 149, 273-285.
21. Barzon L., Fallo F., Sonino N., and Boscaro M. (2002). *Eur J Endocrinol.* 146, 61-66.
22. Erem C., Hacıhasanoglu A., Deger O., Topbas M., Hosver I., Ersoz H.O., and Can G. (2008). *Endocrine.* 33, 9-20.
23. Onat A. (2004). *Anadolu Kardiyol Derg.* 4, 236-245.
24. Satman I., Yilmaz T., Sengul A., Salman S., Salman F., Uygur S., Bastar I., Tutuncu Y., Sargin M., Dinccag N., Karsidag K., Kalaca S., Ozcan C., and King H. (2002). *Diabetes Care.* 25, 1551-1556.
25. Kuruba R. and Gallagher S.F. (2008). *Curr Opin Oncol.* 20, 34-46.
26. Bulow B., Jansson S., Juhlin C., Steen L., Thoren M., Wahrenberg H., Valdemarsson S., Wangberg B., and Ahren B. (2006). *Eur J Endocrinol.* 154, 419-423.

27. Barry M.K., van Heerden J.A., Farley D.R., Grant C.S., Thompson G.B., and Ilstrup D.M. (1998). *World J Surg.* 22, 599-603; discussion 603-594.
28. Bastounis E.A., Karayiannakis A.J., Anapliotou M.L., Nakopoulou L., Makri G.G., and Papalambros E.L. (1997). *Am Surg.* 63, 356-360.
29. Bencsik Z., Szabolcs I., Goth M., Voros A., Kaszas I., Gonczi J., Kovacs L., Dohan O., and Szilagyi G. (1995). *J Intern Med.* 237, 585-589.
30. Bondanelli M., Campo M., Trasforini G., Ambrosio M.R., Zatelli M.C., Franceschetti P., Valentini A., Pansini R., and degli Uberti E.C. (1997). *Metabolism.* 46, 107-113.
31. Courtade A., Carnaille B., Ernst O., Renan C.A., L'Hermine C., and Proye C. (1997). *Eur J Surg.* 163, 315.
32. Herrera M.F., Grant C.S., van Heerden J.A., Sheedy P.F., and Ilstrup D.M. (1991). *Surgery.* 110, 1014-1021.
33. Libe R., Dall'Asta C., Barbetta L., Baccarelli A., Beck-Peccoz P., and Ambrosi B. (2002). *Eur J Endocrinol.* 147, 489-494.
34. Mantero F. and Arnaldi G. (2000). *Endocrinol Metab Clin North Am.* 29, 107-125, ix.
35. Opocher G., Schiavi F., Cicala M.V., Patalano A., Mariniello B., Boaretto F., Zovato S., Pignataro V., Macino B., Negro L., and Mantero F. (2009). *Minerva Endocrinol.* 34, 107-121.
36. Osella G., Terzolo M., Borretta G., Magro G., Ali A., Piovesan A., Paccotti P., and Angeli A. (1994). *J Clin Endocrinol Metab.* 79, 1532-1539.
37. Siren J., Tervahartiala P., Sivula A., and Haapiainen R. (2000). *World J Surg.* 24, 579-582.
38. Ermetici F., Malavazos A.E., Corbetta S., Morricone L., Dall'Asta C., Corsi M.M., and Ambrosi B. (2007). *Metabolism.* 56, 686-692.

39. Ermetici F., Dall'Asta C., Malavazos A.E., Coman C., Morricone L., Montericcio V., and Ambrosi B. (2008). *J Endocrinol Invest.* 31, 573-577.
40. Yener S., Genc S., Akinci B., Secil M., Demir T., Comlekci A., Ertlav S., and Yesil S. (2009). *Endocrine.* 35, 365-370.
41. Walker B.R. (2007). *Eur J Endocrinol.* 157, 545-559.
42. Ward A.M., Fall C.H., Stein C.E., Kumaran K., Veena S.R., Wood P.J., Syddall H.E., and Phillips D.I. (2003). *Clin Endocrinol (Oxf).* 58, 500-505.
43. Whorwood C.B., Donovan S.J., Flanagan D., Phillips D.I., and Byrne C.D. (2002). *Diabetes.* 51, 1066-1075.