



**Медицински университет -Варна  
„Проф. Д-р Параскев Стоянов”**

---

**Факултет „Медицина“  
Катедра „Втора катедра по вътрешни болести“**

**Д-р Евелина Бойкова Златанова**

**Метаболитен профил на пациенти с  
хормонално-неактивни надбъбречни аденоми**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд за присъждане на научна и  
образователна степен “Доктор”

Научен ръководител:  
Доц. д-р Мира Сидерова, д.м.

**Варна, 2021**

Дисертационният труд съдържа 153 стандартни страници и е онагледен с 31 таблици, 47 фигури и 1 приложение. Литературната справка включва 250 литературни източника, от които 13 на кирилица и 237 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на катедрен съвет на Втора катедра по вътрешни болести при Медицински университет "Проф. Д-р Параскев Стоянов" – Варна.

Външни членове:

1. Доц. д-р Митко Митков, дм
2. Доц. д-р Катя Тодорова, дм
3. Доц. д-р Живка Бонева, дм

Резервен външен член:

1. Доц. д-р Антоанета Гатева, дм

Вътрешни членове:

1. Проф. д-р Кирил Христозов, дм
2. Доц. д-р Мила Бояджиева, дм

Резервен вътрешен член:

1. Проф. д-р Никола Колев, дмн

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 02.03.2022 от ..... часа в ..... – гр. Варна на открито заседание на Научното жури.

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел на МУ - Варна и са публикувани на интернет страницата на Медицински университет - Варна.

Забележка: В автореферата номерата на таблиците и фигурите не съответстват на номерата в дисертационния труд.

## **СЪДЪРЖАНИЕ**

<b>ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ</b>	<b>4</b>
<b>I. ВЪВЕДЕНИЕ</b>	<b>5</b>
<b>II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ</b>	<b>6</b>
<b>III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ</b>	<b>7</b>
<b>IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ</b>	<b>10</b>
<b>ИЗВОДИ</b>	<b>56</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	<b>58</b>
<b>ПРИНОСИ</b>	<b>60</b>
<b>СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИ ПО ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД</b>	<b>61</b>
<b>УЧАСТИЯ НА КОНГРЕСИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД</b>	<b>61</b>

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

<b>АКТХ</b>	Адренокортикотропен хормон
<b>АЛАТ</b>	Аланин аминотрансфераза
<b>АСАТ</b>	Аспартат аминотрансфераза
<b>АХ</b>	Артериална хипертония
<b>ГГТ</b>	Гамаглутамил трансфераза
<b>ГТ</b>	Глюкозен толеранс
<b>КГ</b>	Кръвна глюкоза
<b>ИТМ</b>	Индекс на телесна маса
<b>КТ</b>	Компютърна томография
<b>МетСин</b>	Метаболитен синдром
<b>НГГ</b>	Нарушена гликемия на гладно
<b>НГТ</b>	Нарушен глюкозен толеранс
<b>НИ</b>	Надбъбречни инциденталомии
<b>ОГТТ</b>	Орален глюкозотолерансен тест
<b>ПК</b>	Пикочната киселина
<b>СКУ</b>	Свободен кортизол в урина
<b>ТГ</b>	Триглицериди
<b>ЯМР</b>	Ядрено-магнитен резонанс
<b>CSI</b>	Chemical shift imaging
<b>FLI</b>	Fatty Liver Index
<b>HDL</b>	HDL-холестерол
<b>НОМА- IR</b>	Homeostasis model assessment insulin resistance
<b>HU</b>	Hounsfield units, Хънсфилдови единици
<b>LDL</b>	LDL-холестерол
<b>NAFLD</b>	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
<b>QUICKI</b>	Quantitative insulin sensitivity check index
<b>SII</b>	Signal intensity index

## I. ВЪВЕДЕНИЕ

Надбъбречните инциденталомии (НИ) се дефинират като формации, изхождащи от надбъбречните жлези, които са открити случайно по време на образно изследване при състояния, несвързани с подозрение за надбъбречно заболяване. Въвеждането в клиничната практика на ултразвук /УЗ/, компютърната томография /КТ/ и магнитнорезонансната томография /МРТ/ увеличи възможностите за откриване на тумори на надбъбречните жлези. В последните десетилетия беше установено, че честотата на тези тумори е сравнително висока и представляват често срещана от клиницистите надбъбречна патология. В повечето случаи те протичат напълно безсимптомно и се откриват случайно. Чести причини за провеждане на визуализиращото изследване са болки в областта на корема или кръста, разнообразна гастроентерологична, чернодробна и бъбречна патология. Терминът “надбъбречни инциденталомии” е възприет поради това, че тези адренални тумори са “инцидентно открити”. Не е изненада, че с широкото разпространение на модерните визуализиращи техники, тези “заболявания на модерната технология” се диагностицират все по-често в съвременната медицина и имат сериозни икономически последици.

Началото и естествения ход на развитие на надбъбречните инциденталомии са неизвестни. Неясни са и кардиометаболитните проявления на тези адренални тумори. Все по-голям брой клинични и експериментални доказателства подкрепят идеята за напълно или частично разгърнат метаболитен синдром при пациентите с надбъбречни инциденталомии. Последните са свързани с кардиометаболитното здраве, при неизяснена причинно–следствената връзка с метаболитния синдром (МС), хиперинсулинемията и сърдечно-съдовата коморбидност. Очертаващата се асоциация между наличието на надбъбречните инциденталомии и метаболитен синдром повдига въпроса за оптималното клинично поведение при тези пациенти, както и отношението терапевтична полза/риск в лечението на тази индолентна патология.

Честотата на надбъбречните инциденталомии варира от 1,4 до 8,7%, повишавайки се с възрастта. Вероятността за откриване на надбъбречен аденом при КТ изследване на пациент между 20 и 29 години е приблизително 0,2%, докато при пациент над 70 години вече е около 7%. Честотата им не показва зависимост от пола, но е по-висока при кавказката раса в сравнение с африканската, както и при лица със затлъстяване, диабет и хипертония. По аутопсионни данни общата честота на субклиничните надбъбречни тумори е около 2.0%.

Въпреки че за дефинирането на надбъбречните инциденталомии пред годините са използвани различни критерии, повечето експерти се обединяват около сборно понятие, включващо в себе си случайно открити надбъбречни маси с размер  $\geq 10$  mm, които могат да бъдат хормон-секретиращи или несекретиращи (хормонално неактивни), злокачествени или доброкачествени. Макар и често срещани, надбъбречните инциденталомии изправят клинициста пред диагностични и терапевтични предизвикателства. Те трябва да бъдат подложени на детайлно образно изследване и ендокринна оценка, за да се определи дали са доброкачествени или злокачествени, функционално активни или функционално неактивни по отношение на хормоналната секреция.

По литературни данни хормон-секретиращите надбъбречни инциденталомии се свързват с някои от компонентите на МС като атерогенна дислипидемия, артериална хипертония, абдоминално затлъстяване, инсулинова резистентност, както и с повишена тромбогенност и чернодробна стеатоза, вероятно чрез нежеланите ефекти на наднормените надбъбречни хормони върху различни метаболитни пътища. Подобна зависимост е демонстрирана и по отношение на субклиничните кортизол-секретиращи НИ. Потенциалната връзка между хормон-несекретиращите НИ и параметрите на МС остава сравнително неизследвана тема, която е особено интригуваща от клинична и патофизиологична гледна точка, поради постоянното нарастващо разпространение на НИ при застаряващото население. Настоящият дисертационен труд е фокусиран именно върху инцидентно откритите хормонално неактивни бенигнени надбъбречни аденоми и метаболитните им последици.

## **II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

### **2.1. Цел**

Да се анализират диагностичните, метаболитните, биохимичните и хормоналните аспекти на пациенти с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми. Да се направи съвременна оценка на някои допълнителни маркери свързани с метаболитния синдром, неалкохолната стеатозна болест и сърдечно-съдовия риск при пациенти с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми, преминали през една университетска специализирана ендокринологична клиника.

### **2.2. Задачи**

1. Да се установи честотата на метаболитния синдром, както и на отделните му компоненти при пациенти с надбъбречни хормонално неактивни аденоми и връзката им с антропометричните показатели.
2. Да се изследват някои хормонални показатели (серумен кортизол – ритъм, СКУ, експресен блокаж с 1 мг дексаметазон, съотношение алдостерон/ренин) и връзката им с възраст, антропометрия и размер при несекретиращите аденоми.
3. Да се сравни честотата на метаболитните нарушения между пациенти с хормонално-несекретиращи надбъбречни аденоми и общата българска популация.
4. Да се определи относителният дял на новооткритите гликемични нарушения и ролята на инсулиновата резистентност при пациентите с надбъбречни хормонално-неактивни аденоми.
5. Да се изследва мастен чернодробен индекс (FLI), чернодробните ензими при пациенти с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми и да се потърси връзка с размера на аденома.
6. Да се разработи диагностичен алгоритъм за търсене на метаболитните нарушения при болни с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми.

## **III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

### **3.1. Предмет на изследване**

Изследвани са диагностичните, метаболитните, биохимичните и хормоналните аспекти на пациенти с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми.

### **3.2.Обект на изследване**

Обект на изследване са 105 пациенти с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми, преминали през Клиниката по ендокринология и болести на обмяната към МБАЛ „Света Марина“.

Пациентите са подбрани по точно определени критерии за включване и изключване в изследването.

#### **Критерии за включване на лицата:**

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

#### **Критерии за изключване:**

- Лица под 18 г.
- Наличие на злокачествени онкологични заболявания
- Анамнеза за злокачествени онкологични заболявания за период от 10 години преди установяването на надбъбречния тумор
- Метастатични лезии
- Известен захарен диабет тип 1 или 2
- Прием на антидиабетни медикаменти
- Прием на бигваниди (метфомин)
- Наличие на хормонална активност, доказана клиничко-лабораторно
- Наличие на ендокринна хиперония
- Лица, които не са попълнили информирано съгласие

#### **3.2.1.Конкретни проучвания**

За постигане на научно-изследователската цел и за решаване на формулираните задачи са проучени и анализирани данните на пациентите с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми, на които са проведени изследвания според стандартния протокол: анамнеза на болестта и съпътстващите заболявания, физикален преглед, абдоминална компютърна томография с отчитане на размера на аденома и КТ-характеристиките му, лабораторни изследвания на биохимични и хормонални показатели. Пациентите са детайлизирани по пол, възраст, рискови фактори.

### 3.3. Методи на изследването

**3.3.1. Анкетен метод** - Всички участници бяха анкетирани относно възраст, фамилна обремененост със социално-значими заболявания, наличие на случайно открит надбъбречен аденом, неговата давност и приема на медикаменти, придружаващи заболявания и терапията към тях; тютюнопушене.

**3.3.2. Антропометрия** - Теглото се определи с точност до 0.1 кг посредством калибрирана дигитална теглилка. Ръстът са измери с точност до 1мм с помощта на ръстомер при изправен стоеж на пациента и глава. Обиколката на талията се измери с точност до 1 мм с неразтеглив метър, разположен в хоризонтална линия, разделяща дясната средна аксиларна линия между долния ръб на на X ребро и крилото на илиачната кост. ИТМ се изчисли по стандартна формула за всеки участник:  $ИТМ = \text{тегло(кг)} / \text{ръст}^2 (\text{м}^2)$

**3.3.3. Клиничен преглед** - При всеки участник е проведен пълен клиничен преглед с измерване на артериално налягане в седнало положение. Артериалното налягане измерено двукратно с живачен манометър на дясна ръка в седнало положение след минимум 5 мин покой (European Society of Hypertension Guideline 2014).

### 3.3.4. Биохимични изследвания

От всяко изследвано лице се вземат кръв от брахиална вена. Пробовземането се извършва в интервала 8.00-9.30 часа сутринта след 12 часово гладуване. Показателите от клинична химия се изработваха на автоматичен биохимичен анализатор Olympus AU 400. Плазмена глюкоза е определена по хексокиназен метод. Серумен инсулин определен чрез хемилуминисцентен имуноанализ.

### 3.3.5. Орален глюкозо-толерансен тест

Изследването се извърши след 12 часов глад. Използване е 75 грама глюкоза на прах, разтворена в 300 мл вода приета за 3 до 5 минути. Биохимичните показатели (кръвна глюкоза и инсулин) са изследвани на нулева(0) и 120 минути.

**3.3.6** .Инсулиновата резистентност е оцени чрез **НОМА-IR** и **QUICKI** по формулите:

1.НОМА-IR( homeostasis model assessment insulin resistance) = (кръвна глюкоза на гладно в mmol/l x инсулин на гладно в IU/ml) /22,5.

### 2. QUICKI ( quantitative insulin sensitivity check index )

$$QUICKI = 1 / (\log(\text{fasting insulin } \mu\text{U/mL}) + \log(\text{fasting glucose mg/dL}))$$

### 3.3.7. Лабораторни параметри

Определени са лабораторни параметри за чернодробна стеатоза в съответни мерни единици – АСАТ, АЛАТ, ГГТ, и FLI(fatty liver index ).

$FLI = (e^{0.953 \cdot \log_e(\text{triglycerides})} + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log_e(\text{ggt}) + 0.053 \cdot \text{waist circumference} - 15.745) / (1 + e^{0.953 \cdot \log_e(\text{triglycerides})} + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log_e(\text{ggt}) + 0.053 \cdot \text{waist circumference} - 15.745) \times 100$



### 3.3.8. Хормонален анализ

- Ритъм на кортизол 08.00 и 22.00 часа
- Експресен блокаж с 1 мг дексаметазон
- Метанефрини в плазма
- Съотношение алдостерон /ренин
- СКУ-Свободен кортизол в урина /24 часа

Всички кръвни и хормонални проби бяха изработени в Централна клинична лаборатория на УМБАЛ “Св. Марина“ Варна

### 3.3.9. Нутритивен статус

При участниците нутритивният статус е преценен на базата на класификацията на СЗО, като е стратифициран в категориите:

- поднормено тегло (ИТМ < 18,5 kg/m<sup>2</sup>),
- нормално тегло (ИТМ 18,5-24,99 kg/m<sup>2</sup>),
- наднормено тегло (ИТМ 25-29,99 kg/m<sup>2</sup>),
- затлъстяване I ст. (ИТМ 30-34,99 kg/m<sup>2</sup>),
- затлъстяване II ст. (ИТМ 35-39,99 kg/m<sup>2</sup>),
- затлъстяване III ст. (ИТМ > 40 kg/m<sup>2</sup>)

**3.3.10. Образна диагностика** - Използваният метод е контрастна компютърна томография. При нея се наблюдава детайлно характеризирание на надбъбречната маса. На КТ типичният вид на аденомите е хомогенен. Плътност под 2 HU говори в полза на бенигнен характер на аденома.

### 3.3.11. Статистически методи

- Дисперсионен анализ
- Вариационен анализ
- Корелационен анализ
- Регресионен анализ
- Анализ за оценка на риска
- ROC curve анализ
- Сравнителен анализ

За визуализиране на резултатите е използван графичен и табличен метод.

При всички проведени анализи се приема допустимо ниво на значимост  $p < 0.05$  при доверителен интервал 95%.

Данните са обработени с помощта на SPSS v.20.0 for Windows.

Клиничното проучване е проведено след получено разрешение от Комисията по етика на научните изследвания към Медицински университет – Варна – протокол № 108/25.11.2021 г. г. Всички участници или техните близки в изследването са попълнили информирано съгласие.

## IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

### 4.1. Честота на метаболитния синдром, отделните му компоненти при пациенти с надбъбречни хормонално неактивни аденоми и връзката им с антропометричните показатели.

Обект на изследване са 105 пациенти с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми, преминали през Клиниката по ендокринология и болести на обмяната към МБАЛ „Света Марина”. Над 60 години са 41.0%, под 60 годишна възраст са 59.0%. От общият брой лица 39.0% са мъже и 61.0% са жени.

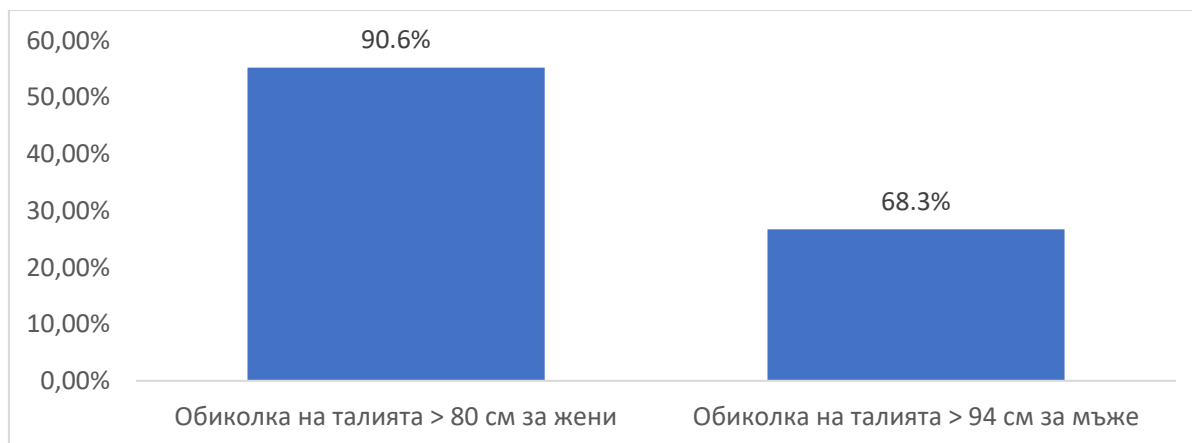
**Табл. 1. Характеристика на пациентите**

Показател		Брой/%
Пол	Мъже	41/39.0 %
	Жени	64/61.0 %
Възраст (г.)	mean±SD (range)	53.9±12.3 (24-76)
	< 60 г.	62/59.0 %
	> 60 г.	43/41.0 %

На табл. 2 е представена характеристика на метаболитния синдром и затлъстяването при пациентите с надбъбречни хормонално-неактивни аденоми.

**Табл. 2. Показатели на метаболитен синдром и ИТМ, брой и процент на пациентите, изпълняващи всеки един от критериите за MetСин.**

Показатели		Брой/ %
Обиколка на талията	mean±SD (range)	94.55±12.13 (68-138)
	мъже и жени с увеличена обиколка на талията	86/81.9%
	Мъже > 94 см	28/68.3 %
	Жени > 80 см	58/90.6 %
ИТМ	mean±SD (range)	30.02±5.79 (16.50-58.00)
	> 25 kg/m <sup>2</sup>	89/84.7 %
Артериално налягане	> 130/85 mmHg	98/ 93.3 %
Серумен HDL	mean±SD (range)	1.44±1.10 (0.7-11.8)
	Мъже и жени с повишен HDL	55/52.4%
	мъже <1.03 mmol/l	15/36.6 %
	жени <1.3 mmol/l	40/62.5 %
Триглицериди	mean±SD (range)	1.79±0.69 (0.39-4.82)
	> 1.7 mmol/l	72/68.6 %
Кръвна глюкоза на гладно	mean±SD (range)	6.46±1.22 (4.10-10.20)
	> 5.6 mmol/l	80/76.2 %



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

Установи се зависимост между пола и обиколката на талията. Наблюдава се съществена разлика в относителния дял на мъжете и жените с обиколка на талията над нормата в полза на жените с НИ ( $p < 0.001$ ) (Фиг. 1), като може да се приеме, че женският пол е рисков фактор за затлъстяване в областта на талията при съпътстващ надбъбречен хормонално-неактивен инциденталом.

Обиколката на талията корелира слабо правопрпорционално с пола (Табл. 3).

**Табл. 3. Унивариантен регресионен анализ на връзката между обиколката на талията и пола**

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
(Constant)	,376	,366		1,027	,307
1 Обиколка на талията	,011	,004	,266	2,797	,006

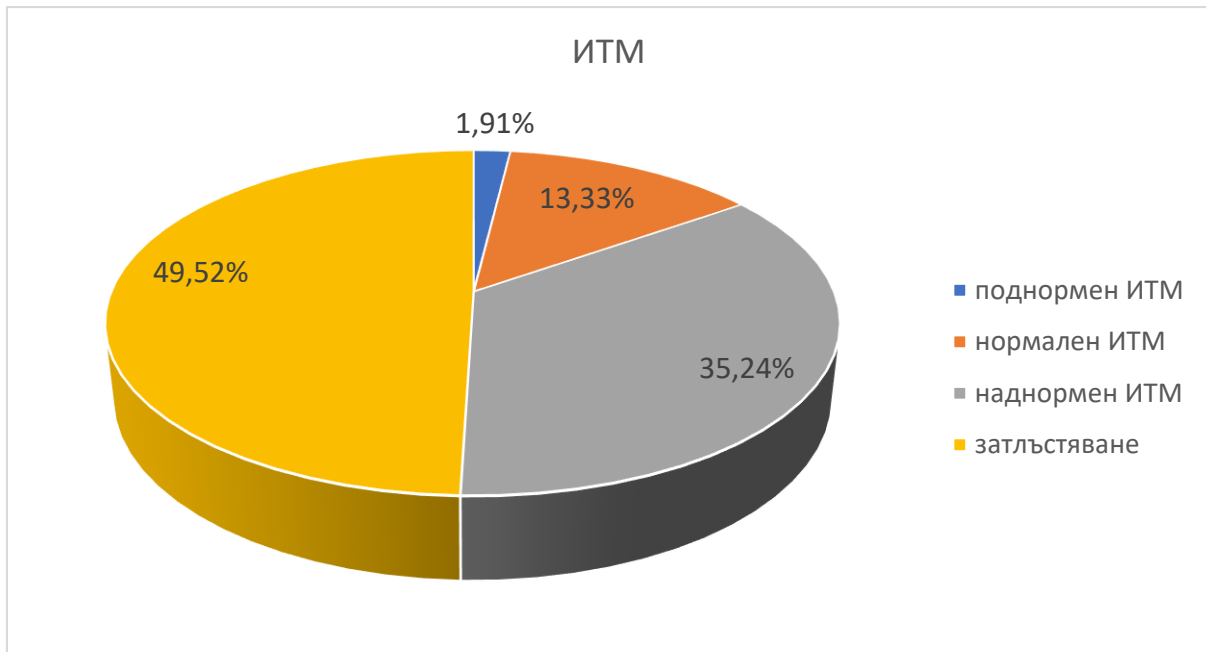
a. Dependent Variable: пол

Обиколката на талията е приета за първият скриниращ признак за определяне евентуалното наличие на МетСин. По данни на Fernández (80) 73.5 % от изследваната популация с надбъбречни хормонално-неактивни аденоми са с увеличена обиколка на талията. (80) Reincke (195) и съавтори установяват при над 55.6% от с пациентите с НИ завишена обиколка на талията и завишено съотношение талия/ханш (195) В нашата извадка увеличена обиколка на талията по общоприетите критерии за бяла и европейска раса > 94 cm-мъже, >80 cm жени (99) се установи при 81.9% от изследваните ни лица.

При мъжете 68.3 % ,при жените спрямо приетите критерии 90.6 %. Установи се значима разлика сред жените спрямо мъжете( $p < 0,001$ ). За разлика от нашите резултати при лица с НИ, проучването на Борисова и сътр.(2) сред общото население не установява значима разлика между жени и мъже по отношение на увеличената обиколка на талията

Сред изследваните лица, преобладават тези с наднормено тегло и затлъстяване, като общият им дял е 84,7% (Таб. 2). Подробна оценка на ИТМ при изследваната кохорта е представена на Фиг. 2. Нашите резултати показват, че най-често пациентите с НИ имат

затлъстяване (49,52%), следвани от тези с наднормено тегло (35,24%), следвани от тези с нормален ИТМ (13,33%) и най-рядко с поднормено тегло с ИТМ < 18.5 kg/m<sup>2</sup> (1,905%).



**Фиг. 2. Разпределение на пациентите с НИ по ИТМ**

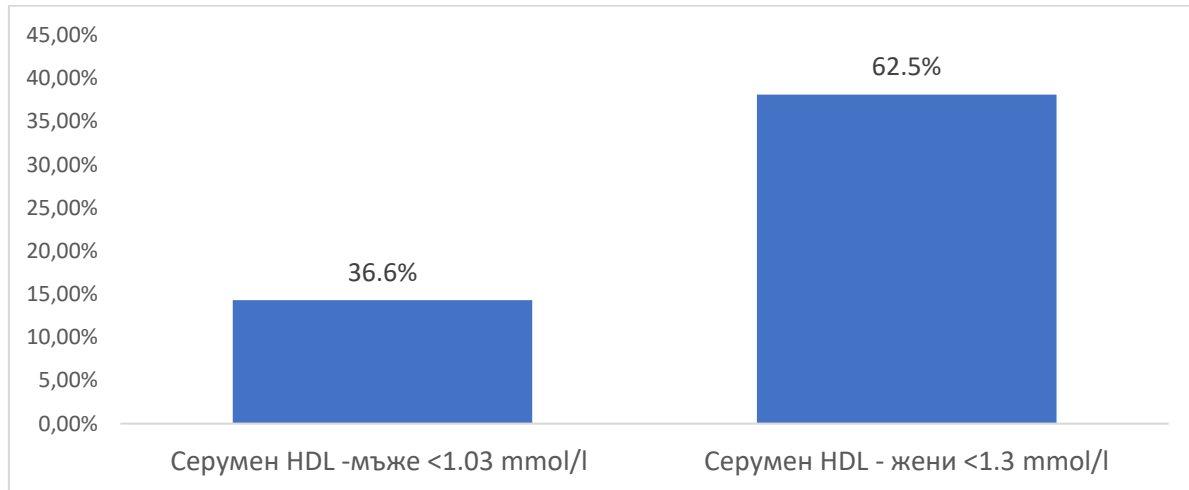
Сходни данни се наблюдават в проучване на Legierska и съавтори, в което 48,5% от популацията с надбъбречни инциденталомии са със затлъстяване и още 30,3% са с наднормено тегло.(сходни на резултатите от нашето проучване. (132).

В анализ на Kolańska и колектив средният индекс на телесна маса при пациенти изследвани с надбъбречни инциденталомии е 28,77 kg/m<sup>2</sup> (SD=4,71), с 40% разпространение на затлъстяването в изследваната група. Те доказват статистически значимо по-високо разпространение на затлъстяването сред НИ в сравнение с общото население на Полша (120). При анализа на данни от проучването на Василев и колектив (2014) със затлъстяване са 33,0 % от изследваните пациенти с НИ. (6)

Артериална хипертония със стойности на артериалното налягане 130/85 mmHg или прием на антихипертензивни медикаменти се установи при болшинството от изследваните от нас пациентите - 93.3 %. Само един мъж и 6 жени бяха с нормално артериално налягане. При анализ на резултатите от проучване на Gomibuchi (89) се наблюдава висока честота на артериалната хипертония 78.5% от изследваната група лица с НИ. Comlekci (51) и колектив откриват значително по-ниска честота на АХ(54.9%)спрямо нашите резултати. В Българско проучване на Васлиев и съавтори (6) се установява също висока честота на АХ (78%). В него честотата на пациенти със субклиничен Кушинг и хормонално неактивни аденоми не открива статистически значима разлика по отношение на АХ.

Освен като компонент на кардиоваскуларния риск, артериалната хипертония е сочена и за силен предиктор за наличието на МетСин в българската популация. АХ като компонент на МетСин се наблюдава при 85% от диагностицираните с МетСин лица от

Борисова и сътр., дял, който се доближава до установения от нас при пациенти с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми. В популационно проучване от Източна Индия (182) също се отбелязва, че критерият с най-високата честота сред МетСин е артериалната хипертония – 63,1%.



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

Метаболитният критерий с най-ниска честота сред изследваните от нас е пониженото ниво на HDL- холестеролът (под 1.03 mmol/l за мъже и под 1.3 mmol/l за жени). При жените с надбъбречни хормонално неактивни аденоми установихме по-често това липидно нарушение спрямо мъжете (Жени 62.5%, Мъже 36.6 %, (p<0.001)) (Фиг 3). Подобни резултати се докладват в испанско проучване (209) - при жените с МетСин по-често се диагностицира нисък HDL спрямо мъжете с МетСин (p<0.001).

Сред общата българска популация ниско ниво на HDL се установява в 32,9% (Анна-Мария Борисова и сътрудници). Terzolo и съавтори получават сходни на нашите резултати с превес на женския пол с ниски стойности на HDL съпътстващи НИ (215). Същият колектив показва ролята на повишените триглицериди в оформянето на метаболитния профил сред популацията от НИ 58.7% (215).

Хипертриглицеридемия (ТГ > 1.7 mmol/l) е налице в 63,8% от лицата с МетСин в България (Борисова и сътрудници). От нашите резултати се наблюдават сходни данни - 68.6% за нива на триглицеридите над 1.7 mmol/l. Не се отчита съществена разлика сред пациентите от обща популация и селектирани пациенти с надбъбречни хормонално неактивни аденоми.

Продължителните проучвания с най-малко 1 година проследяване (156, 201), както и скорошен мета-анализ, обхващащ 32 студии (65) показват повишено разпространение на дислипидемията при пациентите с надбъбречни хормонално-неактивни аденоми.

Докладват се повишени нива на триглицеридите сходни с нивата в нашето проучване (1.79 mmol/l ±0.69 mmol/l) (215) в допълнение към повишен общ холестерол, LDL холестерол и понижени нива на холестерол с липопротеини с висока плътност (HDL) (195, 213). Натрупаните литературни данни за липидни нарушения при лица с НИ показват, че заложените като компоненти на МетСин нива на триглицериди и HDL

се допълват от други нарушения от липидния профил. Нашият анализ показва честотата на хиперхолестеролемия 53.3% сред пациенти с НИ , значителен е и относителният дял на пациенти със завишени стойности на LDL 49.5%.

Кръвна глюкоза на гладно над 5.6 mmol/l регистрирахме при 76.2 % от изследваните лица с надбъбречни хормонално-неактивни аденоми. Участието на този показател е от съществено значение при формирането на метаболитния профил на пациентите в изследването ни. Въглехидратните нарушения са разгледани детайли в отделна глава (4.5) поради значителната им социална и икономическа роля при формирането на MetСин. Reimondo (189) и колектив чрез мултирегресионен анализ доказват повишения риска от тип 2 захарен диабет при пациентите с НИ.

От направения статистически анализ свързан с пола сред нашата група пациенти с НИ не корелират ИТМ, артериалната хипертония, общия холестерол и кръвната глюкоза на гладно. По отношение на триглицеридите е установена слаба зависимост с пола.

**Табл. 4. Регресионен анализ между серумните нива на триглицеридите и пола**

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	
	B	Std. Error	Beta			
1	(Constant)	1,158	,132		8,779	,000
	Серумни нива на триглицериди	,130	,069	,183	1,889	,062

**a. Dependent Variable: пол**

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

Най-голям среден размер на НИ установихме при поднормено тегло, но трябва да се отбележи, че това са двама пациенти и може да се допусне грешка от малък брой участници. Следва средният размер на НИ при затлъстелите 32.8 мм, по-голям от размера на НИ при нормално наднормено тегло, съответно 30.7% и 20.9%

**Табл. 5. Размер на аденома според ИТМ**

ИТМ	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Поднормено	2	42,50	3,536	2,500	10,73	74,27	40	45
Нормално	14	30,71	16,007	4,278	21,47	39,96	10	57
Наднормено	37	29,92	9,673	1,590	26,69	33,14	10	51
Затлъстяване	52	32,85	14,753	2,046	28,74	36,95	12	86
Total	105	31,71	13,245	1,293	29,15	34,28	10	86

**Табл. 6. Размер на аденома според обиколката на талията при мъжете**

Обиколка на талията	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Обиколка на талията мъже < 94	77	32,19	13,839	1,577	29,05	35,34	10	86
Обиколка на талията мъже > 94 см	28	30,39	11,583	2,189	25,90	34,88	12	56
Total	105	31,71	13,245	1,293	29,15	34,28	10	86

**Табл. 7. Размер на аденома според обиколката на талията при жените**

Обиколка на талията	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Обиколка на талията жени < 80 см	47	33,55	14,217	2,074	29,38	37,73	12	86
Обиколка на талията жени > 80 см	58	30,22	12,326	1,618	26,98	33,47	10	71
Total	105	31,71	13,245	1,293	29,15	34,28	10	86

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

На табл. 8 е представена характеристиката на липидния профил на пациентите с хормонално неактивни надбъбречни аденоми, като над половината са с повишени нива на общия холестерол (53.3%) и триглицериди (68.6%). Нива на серумен LDL над 3.4 мол/л се наблюдава при 49.5 % от пациентите с НИ в нашето проучване. Учен и колектив (238) докладват честота на дислипидемия свързана с LDL – холестерол 59% сред пациенти с хормонално-неактивни аденоми (238), подобно на Comlekci (51) и съавтори 59.6%

**Табл. 8. Характеристика на липидния профил**

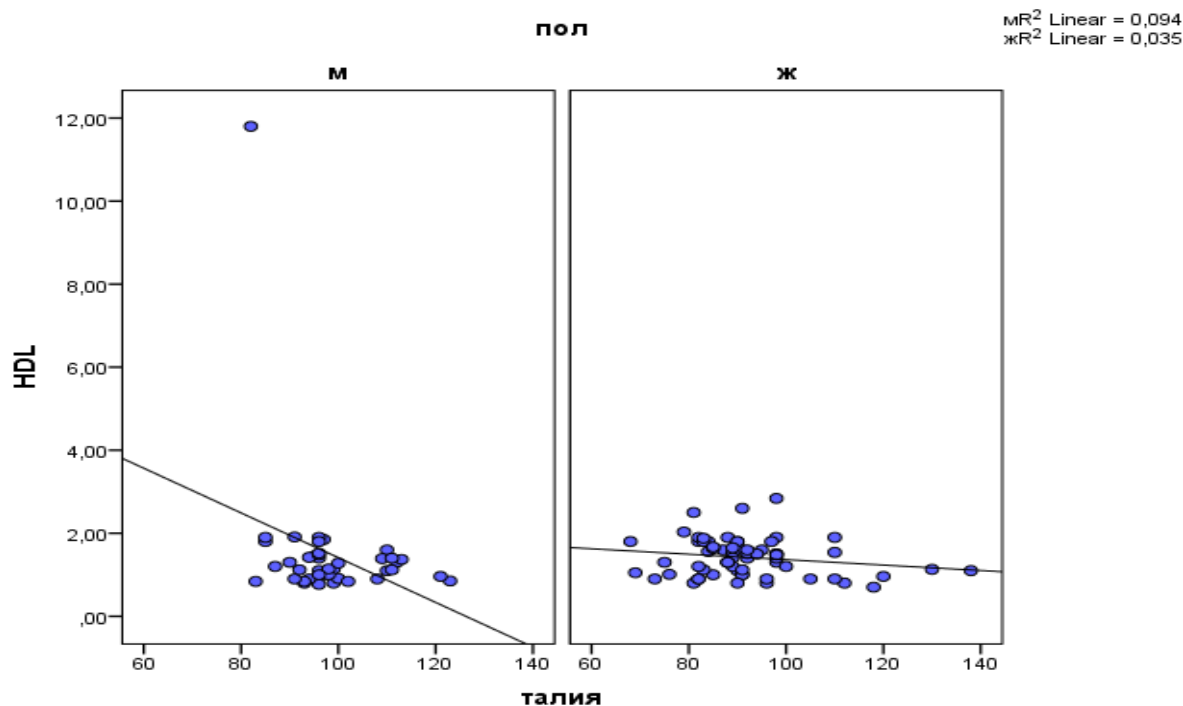
Показатели		Брой/ %
Общ холестерол	mean±SD (range)	5.33±1.01 (3.1-9.7)
	> 5.2 mmol/l	56/53.3 %
Серумен HDL	mean±SD (range)	1.44±1.10 (0.7-11.8)
	мъже <1.03 mmol/l	15/36.6%
	жени <1.3 mmol/l	40/62.5%
Триглицериди	mean±SD (range)	1.79±0.69 (0.39-4.82)
	≥ 1.7 mmol/l	72/68.6 %
Серумен LDL	mean±SD (range)	3.47±0.81 (1.44-6.20)
	> 3.4 mmol/l	52/ 49.5 %

**Табл. 9. Характеристика на пациентите с хормонално неактивни надбъбречни аденоми според критериите за оценка на метаболитния синдром**

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

Установихме съществена разлика в относителния дял на мъжете с нива на серумен HDL < 1,03 mmol/l с обиколка на талията под и над 94 см (p=0.001), като има и обратнопропорционална умерена зависимост между обиколката на талията при мъжете с неактивни надбъбречни аденоми и серумните нива на HDL (r=-0.369; p<0.001) (Фиг. 4.). При мъжете с хормонално неактивни надбъбречни аденоми се установи, че обиколката на талията > 94 см носи 8 пъти по-висок риск за понижаване нивата на серумния HDL (OR=8.0 (2.43-26.33); p<0.001).





**Фиг. 4. Корелационен анализ между обиколката на талията и серумните нива на HDL според пола**

Значителната част от мъжете с хормонално неактивни надбъбречни аденоми и обиколка на талията над 94 см. имат хипертония (96.4 %); 78.6 % са с повишени нива на кръвната глюкоза на гладно. Повишени нива на ТГ се отчитат при 69.0 % от жените с обиколка на талията над 80 см. За разлика от мъжете, при жените понижените нива на HDL не корелират с обиколката на талията. Значителната част (91.4 %) от жените с обиколка на талията над 80 см. имат хипертония. Малко над 3/4 (76.8 %) от жените с хормонално неактивни надбъбречни аденоми с обиколка на талията над 80 см. имат повишени нива на кръвната глюкоза на гладно, като се установява и правопрпорционална слаба, клоняща към умерена зависимост между двата показателя ( $r=0.282$ ;  $p=0.024$ ).

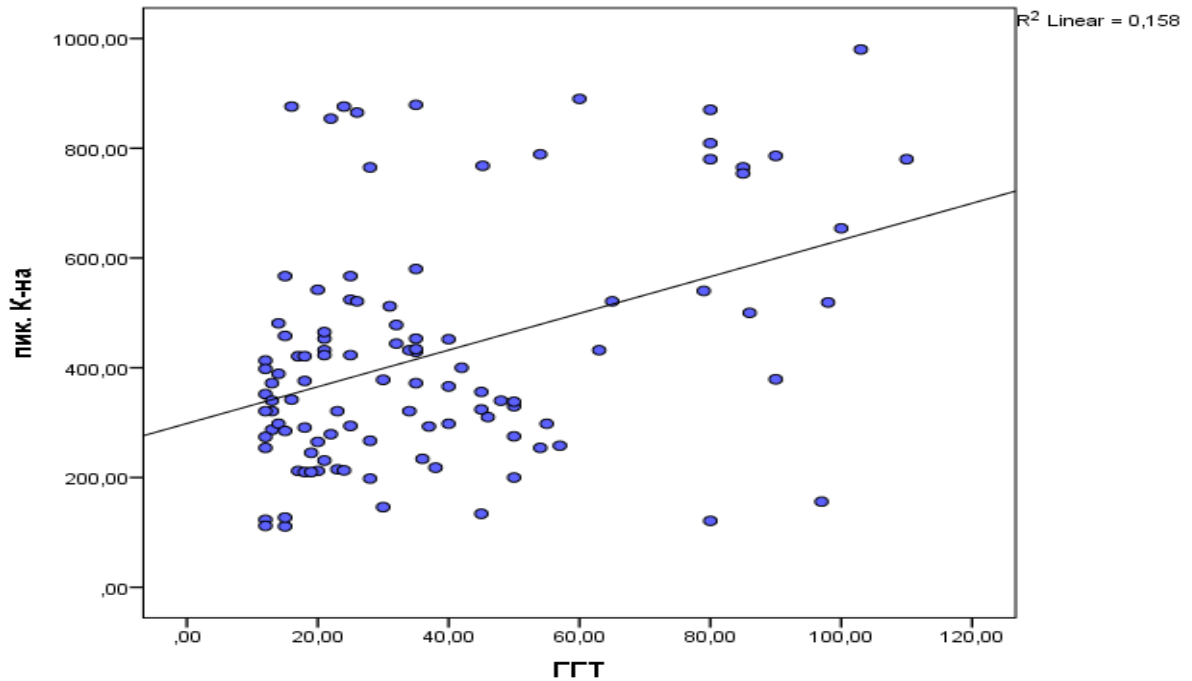
Пикочната киселина не се изследва рутинно като показател при пациенти с НИ.

Мониторирането на серумното ниво на пикочната киселина наред с това на възпалителни и атерогенни маркери при пациенти с метаболитен синдром е от особена важност за оценка на сърдечно-съдовия риск. Редица епидемиологични проучвания доказват връзката между серумните нива на пикочната киселина и голям брой съдечно-съдови заболявания (ССЗ), като хипертония (47) и метаболитен синдром (84), При това тази корелация е намерена не само при хиперурикемия (дефинирана като стойности на пикочната киселина над  $464 \mu\text{mol/l}$ ), но и при нива на пикочната киселина, считани за нормални -  $310\text{-}330 \mu\text{mol/l}$  (77, 161).

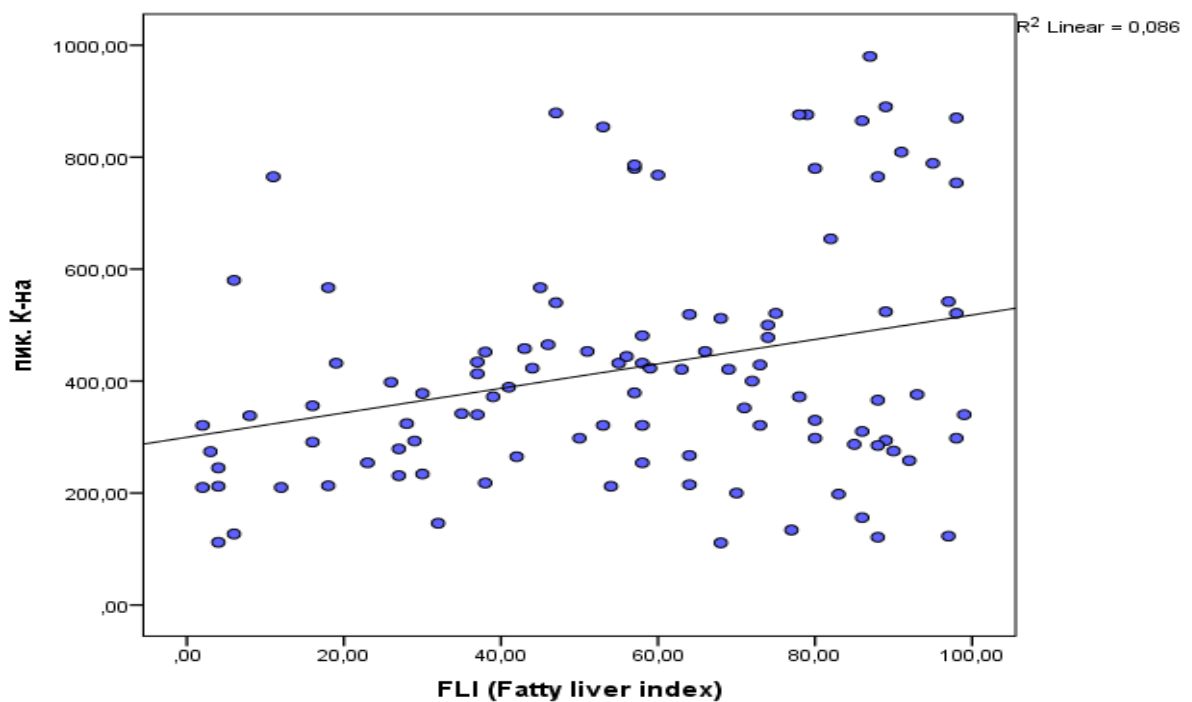
За да допълним метаболитния профил на пациентите с НИ изчислихме средната стойност на пикочната киселина за пациентите от нашето изследване -  $423.06 \pm 213.52$  ( $111.0\text{-}980.0$ ) Със стойности над  $464 \mu\text{mol/l}$  (лабораторна норма използвана за

хиперурикемия)) са 30.5 % от изследваните пациенти. Установихме положителна умерена зависимост между серумните нива на пикочната киселина с ГГТ ( $r=0.397$ ;  $p<0.001$ ) (Фиг. 5) и с FLI ( $r=0.293$ ;  $p=0.002$ ) (Фиг. 6).

Не се намери зависимост между серумните нива на пикочната киселина с ИТМ, нито с размера на аденома.

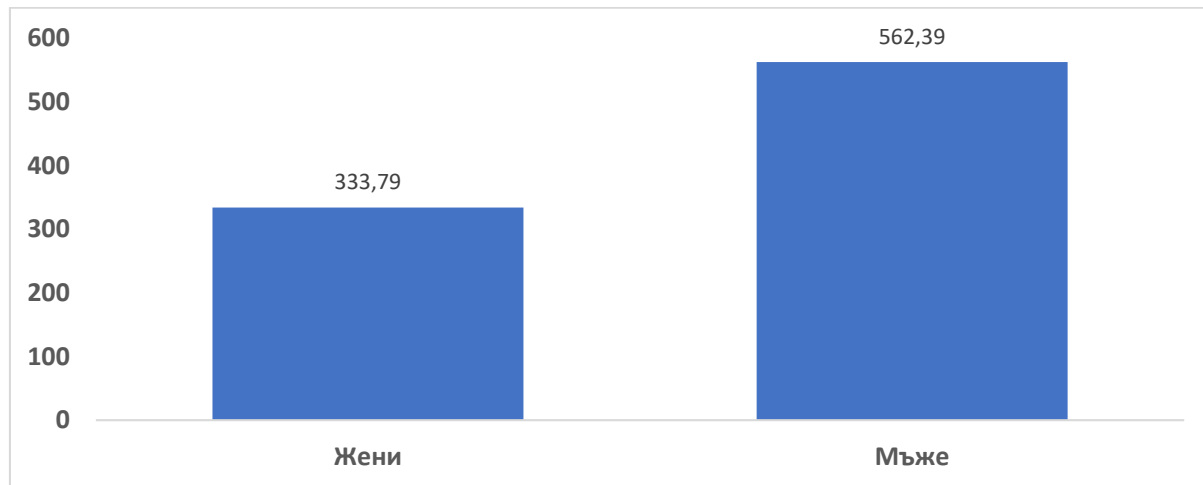


**Фиг. 5. Корелационна зависимост между ГГТ и пикочната киселина**



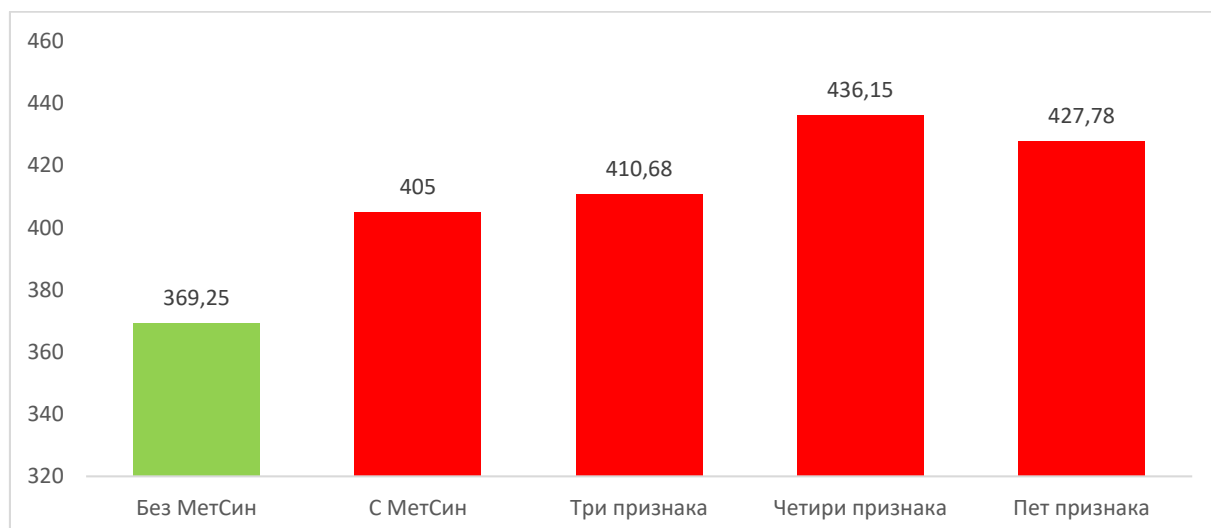
**Фиг. 6. Корелационна зависимост между FLI и пикочната киселина**

Установена е съществена разлика в стойностите на пикочната киселина между мъжете и жените с хормонално неактивни надбъбречни аденоми ( $p < 0.001$ ), като при мъжете средната стойност значително по-висока (Фиг. 7).



**Фиг. 7. Средна стойност на пикочната киселина според пола**

Пикочната киселина корелира умерено с пола ( $r=0.530$ ;  $p < 0.001$ ), като мъжкият пол носи 12 пъти по-висок риск за повишени нива над нормата ( $OR=12.72$  (4.657-34.757);  $p < 0.001$ ). Средните нива на пикочната киселина при пациентите с хормонално неактивни аденоми и МетСин (405  $\mu\text{mol/l}$ ) са по-високи от тези при лицата с НИ без МетСин (365  $\mu\text{mol/l}$ ), без да се установи статистическа значимост. ( $p=0.213$ ) (Фиг. 8) Наблюдава се и тенденция за повишаване на средната стойност на пикочната киселина нарастване на броя на с на метаболитните признаци, без статистическа значимост.



**Фиг. 8. Средна стойност на пикочната киселина според МетСин**

Заболяването, което най-често участва при формиране на метаболитния профил на пациентите с надбъбречните хормонално-неактивни аденоми е артериалната хипертония – (93.3%); на второ място е затлъстяването ( ИТМ над 25  $\text{kg/m}^2$  84.7%, на

трето място по честота са въглехидратните нарушения – 76.2% (установени при кръвна глюкоза над 5.6 mmol/l) .

Нашите резултати показват, че най-често пациентите с НИ имат затлъстяване (49,52%), следвани от тези с наднормено тегло (35,24%). Затлъстяването и наднорменото тегло се свързват с инсулинова резистентност, а повишения инсулин би могъл да бъде фактор за развитието на бенигнни както и малигнни надбъбречните лезии. Понастоящем повече от една трета от световното население е с наднормено тегло или със затлъстяване (22, 208). Наднорменото тегло носи три пъти по-висок риск от развитие на тип 2 ЗД и въглехидратни нарушения в сравнение с хората с нормално тегло (14) В допълнение 80% от лицата тези с наднормено тегло или със затлъстяване имат вече диагностициран тип 2 ЗД (162). Затлъстяването също значително повишава общата смъртността, както и е причина за редица онкологични заболявания. През 2007 г. 6% от всички видове аденоми и карциноми са свързани със затлъстяването (181), а през 2010 г. приблизително 3,4 милиона смъртни случая са причинени от наднормено тегло или затлъстяване (139).

Докладваното увеличение в честотата на затлъстяването също може да съвпадне с увеличеното регистриране на надбъбречните аденоми. Поради успоредното подобрени в образната диагностика е трудно да се докаже причинно следствена връзка между затлъстяване и НИ на база на епидемиологични данни. (181) Затлъстяването се среща по-често при женското население в развитите, както и в развиващите се страни. Подобно инсулиновата резистентност също е по-разпространена при жените (30, 90, 147), и вероятно затлъстяването повишава риска от НИ при женския пол.

Редица епидемиологични проучвания доказват връзката между хиперурикемията и повишения сърдечно-съдов риск. Проведени са голям брой изследвания, чиято цел е била да се установи дали пикочната киселина има самостоятелно значение в патогенетичния процес на МетСин. Проучванията до този момент стигат до различни резултати. Доказано е, че серумната пикочна киселина е сигурен патогенетичен фактор при болни с диабет, артериална хипертония и сърдечна недостатъчност (133). Фрамингамското проучване твърди, че хиперурикемията не е независим рисков фактор за ССЗ, защото не е независима от хипертонията (55). От нашето проучване се наблюдава, че повишеното ниво на пикочна киселина корелира положително с ГГТ и индекса за оценка на черения дроб (FLI). Zheng X et al. съобщават сходни резултати, че повишеното ниво на пикочна киселина показва положителна корелация с разпространението на неалкохолната мастна чернодробна болест (NAFLD) (250) Повишената серумна пикочна киселина също е мощен предиктор за развитието на затлъстяване (149) и чернодробна стеатоза (131, 144, 178, 196, 204, 233)

Необходими са допълнителни проспективни проучвания за изясняване дали пациенти с НИ и променен метаболитен профил имат повишена сърдечно-съдови заболяемост заболяемост и смъртност, както е доказано в общата популация (123). Подобни данни ще са от решаващо значение при избора на оптимално лечение на тези пациенти, което в момента остава до голяма степен емпирично (29, 49, 53, 115, 191, 214, 245).

#### **4.2. Резултати от хормоналните изследвания (серумен кортизол – ритъм, СКУ, експресен блокаж с 1 мг дексаметазон, съотношение алдостерон/ренин) и връзката им с възраст, антропометрия и размер на тумора при лица с несекретиращи надбъбречни аденоми.**

Средната стойност на сутрешния серумен кортизол в нашата извадка е  $369.1 \pm 110.7$  (101-613.1 nmol/L). Нямаше лица със сутрешен кортизол под 118 nmol/L нито такива с нива над 618 nmol/L. Установихме средна стойност на вечерния серумен кортизол от  $101.1 \pm 33.1$  (23.68-181.0 nmol/L). При 42 (40%) от изследваните пациенти се отчете вечерен кортизол над 150 nmol/L. Според клиничните насоки на Европейската асоциация по ендокринология за поведение при надбъбречни инциденталомии, най-информативният скринингов тест за откриване на автономна кортизолова секреция се приема експресният блокаж с 1 мг Дексаметазон (76). Препоръчва се провеждането му при всички случаи на случайно установен надбъбречен инциденталом, дори и без клинични белези за хиперкортилизъм и при нормален кортизолов ритъм. Всички изследвани лица потиснаха сутрешния кортизол след 1 мг супресионен дексаметазонов тест под 50 nmol/L.

Средната стойност на свободния кортизол в 24-часова урина бе  $167.24 \pm 58.26$  (37.70-392.00 mcg/24 h). По този начин изключихме автономна свръхсекреция на глюкокортикоиди при всички наши пациенти с надбъбречни инциденталомии чрез изследване на сумарната 24-часова кортизолова екскреция, наличието на запазен циркадианен ритъм на серумния кортизол и потискането му в хода на супресионния тест с 1 мг Дексаметазон.

Редица проучвания сред такива хормонално-неактивни надбъбречни аденоми показват повишена честота на сърдечно-съдови и метаболитни заболявания като артериална хипертония, тип 2 ЗД, затлъстяване и МетСин (52). Този повишен кардио-васкуларен риск се потвърди и от резултатите от нашето проучване, при което пациентите с надбъбречни аденоми са със значимо по-висок ИТМ и имат влошени метаболитни показатели (по-висока кръвна глюкоза, триглицериди и нисък HDL) в сравнение с общата популация. По литературни данни дори клинично неактивните тумори притежават способността за хормонална продукция и експресират всички ензими на стероидогенезата (155). Това два основание да се обмисли изследването и на стереоидни прекурсори при пациенти с НИ, за да се търсят ранни и субклинични нарушения в стероидогенезата. С научна цел биха могли да се изследват нивата на стойности на 11-дезоксикортизол, 17-ОН прогестерон, ДХЕАС и различни съотношения 11-дезоксикортизол/кортизол и 17 ОН-прогестерон/11-дезоксикортизол.

Средната стойност на съотношението алдостерон/ренин при нашите пациенти бе  $2.62 \pm 0.94$  (1.20-4.60) и попадащо в референтните граници. Плазмените нивата на метанефрин и норметанефрин също бяха в норма, с което окончателно се прие, че извадката се състои само от хормонално-неактивни НИ. Лицата с абнормни показатели, с или без клинична манифестация на хиперсекреция бяха първично изключени от анализа (виж изключващи критерии).

Табл. 10 представя резултатите от хормоналните изследвания, както и някои антропометрични показатели на пациентите. Една от основните характеристики на надбъбречните аденоми е техният размер. Сред изследваните 105 пациенти с

хормонално-неактивни надбъбречни аденоми, преминали през Клиниката по ендокринология и болести на обмяната към МБАЛ „Света Марина“, с размер на аденома под 40 мм са 72.4 %, а над 40 мм са 27.6 %. Средният размер на аденома е  $31.71 \pm 13.24$  мм вариращи от 10-86мм . По отношение на локализацията не се установяват значими разлики в двата пола. 48% от пациентите са с аденом разположен вляво, а 52% вдясно. При разпределението сред пола също не се открива разлика по отношение на локализацията. Василев и колектив (6) също не установяват разлика по отношение на локализацията (лява дясна НБЖ) при двата пола. Възрастово разделихме пациентите на две категории над 60 години са 41.0%, под 60 годишна възраст са 59.0%. Средната им възраст е  $53.9 \pm 12.3$  от 24 до 76 години. Преобладават пациентите от пето,шесто десетилетие в нашата извадка. Василев (6) установява в ретроспективно проучане, че най-често НИ се установява в шесто и седмо десетилетие.

**Табл. 10. Характеристика на пациентите по хормонални и антропометрични данни**

Показател	Брой /%	
Пол	Мъже	41/39.0 %
	Жени	64/61.0 %
Възраст (г.)	mean±SD (range)	53.9±12.3 (24-76)
	< 60 г.	62/59.0 %
	> 60 г.	43/41.0 %
Тегло (кг)	mean±SD (range)	87.4±18.4 (45-161)
ИТМ (кг/м <sup>2</sup> )	mean±SD (range)	30.02±5.79 (16.50-58.00)
	Поднормено тегло	2/1.9 %
	Нормално тегло	14/13.3 %
	Наднормено тегло	37/35.2 %
	Затлъстяване	52/49.5 %
Талия (см.)	mean±SD (range)	94.55±12.13 (68-138)
	> 80 см за жени	58/90.6%
	> 94 см за мъже	28/68.3%
Кортизол mean±SD (range)	Сутрешен (118-618 nmol/L)	369.1±110.7 (101-613.1)
	< 118	0
	> 618	0
	Вечерен (до 150 nmol/L )	101.1±33.1 (23.68-181.0)
	> 150	42/40.0 %
	СКУ (55-286 mkg/24 h)	167.24±58.26 (37.70-392.00)
	< 55	3/2.90%
	> 286	1/1.00%
Съотношение алдостерон/ренин	mean±SD (range)	2.62±0.94 (1.20-4.60)
Размер на аденома (мм)	mean±SD (range)	31.71±13.24 (10-86)
	< 40 мм.	46/72.4 %
	> 40 мм.	29/27.6 %
Тютюнопушене	Да	73/69.50 %

Тютюнопушенето не се откроява като рисков фактор за увеличаване размера на аденома. Не се установява разлика във възрастта при мъжете и жените.

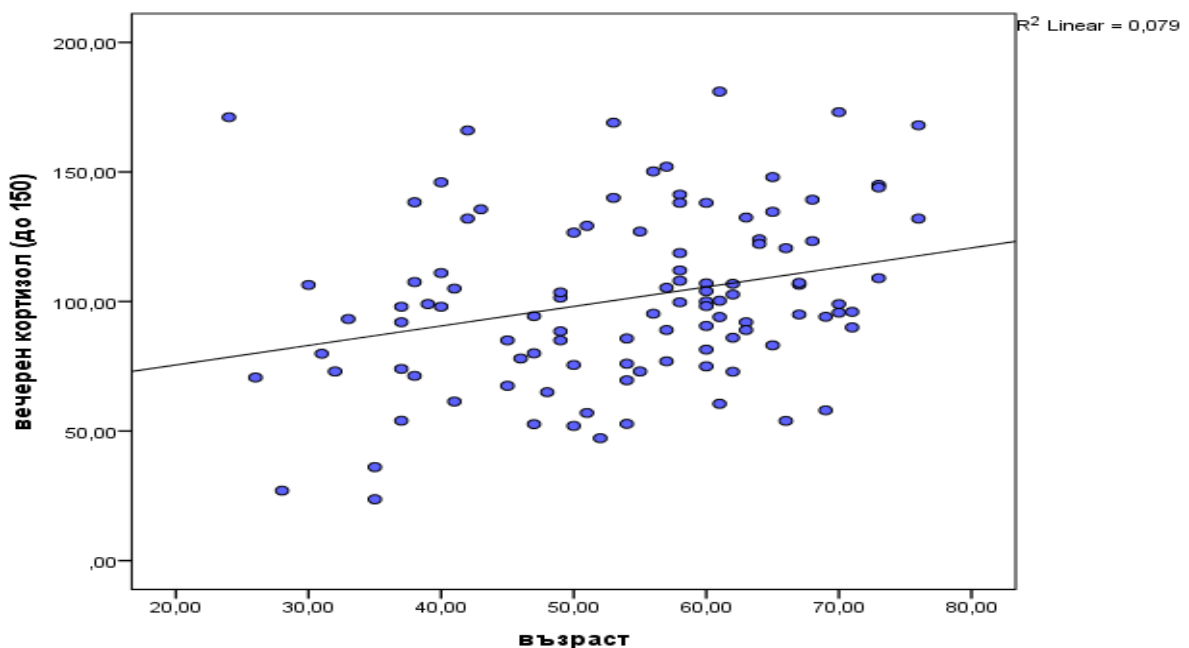
Не се установи разлика в ИТМ според пола, като значителната част от пациентите попадат в групата на лицата с наднормено тегло и затлъстяване.

Не се установява статистически значима разлика в нивата на кортизола според пола, въпреки че при мъжете се отчитат по-ниски кортизолови стойности (Фиг. 9). Не се установява разлика в съотношението алдостерон/ренин според пола (съответно 2.65 при жени и 2.58 при мъже,  $p=0.457$   $r=0.112$ ). Не се установява разлика в размера на аденома според пола (съответно 31 мм при жените и 32.8 мм. при мъжете,  $p=0.310$   $r=0.536$ ).



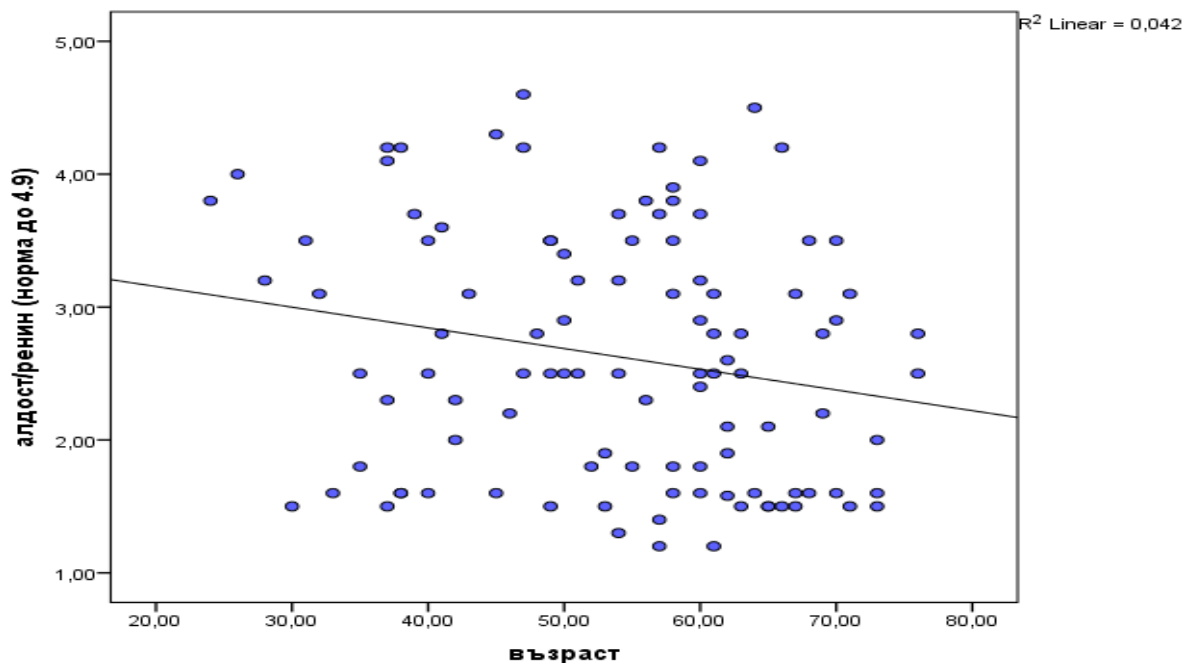
**Фиг. 9. Средни нива на кортизола според пола**

Не установихме зависимост между възрастта и нивото на сутрешния кортизол. По отношение на нивата на вечерния кортизол и възрастта се намери положителна зависимост ( $r=0.281$ ;  $p=0.004$ ), т.е. с увеличаване на възрастта се повишават и нивата на вечерния кортизол, илюстрирано на фиг. 10. Слаба положителна зависимост има между възрастта и СКУ, без да се достига статистическа значимост.



**Фиг. 10. Зависимост между възрастта и нивата на вечерния кортизол**

При проведения корелационен анализ се доказва права положителна връзка между размера на аденома и вечерния кортизол ( $p=0.051$ ,  $r=0.088$ ), както и между размера на аденома и СКУ ( $p=0.03$ ,  $r=0.014$ ). Още в едно от първите проучвания в България на мастната и въглехидратна обмяна при Кушинг синдром се показва, че горно-граничните нива на кортизол имат последващи нарушения в глюкозната изолзваемост. (13). Проведените изследвания показват, че вечерният кортизол, дори и горно-граничен, има важна роля в отключването на метаболитните нарушения при тази група пациенти с хормонално-неактивни аденоми. 40% от изследваните пациенти с надбъбречни хормонално-неактивни аденоми имат вечерен кортизол над нормата, но в следствие потискат в хода на супресионния тест с 1 мг Дексаметазон. Възрастта на пациентите корелира негативно със съотношението алдостерон/ренин ( $r=-0.281$ ;  $p=0.004$ ), което предполага, че с увеличаване на възрастта намаляват нивата на съотношението алдостерон/ренин (Фиг. 11). Въпреки намаляването на съотношението алдостерон/ренин, 93.3 % от пациентите имат артериална хипертония.



**Фиг. 11. Зависимост между възрастта и съотношението алдостерон/ренин**

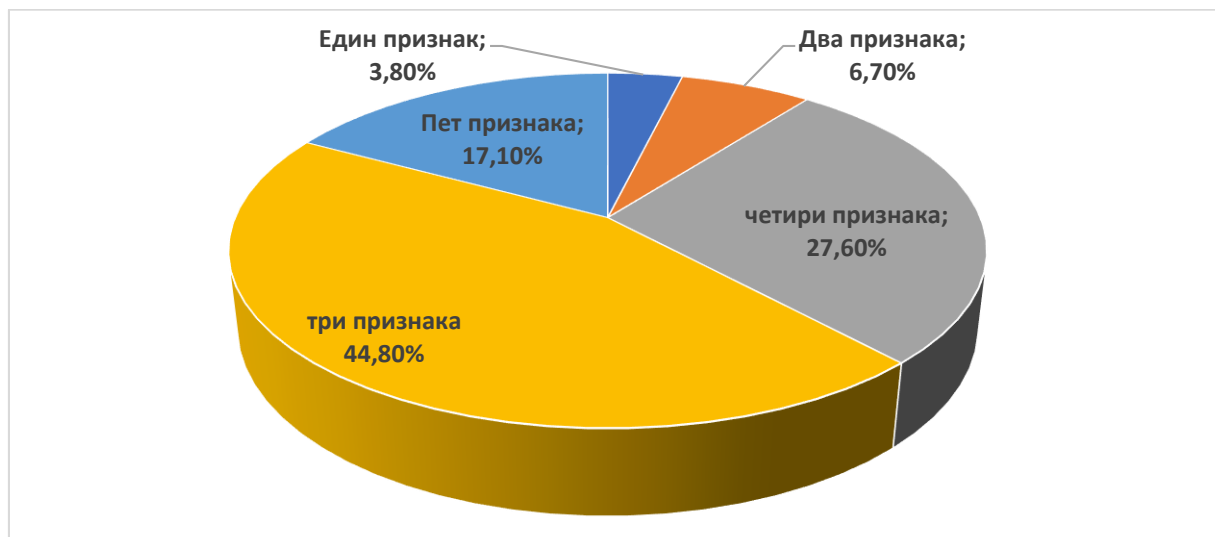
Възрастта на пациентите не корелира с размера на аденома. Размерът на аденома оказва положително влияние върху нивата на кортизола и не оказва влияние върху съотношението алдостерон /ренин. Размерът на тумора при пациенти с аденоми, произвеждащи кортизол, обичайно варира от 2 до 5 см. (247). Средният размер на инциденталомата е  $41.71 \pm 14.25$  мм (23-56 мм) при групата ни с вечерен кортизол над 150 pmol/L. Средният размер на аденома при СКУ над средната стойност на лабораторната норма  $51.71 \pm 14$  мм (26-65 мм). Приема се, че надбъбречните формации трябва да имат определена критична маса, за да могат да продуцират достатъчно количество кортизол, което да доведе до изява на клинична симптоматика. Смята се, че размерът на



надбъбречната маса корелира положително с вероятността за горно-гранични стойности на нивата на вечерния кортизол (247).

#### 4.3. Сравняване честотата на метаболитните нарушения между пациенти с хормоно-несекретиращи надбъбречни аденоми и общата българска популация.

На фиг. 12 е представено разпределението на изследваните от нас пациенти според броя на метаболитните признаци.



**Фиг. 12. Разпределение според броя на признаците на МетСин**

Не се установиха лица без нито един критерий за МетСин. Прави впечатление, че при пациентите в настоящото проучване преобладават тези с три признака (съответно 44.8 % от всички изследвани и 50.0 % от пациентите с МетСин). В националното проучване на Борисова и колектив (43), лицата с три признака са съответно 17.7 % от общата популация и 49.6 % от лицата с МетСин) ( $p < 0.05$ ). В цитираното проучване също преобладава диагностицирането на МетСин по три критерия.

В нашето проучване най-често се среща МетСин, диагностициран по три признака (50.0%). Най-малко лица са покрили всички 5 критерия на МетСин (19.1%). Цитираното популационно проучване у нас през 2012 г. докладва следното разпределение на лицата с МетСин: покриващи три признака - 49.6%, четири признака - 36.8% и с 5 признака - 13.6%.(1) . Гръцко проучване от 2005 г. отчита сходно подреждане - по три признака 61%, по 4 признака 29% и по 5 признака 10% (26).

При сравняване на резултатите според броя на признаците се установяват някои разлики – табл 11. Относителният дял на лицата с три критерия сред всички изследвани от нас лица с НИ е по-висок в сравнение с резултатите на Борисова и сътр. (44.8 % към 17.7 %;  $p < 0.05$ ). Относителният дял на лицата с МетСин с три признака е в проучването на Ана-Мария Борисова е сходен с нашите резултати (съответно 49.6 % към 50.0 %;  $p = 0.102$ ).

**Табл. 11. Сравнителен анализ на броя признаци на МС**

Изследване	Метаболитен синдром (МС)	Три признака	Четири признака	Пет признака
Собствено изследване	От всички изследвани лица	44.8%	27.6%	17.1 %
	От лицата с МС	50,0%	30,9 %	19.1%
Ана-Мария Борисова	От всички изследвани лица (n=1967)	17.7%	13.1 %	4.9 %
	От лицата с МС (n=702)	49.6%	36.8%	13.6%
P1 на всички изследвани лица		<0.05	<0.01	< 0.01
P2 на лицата с МС		0.102	<0.05	<0.05

При сравнение на дела на лицата с четири признака в собственото (при НИ) в сравнение с популационното проучване, се установи значима разлика (27.6 % срещу 13.1%;  $p<0.01$ ). Подобна разлика се намери и при анализ на пациентите с МетСин – в полза на лицата с НИ и МетСин срещу тези само с МетСин от популационните данни (30,9 % срещу 36.8 %;  $p<0.05$ ).

В групата на лицата с пет признака съществена разлика се отчете както по отношение общата група (съответно 17.1 % към 4.9 %;  $p<0.01$ ), така и при лицата с МетСин (съответно 17.1 % към 13.6 %;  $p<0.05$ ).

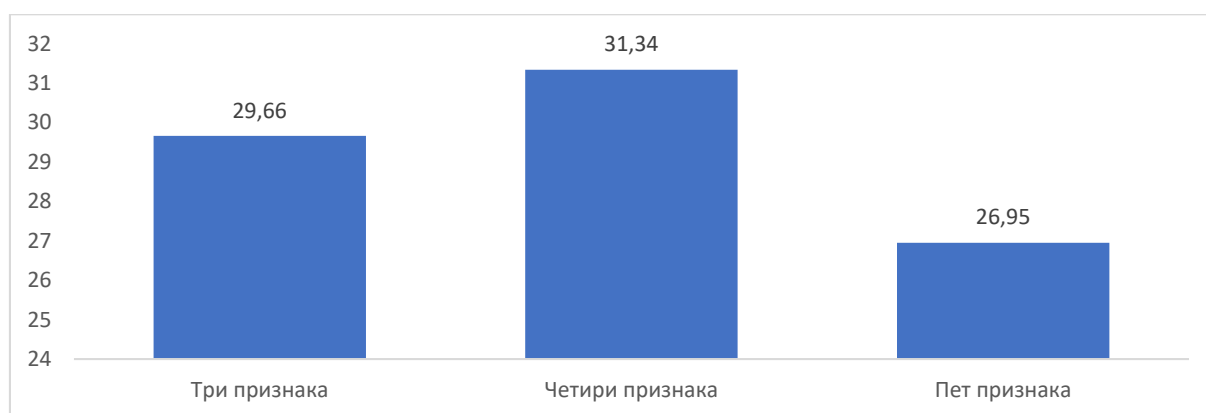
На табл. 12 са представени резултатите от сравнителния анализ на лица според ИТМ. Съществена разлика в двете проучвания се установява само в групата на лицата в норма (13.3 % към 28.1 %;  $p<0.05$ ) и лицата със затлъстяване (49.5 % към 33.2 %;  $p<0.05$ ). Нормално телесно тегло се установява значимо по-често в общото население в сравнение с пациенти с установен НИ. Вероятно НИ, макар и несекретиращи, имат неблагоприятно влияние върху телесното тегло, което се потвърждава от значимата разлика в дела на затлъстелите лица с ИТМ  $\geq 30.0 \text{ kg/m}^2$  (49.5% при НИ срещу 33.2% в общата популация,  $p<0.05$ ).

**Табл. 12. Сравнителен анализ на разпределението на изследваните лица според ИТМ**

ИТМ ( $\text{kg/m}^2$ )	Собствено изследване (n=105)	Борисова и сътр. (n=1958)	P value
< 18.5	2/1.9%	31/1.58%	>0.05
18.5 – 24.99	14/13.3%	552/28.1%	<0.05
25.0 – 29.99	37/35.2%	725/37.0%	>0.05
$\geq 30.0$	52/49.5%	650/33.2%	<0.05

Неблагоприятната тенденция, която добавя наличието на НИ по отношение на телесното тегло е значима, тъй като затлъстяването е една от водещите предотвратими причини за смърт в световен мащаб. (258,259). Мащабни американски и европейски проучвания показват, че рискът от смърт е по-нисък при ИТМ между 20 – 25  $\text{kg/m}^2$  (260, 261). Ясно е, че ИТМ, въпреки своите ограничения спрямо обиколката на талията, е бърз, евтин и важен диагностичен инструмент.

Установена е съществена разлика в ИТМ според броя на критериите за МетСин ( $p=0.026$ ), като се наблюдава най-висок ИТМ при лицата, покриващи четири критерия ( $31,34 \text{ kg/m}^2$ ) (Фиг. 13).



**Фиг. 13. Средна стойност на ИТМ според броя на критериите за МетСин**

На табл. 13 е предствен сравнителен анализ на лицата с дислипидемия, като резултатите показват, че има съществена разлика по всички показатели между двете кохорти – нашите пациенти с НИ и участниците с националното проучване на Борисова и съавт. ( $p<0.05$ ).

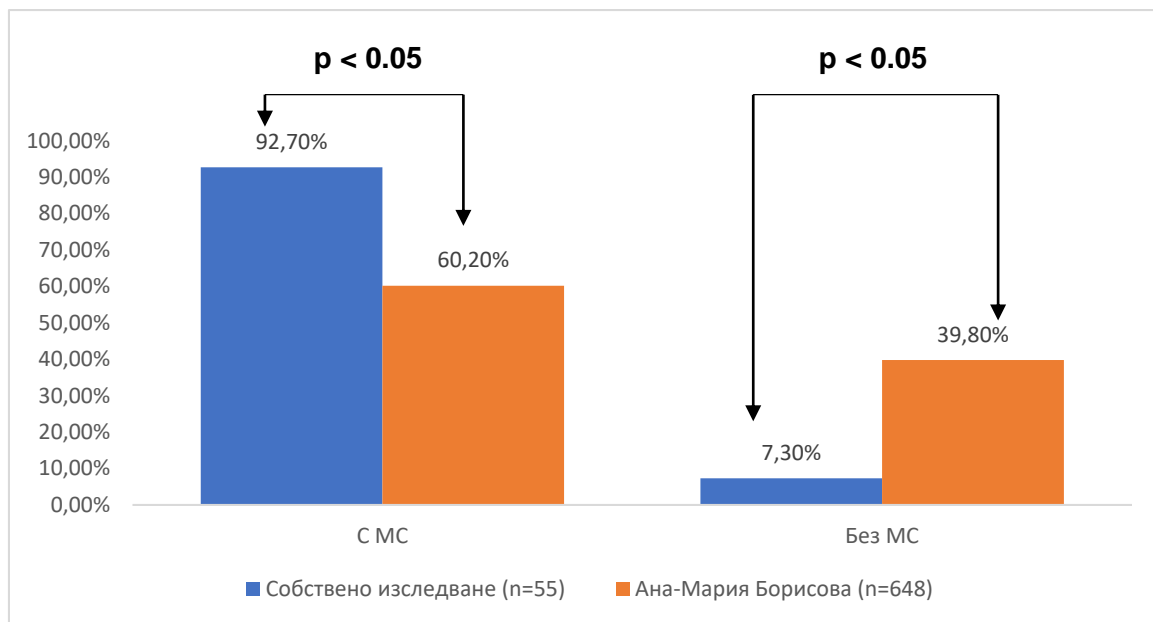
**Табл. 13. Сравнителен анализ на дислипидемията**

Показател		Собствено изследване (n=105)	Ана-Мария Борисова (n=1967)	P value
HDL - холестерол	Абнормално ниво (< 1.3 жени < 1.03 мъже)	55 (52.4%)	648 (32.9 %)	< 0.05
	Нормално ниво (> 1.3 жени > 1.03 мъже)	50 (47.6%)	1319 (67.1%)	< 0.05
Триглицериди	Абнормално ниво (> 1.7 mmol/l)	72 (68.6%)	663 (33.7%)	< 0.05
	Нормално ниво (< 1.7 mmol/l)	33 (31.4%)	1304 (66.3%)	< 0.05

От резултатите се вижда, че в групата на лицата с абнормално ниво на HDL – холестерол и триглицеридите преобладава относителният дял на лицата в собственото изследване (съответно 52.4 % към 32.9 % за HDL – холестерол и 68.6 % към 33.7 % за триглицеридите), подсказващо допълнителен неблагоприятен ефект на НИ върху липидния профил.

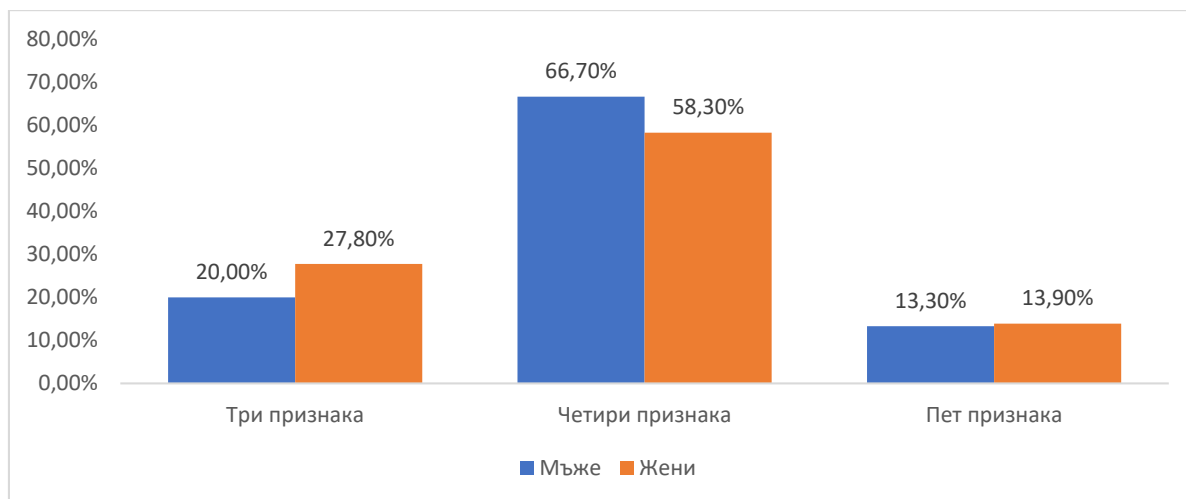
Резултатите от фиг. 14 показват, че има съществена разлика в относителния дял на лицата с нисък HDL с МетСин (92.7 % към 60.2 %;  $p<0.05$ ) и без МетСин (7.30 % към 39.8 %;  $p<0.05$ ). При лицата с МетСин преобладава относителният дял на пациентите в собственото изследване, докато в групата на лицата без МетСин преобладават тези в

изследването на Борисова. Тези данни сочат, лица с НИ и нисък HDL-холестерол по-често разгръщат МетСин от лицата без НИ, но с установен нисък HDL-холестерол.



**Фиг. 14. Сравнителен анализ на относителният дял на лицата с нисък HDL при пациентите с и без МС**

На фиг. 15 е представено разпределението на пациентите според пола, броя на признаците за МетСин и ниския HDL. Не се установява съществена разлика между двата пола. Наблюдава най-висок относителен дял на лицата с четири признака.



**Фиг. 15. Разпределение на мъжете и жените с нисък HDL според МетСин**

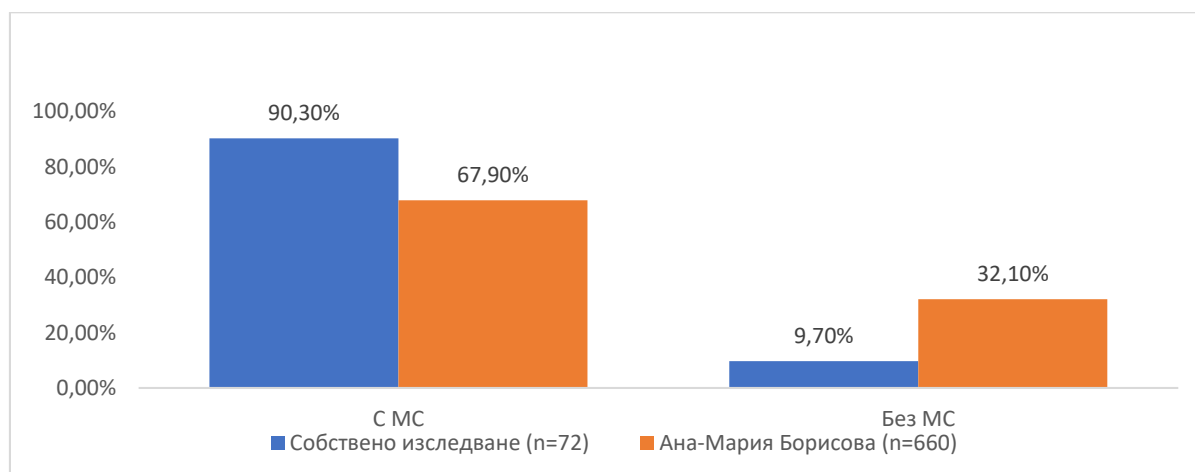
Табл. 14 представя сравнителен анализ на хипертриглицеридемията, като се установява разлика между двете проучвания. Относителният дял на лицата с триглицериди > 1.7mmol/l в общата група е значително по-висок в собственото изследване (68.6 % към 33.7 %; p<0.01). От друга страна в изследването на Борисова и съавтори (262) преобладават мъжете с хипертриглицеридемия (64.9 % към 43.1 %;

$p < 0.05$ ), докато в собственото изследване жените имат по-голям относителен дял (56.9 % към 35.1 %;  $p < 0.05$ ).

**Табл. 14. Сравнителен анализ на хипертриглицеридемия**

Триглицериди > 1.7mmol/l	Собствено изследване (n=105)	Ана-Мария Борисова (n=1967)	P value
Общо	72/105 (68.6 %)	663/1967 (33.7 %)	< 0.01
Дял мъже сред лицата с хипертриглицеридемия	31/72 (43.1 %)	430/663 (64.9 %)	< 0.05
Дял жени сред лицата с хипертриглицеридемия	41/72 (56.9 %)	233/663 (35.1 %)	< 0.05

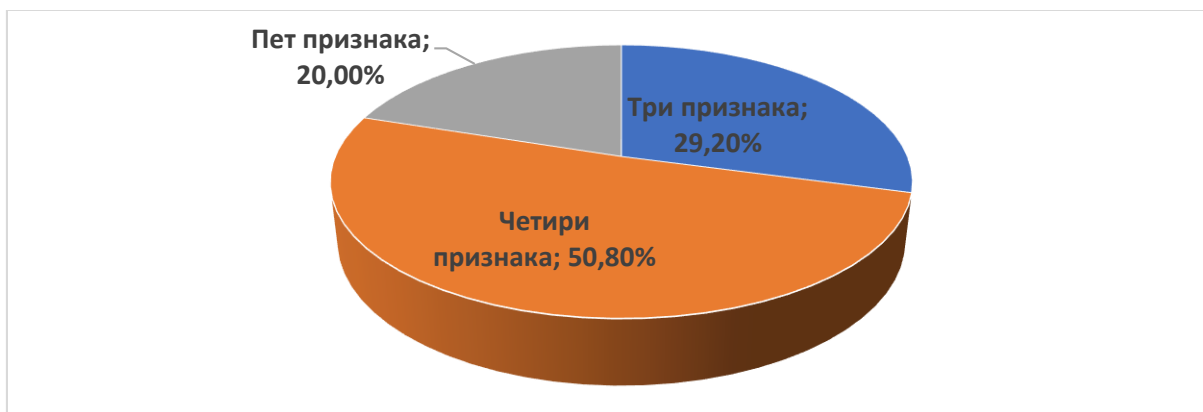
От таблица 14 се вижда, че полът играе роля върху нивото на триглицеридите. При жените честотата на хипертриглицеридемията е значимо по-висока при наличието на НИ спрямо общото население (56.9% срещу 35.1%  $p < 0.05$ ). Обратно, при мъжете хипертриглицеридемията е значимо по-честа в общата популация в сравнение с мъжете в нашата извадка (64.9% спрямо 43.1%;  $p < 0.05$ ).



**Фиг. 16. Сравнителен анализ на относителният дял на лицата с хипертриглицеридемия при пациентите с и без МС**

От резултатите на фиг. 16 се вижда, че има съществена разлика в относителния дял на лицата с хипертриглицеридемия както в групата без МетСин ( $p < 0.01$ ), така и в групата на тези с МетСин ( $p < 0.05$ ) между двете изследвания. В групата на лицата с МетСин преобладава относителният дял на пациентите в собственото изследване, докато при тези без МетСин относителният дял на лицата от проучването на Борисова и сътр.

На фиг. 17 е представено разпределението на пациентите с НИ според броя признаци на МетСин и хипертриглицеридемията. С най-висок относителен дял са лицата с три признака (50.8 %).

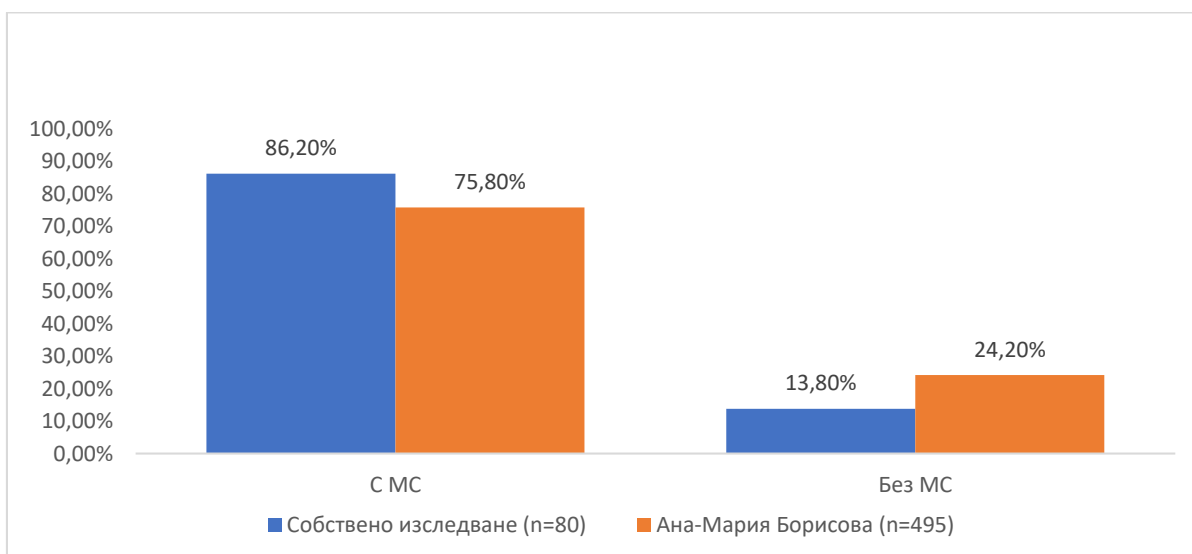


**Фиг. 17.** Разпределение на лицата с хипертриглицеридемия според броя на признаците

На табл. 15 е представен сравнителен анализ на изследваните лица според нивото на кръвната глюкоза > 5.6 mmol/l в двете проучвания. Както в собственото изследване, така и в проучването на Борисова се установява разлика в относителния дял на лицата с МетСин и кръвната глюкоза > 5.6 mmol/l (съответно 86.2 % за собственото изследване и 75.8 % за проучването на Борисова), без да има статическа значимост. Подобно, сред лицата с повишена глюкоза, но без МетСин, не се установи статистическа разлика в дяловете в собственото и в популационното изследване – табл. 15 и фиг 18.

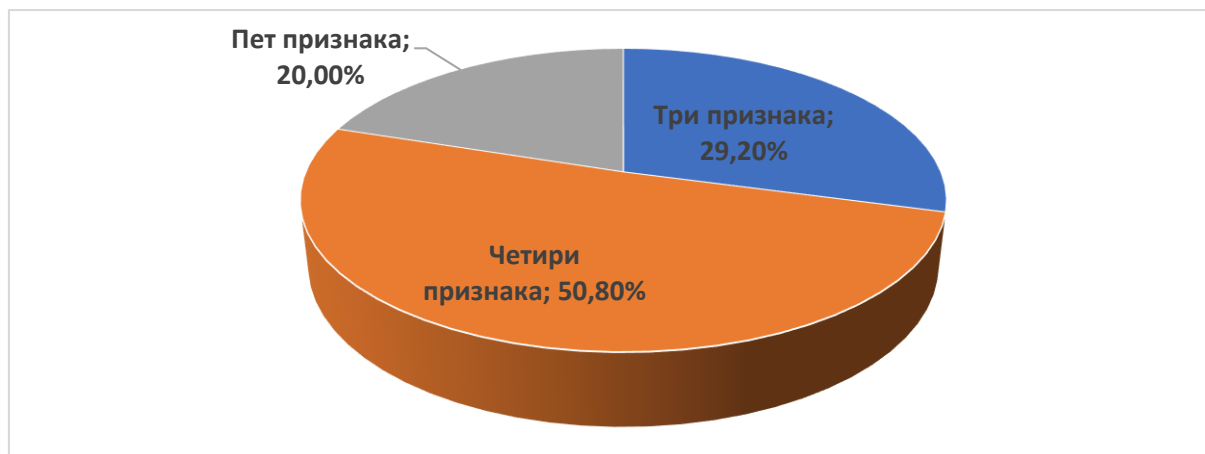
**Табл. 15.** Сравнителен анализ на изследваните лица според нивото на кръвната глюкоза > 5.6 mmol/l

Показател	Собствено изследване (n=80)	Ана-Мария Борисова (n=495)	P value
С МетСин	69/ 86.2 %	375/ 75.8 %	>0.05
Без МетСин	11/ 13.8 %	120/ 24.2 %	>0.05
P value	0.042	< 0.05	



**Фиг. 18.** Сравнителен анализ на относителният дял на лицата с кръвна глюкоза > 5.6 mmol/l при пациентите с и без МС

Според резултатите, представени на фиг. 19, над половината от лицата с кръвна глюкоза > 5.6 mmol/l и наличен МетСин, го покриват по четири признака (50.80 %).



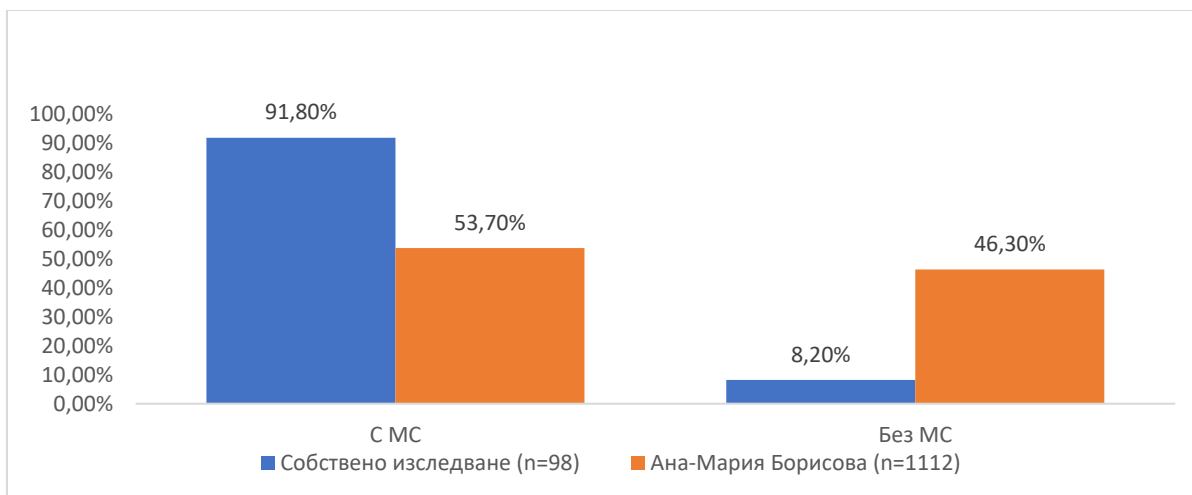
**Фиг. 19. Разпределение на лицата с кръвна глюкоза > 5.6 mmol/l и покриващи МетСин според броя на критериите за МетСин**

На табл. 16 е представен сравнителен анализ на лицата с артериална хипертония в двете проучвания. Резултатите показват, че има съществена разлика сред пациентите в собственото изследване ( $p=0.024$ ), като 91.8 % от пациентите с хипертония покриват МетСин, докато в проучването на Борисова не се установява съществена разлика, т.е. наличието на хипертония в общата популация не означава непременно наличието на разгърнат МетСин.

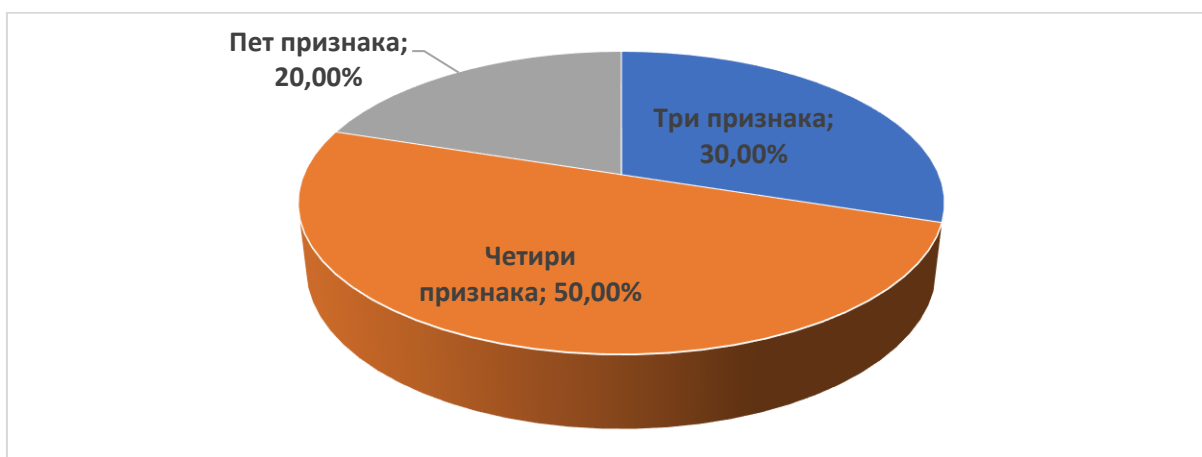
**Табл. 16. Сравнителен анализ на изследваните лица според АХ**

Показател	Собствено изследване (n=98)	Ана-Мария Борисова (n=1112)	P value
С МетСин	90/91.8 %	597/53.7 %	<0.05
Без МетСин	8/8.2 %	515/46.3 %	<0.001
P value	0.024	> 0.05	

Според резултатите представени на фиг. 20 има съществена разлика в относителния дял на лицата с артериалната хипертония и МетСин между двете кохорти ( $p<0.05$ ). При лицата с НИ, комбинацията от хипертония и МетСин е значимо по-честа отколкото в общата популация (91.8 % към 53.7 %;  $p<0.05$ ). Вероятността лица с НИ и хипертония да нямат МетСин е 8.2% срещу 46.3% в общото население, подчертаващо неблагоприятния метаболитен ефект на НИ (8.2 % срещу 46.3 %;  $p<0.001$ ).



**Фиг. 20. Сравнителен анализ на относителният дял на лицата с хипертония при пациентите с и без МС**



**Фиг. 21. Разпределение на лицата с хипертония според броя на признаците**

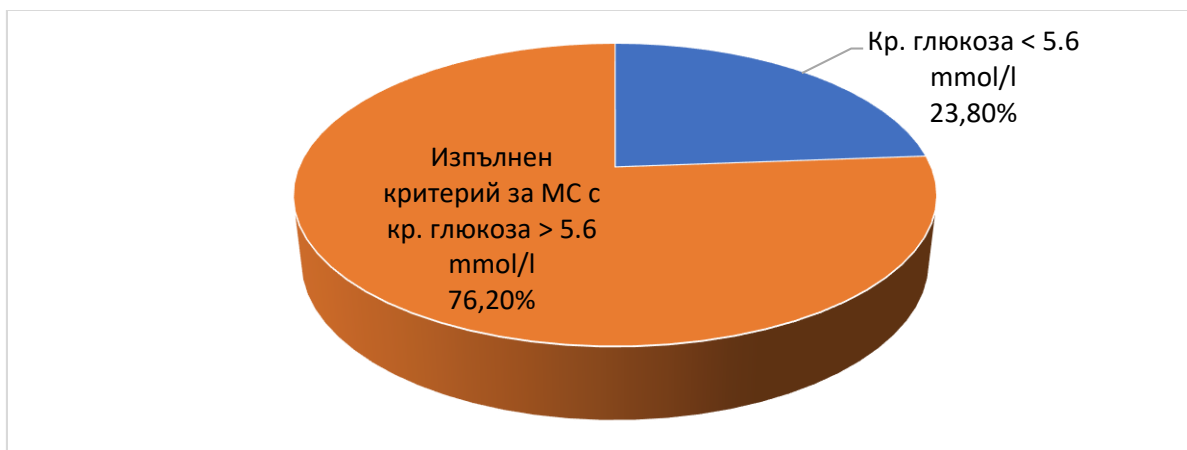
Половината от пациентите с хипертония и разгърнат МетСин в нашата извадка, го покриват по четири признака (50.0 %) (Фиг. 21).

Артериалната хипертония сред пациентите с хормонално-неактивни аденоми е най-мощният рисков фактор за отключване на МетСин и такъв се наблюдава при 91.8% от лицата с НИ и хипертония. Повишените триглицериди и ниските нива на HDL-холестерола допринасят за развитие и на въглехидратните нарушения. Нашите резултати подчертават и ролята на дислипидемията при надбъбречните хормонално-неактивни аденоми с МетСин. При нас женският пол и артериалната хипертония са рискови фактори с голяма тежест.

#### **4.4. Резултати от изследванията за въглехидратните нарушения и инсулиновата резистентност при пациентите с надбъбречни несекретиращи аденоми.**

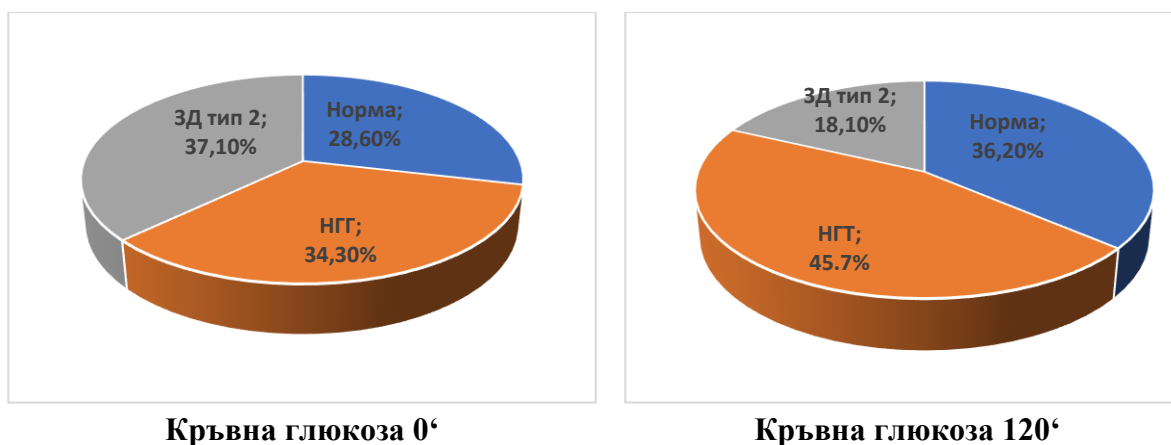
При използване на хармонизираните критерии за поставяне на диагноза МетСин, с ниво на кръвна глюкоза над 5.6 mmol/l, се установи, че 76.2 % от изследваните лица с НИ покриват този критерий (Фиг. 22).





**Фиг.22. Разпределение на пациентите според гликемичните нарушения (при стойност над 5.6 mmol/l )**

На фиг. 23 е представено разпределението на пациентите с хормонално неактивни аденоми според критериите за диагноза на различните степени на глюкозен толеранс по СЗО, 2006 г.



**Фиг. 23. А. Разпределение на пациентите с хормонално неактивни аденоми според кръвната глюкоза на гладно. Б. Разпределение на пациентите с НИ според кръвната глюкоза на 120 минута от ОГТТ**

От изследваните 105 пациента с НИ 28.60% имат нормални стойности на кръвната глюкоза на гладно (по-ниска от 6.1 mmol/l). С плазмена глюкоза на гладно  $\geq 7,0$  mmol/l при спазен интервал поне 8 часа от последния прием на храна, са 37.1% от лицата с НИ. Те формират групата на новооткрит захарен диабет по първа патологична точка (0 минута). Нарушена гликемия на гладно (НГГ) – плазмена глюкоза на гладно по-висока или равна 6,1 mmol/l до 6,9 mmol/l вкл. се регистрира при 34.3 % от лицата с НИ. Данните са представени на фиг 23 А.

При всички 105 пациента е проведен ОГТТ с цел търсене на НГТ и при нормална кр.захар, както и установяването на съчетанието на двете предиабетни състояние (НГТ и НГТ) и тип 2 захарен диабет по втора патологична точка (120 мин >11.1mmol/l). Разпределението на пациентите е представено на фигура 23 Б.

С нормален глюкозен толеранс и глюкоза на 120 минута < 7.8 mmol/l са (36.2%). С глюкоза на 120 минута  $\geq$  11.1 mmol/l, класифицирани като захарен диабет са (18.1%). Относителният дял на пациенти с гликемични нарушения на 120 мин е 63.8%, без гликемични нарушения 36.2 % .

48 от 105-те пациента (45.70%) имат глюкоза на 120 минута кръвна глюкоза  $\geq$  7.8 и < 11.1 mmol/l. При 31 от тези 48 (64.5 %) съответната кръвна глюкоза на гладно попада в интервала  $\geq$  6.1 и < 6.9 mmol/l. Те формират групата на преддиабет с наличие на две гликемични нарушения (НГГ+НГТ). 35.4 % (17/48) имат нормална кръвна глюкоза на нулева минута (под 6.1 mmol/l).

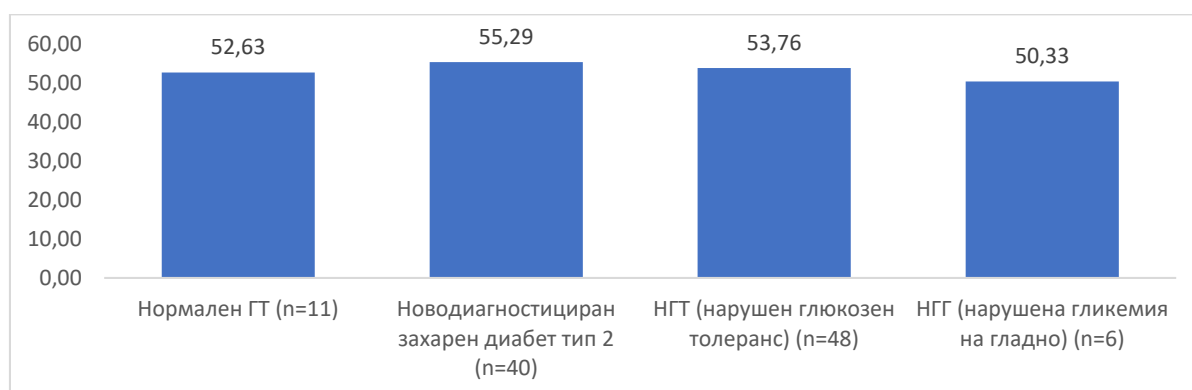
При използването само на една патологична точка може да се допусне понижаване на реалната честота на нарушения свързани с глюкозния метаболизъм.

При използване на критериите за 0' и 120' се оформиха следните категории пациенти с НИ според глюкозния им толеранс (табл. 17):

**Табл. 17. Разпределение на пациентите с НИ според глюкозния им толеранс при използване на двете точки от ОГТТ (0' и 120').**

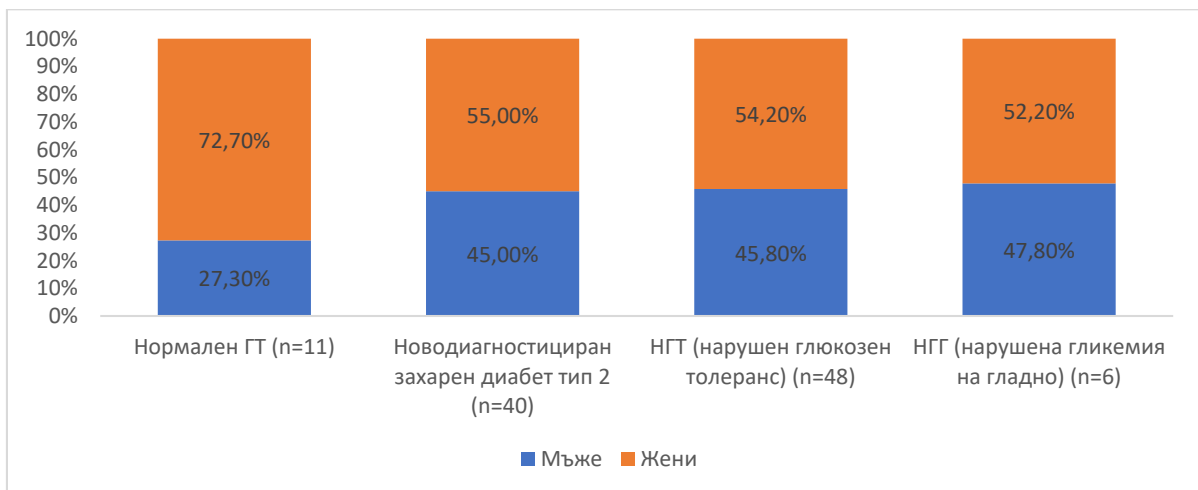
Категория	Кр.глюкоза на 0'	Кр.глюкоза на 120'	Брой пациенти/ %
Нормален глюкозен толеранс	< 6.1 mmol/l	<7.8 mmol/l	11/ 10,5%
НГГ	$\geq$ 6.1 и $\leq$ 6.9 mmol/l	< 7.8 mmol/l	6/5,7%
НГТ	<7.0 mmol/l	$\geq$ 7.8 и <11.1 mmol/l	48 /45.7%
НГГ+НГТ	$\geq$ 6.1 и $\leq$ 6.9 mmol/l	$\geq$ 7.8 и <11.1 mmol/l	31/48 /(64.5%)
Захарен диабет	$\geq$ 7.0 mmol/l	$\geq$ 11.1 mmol/l	40/38,1%

Фиг. 24 представя средната възраст на пациентите според въглехидратните им нарушения. Въпреки, че не достига статистическа значимост, се установява по-висока средна възраст на пациентите с новодиагностициран ЗД (55,29 години) и с НГТ (53,76 години) в сравнение с останалите две групи (Фиг. 24).



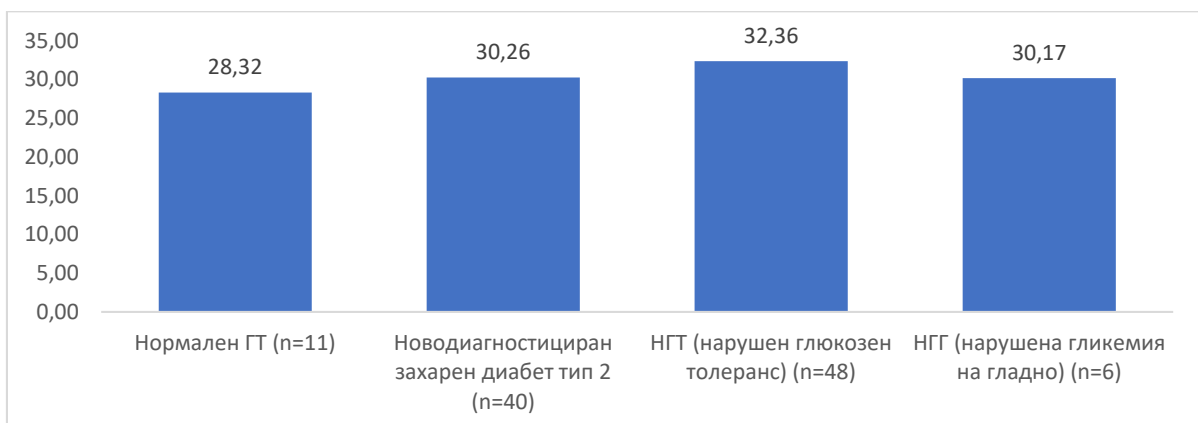
**Фиг. 24. Разпределение на пациентите с хормонално неактивни аденоми според въглехидратните нарушения и средната възраст**

Резултатите от анализа на въглехидратните нарушения според пола показват, че няма съществена разлика между мъжете и жените (Фиг. 25). Нормален глюкозен толеранс имат 11 пациента от изследваните – 72.7% , от които жени с НИ и 27.3% мъже с НИ. При пациентите с новооткрит захарен диабет 55.00% са жените и 45.00% при мъжете. При групата с НГТ също превалира женския пол 54.20% към 45.80% за мъжкия пол. Сред лицата с НГГ 52.20% са жени, 47.80% са мъже. Не се установи статистически значима разлика в групите на въглехидратните нарушения по отношение на пола. При пациентите с нормален глюкозен толеранс превалира женския пол, броя пациенти в групата е малък.

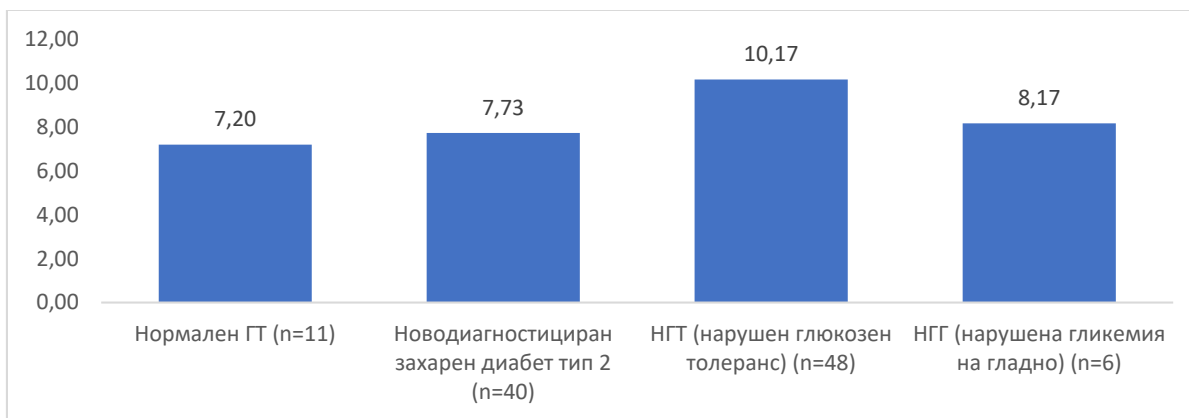


**Фиг. 25. Разпределение на пациентите с хормонално неактивни аденоми според въглехидратните нарушения и пола**

Всички пациенти с въглехидратни нарушения имат повишени стойности на ИТМ  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ . На фиг. 26 е показано разпределението на пациенти с НИ според въглехидратните нарушения и средната стойност на ИТМ в съответната група. Прави впечатление, че лицата с нормален глюкозен толеранс и НИ имат граничен ИТМ между този обуславящ наднормено тегло и затлъстяване. В групата с НГТ средният ИТМ е най-висок –  $32.36 \text{ kg/m}^2$ , а в групата с НГГ средният ИТМ е  $30.17 \text{ kg/m}^2$ .

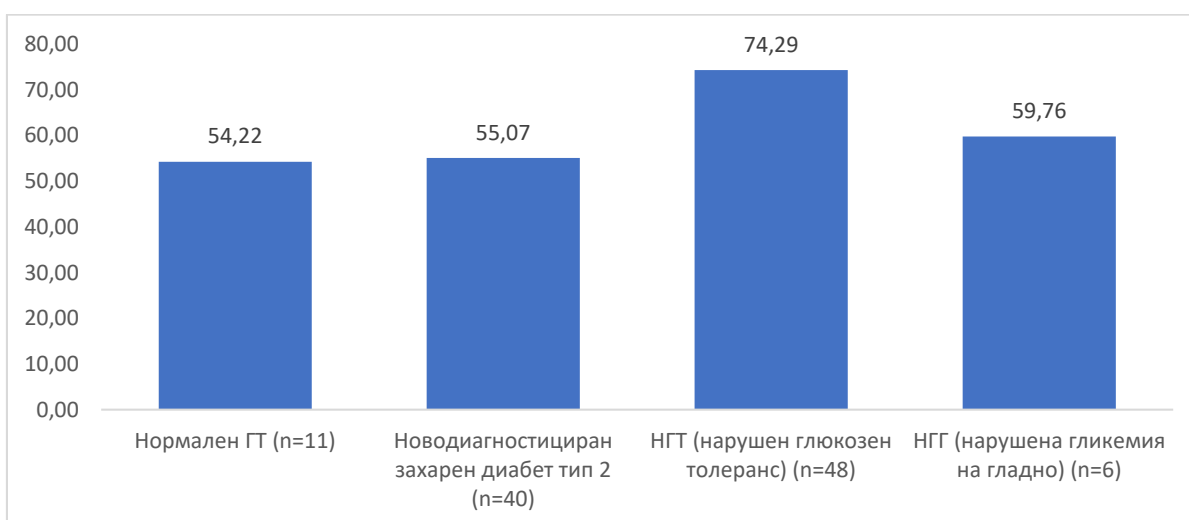


**Фиг. 26. ИТМ при различните групи пациенти с хормонално неактивни аденоми според въглехидратните им нарушения**



**Фиг. 27. Нива на изходен инсулин (на 0 мин. от ОГТТ) при различните групи пациенти с хормонално неактивни аденоми според въглехидратните им нарушения**

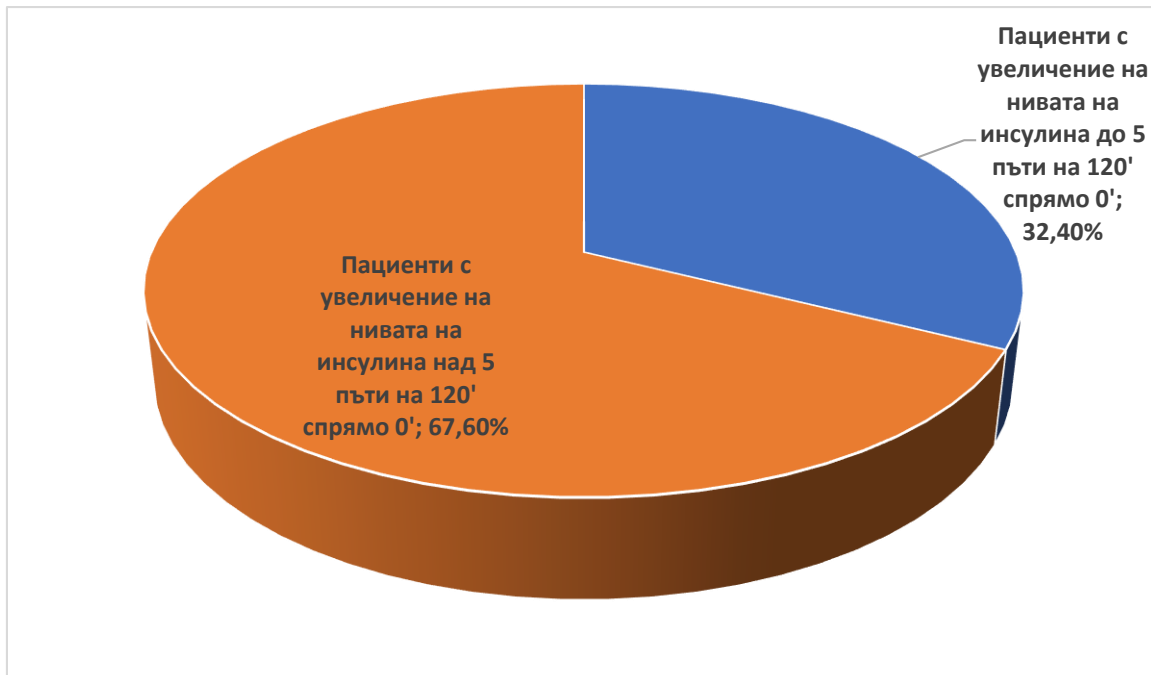
На фиг. 27 е представен сравнителен анализ на средните стойности на инсулина на 0 мин от ОГТТ при пациентите с НИ и въглехидратни нарушения, както и тези в норма. Резултатите показват, че няма съществена разлика в нивата на инсулина между пациентите с нормален ГТ и тези с новодиагностициран ЗД ( $p > 0.05$ ). Повишаване на стойностите на инсулина се наблюдава при пациентите с НГТ в сравнение с тези с нормален ГТ, като разликата е статистически достоверна (съответно 10.17 IU към 7.20 IU  $p < 0.01$ ). Съществена разлика в стойностите на инсулина не се наблюдава при сравнителния анализ на пациентите с нормален ГТ и тези с НГГ, като стойностите при втората група пациенти са значимо по-високи (7.20 IU към 8.17 IU,  $p > 0.05$ ). Разлика в стойностите на инсулина няма и по отношение на пациентите с новодиагностициран захарен диабет тип 2 и тези с НГГ, с достигане на статистическа значимост (7.73 към 8.17 IU  $p > 0.05$ ). Значима разлика се установява по отношение на групата на пациентите с НГТ и тези с НГГ (съответно 10.17 към 8.17 IU,  $p < 0.05$ )



**Фиг. 28. Разпределение на пациентите с хормонално неактивни аденоми според въглехидратните нарушения и инсулин на 120 мин от ОГТТ**

От представените данни на фиг. 28 се вижда, че няма съществена разлика в нивата на инсулина на 120' между групите на пациентите с нормален ГТ, НГТ и НГГ. От друга страна се установява значима разлика в стойностите на инсулина при пациентите с новодиагностициран диабет тип 2, които са значително по ниски от тези с НГТ ( $p < 0.05$ ).

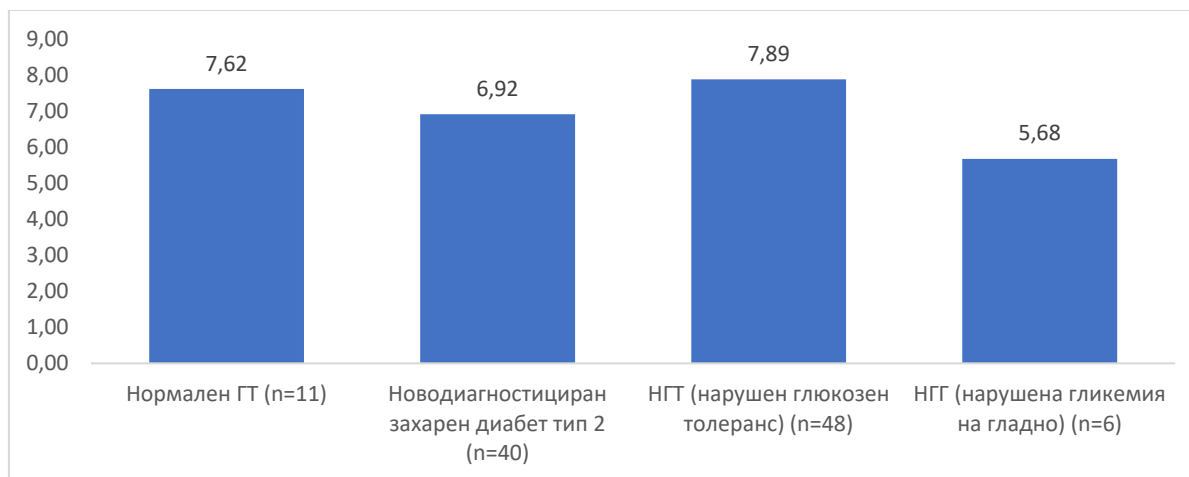
Средното увеличение на инсулина на 120' спрямо 0' при пациентите с хормонално неактивни аденоми е  $7.32 \pm 4.04$  пъти, като минималното увеличение е 1.88 пъти, а максималното 28.5 пъти. Над 2/3 (67.6 %) от пациентите имат над 5 пъти по-голямо увеличение на нивата на инсулина в рамките на 2 часа' (Фиг.29).



**Фиг. 29. Разпределение на пациентите спрямо нива инсулин на 0 мин и покачването и над 5 пъти на 120 мин**

Възможно е някои от ефектите на хиперинсулинемията (на 120 мин, при 5-кратно увеличение) да променят размера на аденома, дори да не е единствен причиняващ фактор, инсулиновата резистентност изглежда един от важните елементи в комплекса от взаимодействащи си нарушения, които предизвикват развитието и прогресията на аденоми. Хроничната хиперинсулинемия е фактор за начало или прогресия на аденоми при пациенти с диабет и се дължи най-вече на митогенния ефект на инсулина. Хиперинсулинемията би могла да предизвика различни промени, като такива в системата на IGF (инсулиноподобен растежен фактор 1), които могат да провокират клетъчна пролиферация и устойчивост на апоптоза. Факторите, повишаващи клетъчната устойчивост, могат независимо да модифицират и двете – риска от адном и инсулиновата резистентност, включително субклинично възпаление и обезитет. (110). В бъдещи проспективни проучвания би било интересно да се разгърне ролята на инсулина на 120 минута в корелация с IGF-1 и субклиничното възпаление.

Разликата в нивата на инсулина на 0' и 120' в изследваните групи е представена на фиг. 30, като не се установява съществена разлика между разглежданите групи.



**Фиг. 30. Разпределение на пациентите с хормонално неактивни аденоми според въглехидратните нарушения и разликата в нивата на инсулина между 0' и 120' (в пъти)**

На табл. 18 е представен корелационен анализ между антропометричните и въглехидратни показатели и размера на тумора при пациентите с хормонално неактивни аденоми. Резултатите показват, че размерът на тумора не корелира с въглехидратните показатели, нито с инсулиновата резистентност. Обиколката на талията корелира слабо правопрпорционално с нивата на кръвната глюкоза на 0', инсулина на 0', както и с НОМА-IR. Между обиколката на талията и нивото на инсулина на 120' се установи правопрпорционална умерена зависимост.

**Табл. 18. Корелационен анализ между антропометричните и въглехидратни показатели и размера на тумора при пациентите с хормонално неактивни аденоми**

	Размер на аденома	Талия	ИТМ	НОМА-IR
Кръвна глюкоза 0'	r=0.125 P=0.204	r=0.065 P=0.508	r=0.090 P=0.359	<b>r=0.235</b> <b>P=0.016</b>
Кръвна глюкоза 120'	r=0.034 P=0.728	<b>r=0.192</b> <b>P=0.05</b>	r=0.137 P=0.163	<b>r=0.312</b> <b>P=0.001</b>
Инсулин 0'	r=0.062 P=0.532	<b>r=0.289</b> <b>P=0.003</b>	<b>r=0.333</b> <b>P=0.001</b>	<b>r=0.948</b> <b>P&lt;0.001</b>
Инсулин 120'	r=0.112 P=0.255	<b>r=0.316</b> <b>P=0.001</b>	<b>r=0.423</b> <b>P&lt;0.001</b>	<b>r=0.769</b> <b>P&lt;0.001</b>
НОМА-IR	r=0.027 P=0.782	<b>r=0.279</b> <b>P=0.004</b>	<b>r=0.322</b> <b>P=0.001</b>	-
Инсулинова резистентност - QUICKI	r=0.072 P=0.467	<b>r=-0.243</b> <b>P=0.012</b>	<b>r=0.255</b> <b>P=0.009</b>	<b>r=0.764</b> <b>P&lt;0.001</b>

ИТМ корелира правопрпорционално умерено с нивата на инсулина на 0' и 120', както и с НОМА-IR, а с инсулиновата резистентност се наблюдава обратнопрпорционална слаба зависимост (p=0.001).

НОМА-IR корелира с всички въглехидратни показатели, като само с нивата на кръвната глюкоза на 0<sup>‘</sup> се установява правопрпорционална слаба зависимост, а с глюкозата на 120<sup>‘</sup> зависимостта е правопрпорционална умерена. С инсулина на 0<sup>‘</sup> и 120<sup>‘</sup> се установява правопрпорционална силна зависимост.

**Табл. 19. Корелационен анализ между антропометричните и въглехидратни показатели и размера на тумора при пациентите с хормонално неактивни аденоми и новодиагностициран захарен диабет тип 2**

	Размер на аденома	Талия	ИТМ	НОМА-IR
Кръвна глюкоза 0 <sup>‘</sup>	r=-0.026 P=0.877	r=-0.015 P=0.930	r=0.053 P=0.750	r=0.255 P=0.118
Кръвна глюкоза 120 <sup>‘</sup>	r=-0.038 P=0.818	r=0.216 P=0.187	r=0.162 P=0.325	<b>r=0.315</b> <b>P=0.05</b>
Инсулин 0 <sup>‘</sup>	r=-0.120 P=0.465	r=0.174 P=0.290	r=0.243 P=0.136	<b>r=0.983</b> <b>P&lt;0.001</b>
Инсулин 120 <sup>‘</sup>	r=-0.075 P=0.651	r=0.158 P=0.338	<b>r=0.307</b> <b>P=0.05</b>	<b>r=0.813</b> <b>P&lt;0.001</b>
НОМА-IR	r=-0.132 P=0.422	r=0.163 P=0.320	r=0.235 P=0.150	-
Инсулинова резистентност - QUICKI	r=0.105 P=0.523	r=0.014 P=0.932	r=-0.053 P=0.747	<b>r=0.733</b> <b>P&lt;0.001</b>

На табл. 19 е представен корелационен анализ между антропометричните и въглехидратни показатели и размера на тумора при пациентите с хормонално неактивни аденоми и новодиагностициран захарен диабет тип 2. Резултатите от анализа показват, че размера на аденома и обиколката на талията при тази група пациенти не корелират с разглежданите въглехидратни показатели.

ИТМ корелира правопрпорционално само с нивата на инсулина на 120 минута.

НОМА-IR корелира правопрпорционално умерено с нивата на кръвната глюкоза на 120<sup>‘</sup>, а с нивата на инсулина на 0<sup>‘</sup> и 120<sup>‘</sup> се установява правопрпорционална силна зависимост.

На табл. 20 е представен корелационният анализ между антропометричните и въглехидратни показатели и размера на тумора при пациентите с хормонално неактивни аденоми и НГТ. Резултатите от анализа показват, че размера на аденома не корелира с разглежданите въглехидратни показатели, а обиколката на талията и ИТМ корелират обратнопрпорционално слабо с нивата на кръвната глюкоза на 0<sup>‘</sup>.

НОМА-IR корелира правопрпорционално сулно с нивата на инсулина на 0<sup>‘</sup> и 120<sup>‘</sup>, а с инсулиновата резистентност се установява обратнопрпорционална силна зависимост.

**Табл. 20. Корелационен анализ между антропометричните и въглехидратни показатели и размера на тумора при пациентите с хормонално неактивни аденоми и НГГ**

	<b>Размер на аденома</b>	<b>Талия</b>	<b>ИТМ</b>	<b>НОМА-IR</b>
Кръвна глюкоза 0‘	r=0.112 P=0.457	<b>r=-0.281</b> <b>P=0.05</b>	<b>r=-0.291</b> <b>P=0.049</b>	r=0.065 P=0.667
Кръвна глюкоза 120‘	r=-0.044 P=0.771	r=0.088 P=0.562	r=0.131 P=0.386	r=0.159 P=0.290
Инсулин 0‘	r=0.005 P=0.975	r=0.042 P=0.782	r=0.110 P=0.466	<b>r=0.983</b> <b>P&lt;0.001</b>
Инсулин 120‘	r=-0.026 P=0.863	r=0.113 P=0.455	r=0.261 P=0.080	<b>r=0.752</b> <b>P&lt;0.001</b>
НОМА-IR	r=0.005 P=0.976	r=0.015 P=0.921	r=0.097 P=0.522	-
Инсулинова резистентност - QUICKI	r=-0.076 P=0.614	r=-0.034 P=0.821	r=-0.054 P=0.721	<b>r=0.793</b> <b>P&lt;0.001</b>

На табл. 21 е представен корелационният анализ между антропометричните и въглехидратни показатели и размера на тумора при пациентите с хормонално неактивни аденоми и НГГ. Резултатите показват, че размера на аденома и обуколката на талията не корелират с разглежданите въглехидратни показатели.

ИТМ корелира умерено правопрпорционално с нивата на инсулина на 120‘.

НОМА-IR корелира правопрпорционално сулно с нивата на инсулина на 0‘ и 120‘.

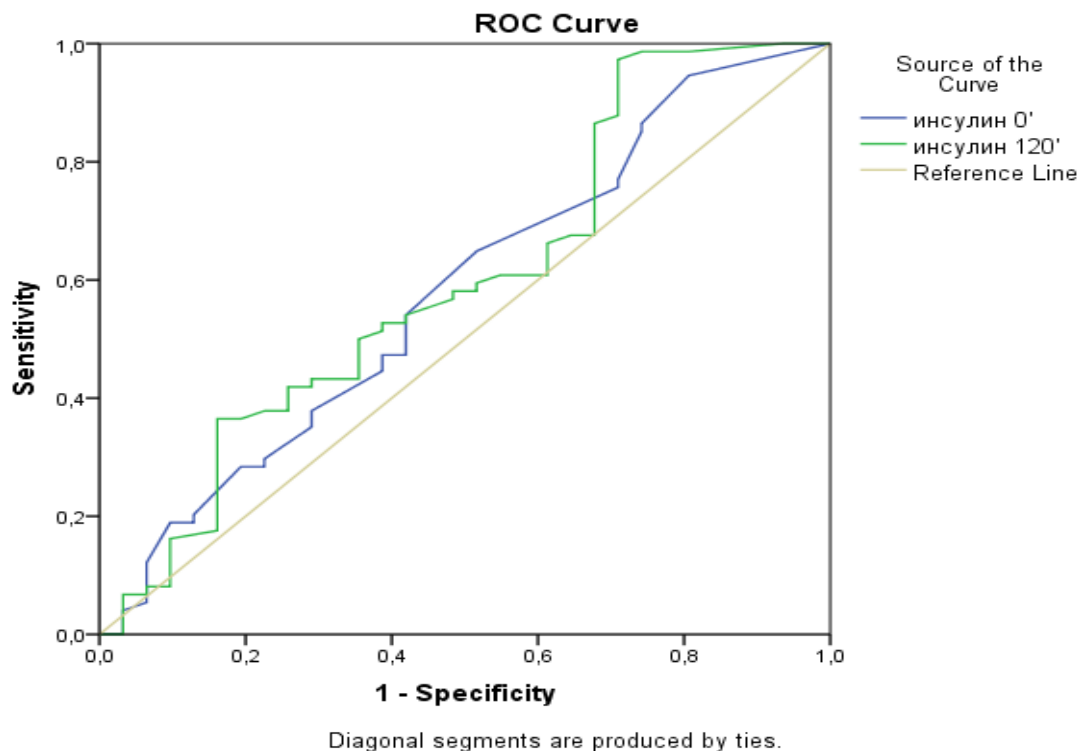
**Табл. 21. Корелационен анализ между антропометричните и въглехидратни показатели и размера на тумора при пациентите с хормонално неактивни аденоми и НГГ**

	<b>Размер на аденома</b>	<b>Талия</b>	<b>ИТМ</b>	<b>НОМА-IR</b>
Кръвна глюкоза 0‘	r=0.349 P=0.103	r=0.205 P=0.348	r=0.283 P=0.191	r=-0.036 P=0.871
Кръвна глюкоза 120‘	r=-0.319 P=0.137	r=0.234 P=0.283	r=0.019 P=0.932	r=0.221 P=0.310
Инсулин 0‘	r=0.174 P=0.426	r=0.193 P=0.378	r=0.088 P=0.690	<b>r=0.998</b> <b>P&lt;0.001</b>
Инсулин 120‘	r=0.049 P=0.823	r=0.347 P=0.105	<b>r=0.454</b> <b>P=0.030</b>	<b>r=0.770</b> <b>P&lt;0.001</b>
НОМА-IR	r=0.194 P=0.374	r=0.207 P=0.342	r=0.106 P=0.630	-
Инсулинова резистентност - QUICKI	r=-0.003 P=0.990	r=-0.284 P=0.188	r=-0.194 P=0.374	<b>r=0.863</b> <b>P&lt;0.001</b>



Резултатите показват, че размерът на аденома не корелира с въглехидратните показатели и нивата на инсулин при пациентите с хормонално неактивни аденоми, докато НОМА-IR корелира правопрпорционално силно с нивата на инсулина на 0' и 120'.

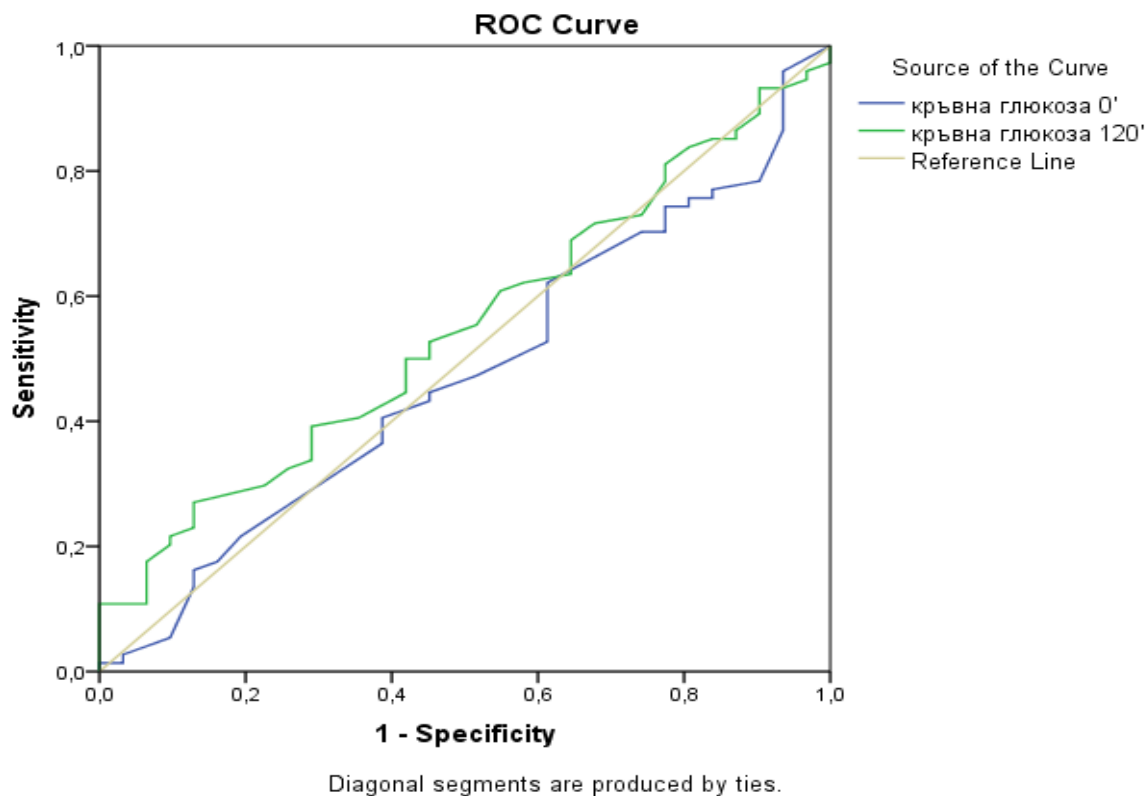
Беше извършен ROC анализ за определяне на праговата стойност на инсулина съответно на 0' и 120', над която има повишен риск от увеличаване на размера на аденома (Фиг. 31). От анализа се установи, че за инсулина на 0' праговата стойност е 6.5 (AUC=0.580 (0.457-0.703);  $p<0.05$ ), а за инсулина на 120' праговата стойност е 45.5 (AUC=0.599 (0.474-0.724);  $p<0.05$ ), при чувствителност 54.1% и специфичността е 58.1%.



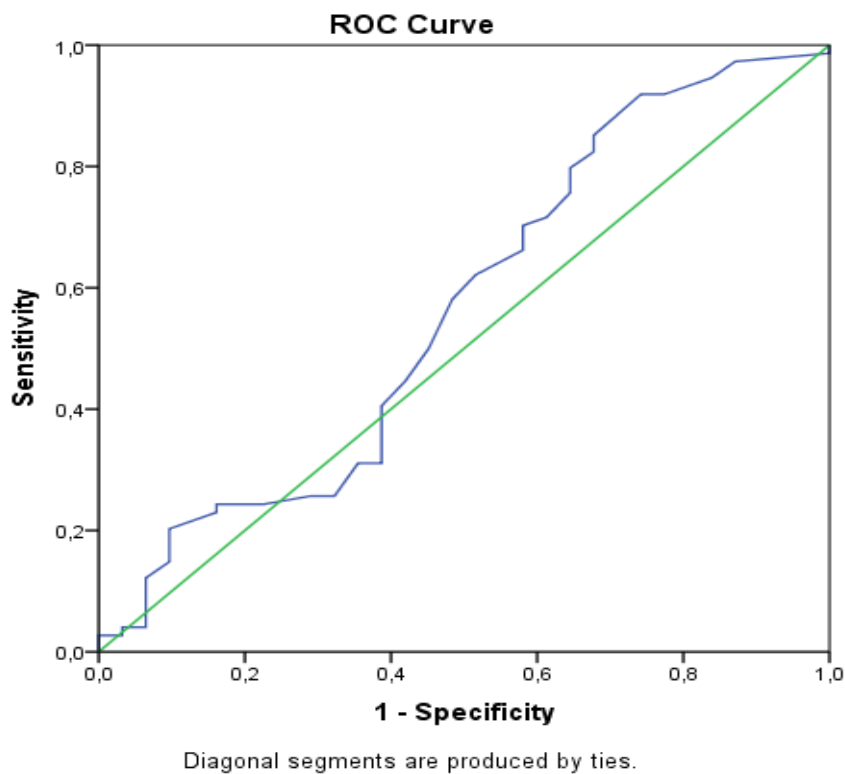
**Фиг. 31. ROC curve анализ за определяне на праговите стойности на инсулина за развитие на размера на аденома**

Беше извършен ROC анализ за определяне на праговата стойност на кръвната глюкоза на 0' и 120', над която има повишен риск от увеличаване на размера на аденома (Фиг. 32). Установи се, че за кръвна глюкоза на 0' праговата стойност е 6.35 (AUC=0.476 (0.357-0.595);  $p<0.05$ ), а за кръвна глюкоза на 120' праговата стойност е 8.25 (AUC=0.547 (0.431-0.662);  $p<0.05$ ). Чувствителността е 52.7 %, а специфичността е 54.8 %.

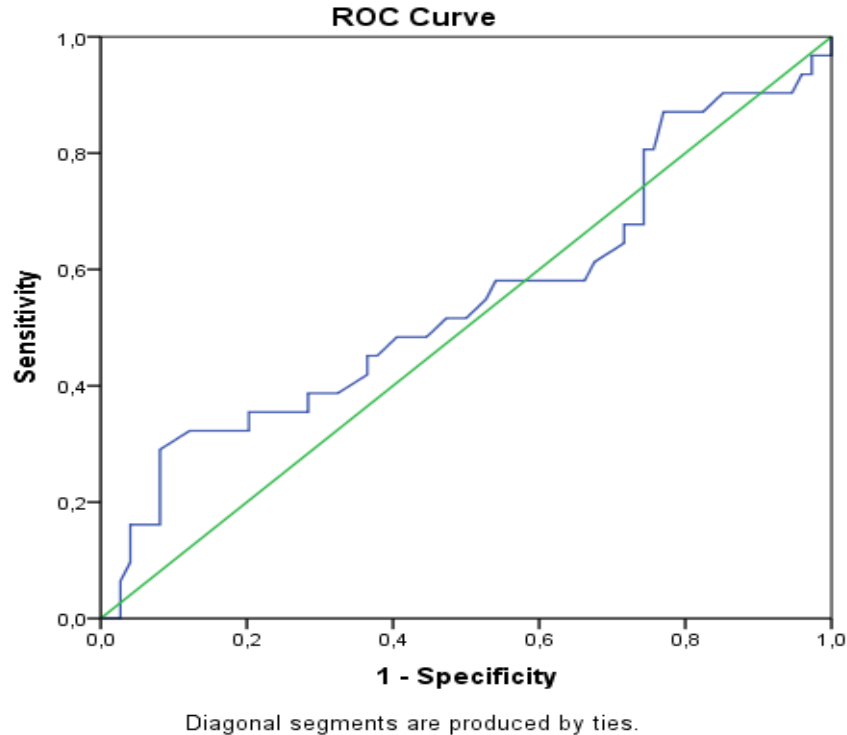
Беше извършен ROC анализ за определяне на праговата стойност на НОМА-индекса, над която има повишен риск от увеличаване на размера на аденома (Фиг. 33). Резултатите показаха, че при НОМА-IR праговата стойност е 1.85 (AUC=0.564 (0.436-0.692);  $p<0.05$ ), при чувствителност 50.0 % и специфичност 54.8 %.



**Фиг. 32. ROC curve анализ за определяне на праговите стойности на кръвната глюкоза за развитие на размера на аденома**



**Фиг. 33. ROC curve анализ за определяне на праговите стойности на HOMA index за развитие на размера на аденома**



**Фиг. 34. ROC curve анализ за определяне на праговите стойности на QUICKI за развитие на размера на аденома**

Беше извършен ROC curve анализ за определяне на праговата стойност на QUICKI, над която има повишен риск от увеличаване на размера на аденома (Фиг. 34). От резултатите се установи, че при QUICKI праговата стойност е 0.348 (AUC=0.547 (0.418-0.677);  $p < 0.05$ ). Чувствителността е 51.6 %, а специфичността е 52.7 %.

**Табл. 22. Сравнителен анализ на разпространението на захарния диабет в общата популация в Р. България и сред пациентите с хормонално-неактивен аденом**

Показател	Общо население (Борисова и съвт., 2012)	Собствено проучване (лица с НИ, 2021)	P value
Нормален глюкозен толеранс	1763/ 86.7 %	11/ 10.5 %	< 0.001
Новодиагностициран диабет	50/ 2.5 %	40/38.1 %	< 0.001
Нарушен глюкозен толеранс	32/ 1.6 %	48/45.7 %	< 0.001
Нарушена гликемия на гладно	43/ 2.1 %	6/5.7%	< 0.05

Установи се статистически значима разлика между резултатите от популационното проучване на Борисова и сътр. (2012) и тези от настоящото изследване

сред пациенти с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми. При лицата с НИ всички въглехидратни нарушения са значимо по-чести спрямо общото население.

Проучванията върху разпространението на въглехидратните нарушения са от важно значение с оглед ранното откриване и забавяне на еволюцията на предиабет в диабет. Данните от проучването на българското население казват честота на разпространението на захарния диабет в България 9,6% (известен и новодиагностициран по време на проучването). По отношение на ниво на глюкоза над 5.6 mmol/l като диагностичен критерий за МетСин, Борисова и съавт. установяват, че лицата с МетСин имат глюкоза на гладно над 5.6 mmol/l в 53,4% при наличието на МетСин и съответно 9.5% при отсъствието на МетСин,  $p < 0,001$ . В нашето проучване честотата на новоткрития ЗД при лица с НИ е 37.10%, значимо по-висока в сравнения с общата популация ( $p < 0.001$ ). За сравнение могат да се посочат данните за националното разпространение на диабета и в други източно-европейски страни – 6,65% за Словакия и 10,57% за Полша (103), както и данните на Италия – 4,8% и за Германия - 8,9% (112). Изследване на въглехидратните нарушения според стойността на кръвна глюкоза на нулева минута не е достатъчна за категоризиране на въглехидратното нарушение, тъй като пропуска лицата с нарушен глюкозен толеранс, както и тези с нива на глюкоза над 11.1 на 120'. При провеждане изследване на кръвната глюкоза на 120 минута наред с установяване на лицата с НГТ, се променя и дялът на захарния диабет поради преразпределение на пациентите. В допълнение, от лицата с НИ 34.3% имат гликемия на 0' между 6.1 и 6.9 mmol/l. Този дял на пациентите с НГТ е надценен, тъй като изследването на глюкоза след ОГТТ определя част от тези пациенти като диабетици, и част като такива с НГТ, като последните са със съчетано предиабетно състояние (НГТ+НГТ). Уместно е провеждането на ОГТТ при всички пациенти с надбъбречни хормонално-неактивни аденоми.

В България честотата на тип 2 ЗД е по-висока при мъже в сравнение с жени – 56.4% спрямо 46.3 % (Борисова 2006-2011) година. (3) Нашите резултати не показваха разлика в честотата на диабета при двава пола.

Нарастването на населението в световен мащаб и относителния дял на възрастното население повишава и разпространението на социално-значимите заболявания, вкл. и въглехидратните нарушения. (57)

Данните от настоящето проучване сред лица с хормонално- неактивни аденоми на надбъбречни жлези показва честота на НГТ 47.5% и НГГ 5.7% В сравнение с общата българска популация (НГТ-1.6% и НГГ 2.1%), лицата с НИ показват значимо по-често предиабет ( $p < 0.001$ ). По данни на диабетния атлас в Европа предиабетът засяга ((IDF Diabetes Atlas, 2017) 7,3% от възрастното население през 2017 г., като до 2045 г. се очаква разпространението да нарасне до 8,3%. Очакванията са около 30% от тях да прогресират до диабет (100, 212). Ето защо ранното откриване на лицата с предиабет трябва да е стратегия при популацията на пациенти с надбъбречни хормонално неактивни аденоми. Това ще позволи ранна диагноза, проследяване на рисковите фактори и лечение. Някои проучвания показват потенциална връзка между надбъбречен хормонално-неактивен аденом и предиабетни състояния и сходни резултати с нашето проучване (3, 24, 195, 156). Androulakis et al. показват, че индивидите с хормонално-неактивен аденом имат по-висока честота на инсулинова резистентност и предиабетни състояния в сравнение със

здрави контроли без надбъбречни тумори (24). Надбъбречните хормонално-неактивни аденоми са свързани с по-голямо разпространение на нарушен глюкозен толеранс и тип 2 ЗД в многобройни проучвания (25, 220, 61, 62). В скорошно ретроспективно проучване на 242 пациенти с надбъбречните хормонално-неактивни аденоми, проследени за 7 години, рискът от развитие на диабет в групата с аденомите е значително по-висок в сравнение с риск от откриване на диабет при контролите без надбъбречни лезии (абсолютен риск от диабет с AI = 15,6%) (25).

В нашето изследване всички пациенти с въглехидратни нарушения имат завишен ИТМ. Сходни проучвания показват, че значително повече пациенти с НИ имат наднормено тегло или затлъстяване спрямо съответните по възраст контроли. Подобно на нашите резултати, се докладва и преобладаване на женския пол сред лицата с НИ във всички възрасти, което авторите интерпретират с възможно по-голям брой образни изследвания проведени при жените, отколкото на мъжете. (25, 30). В нашата извадка, не се установи статистическа значимост между мъже и жени в групите на въглехидратни отклонения. Въпреки това се отчете леко преобладаване в процентно отношение на жените спрямо мъжете.

От проведения ОГТТ с инсулин на 0 мин и 120 мин в нашето изследване 67.6 % имат поне 5-кратно увеличение на инсулина на 120 минута. Към момента в световен мащаб няма подробни данни за стойностите на инсулина в хода на ОГТТ при хормонално-неактивните аденоми. Повишеното митогенно действие на инсулина в условия на хиперинсулинемия се дължи на намаление на метаболитната компонента, с последващо нарушение на ефекта и съответно повишена митогенна активност на ниво инсулинов рецептор и пострецепторни каскади. Хиперинсулинемията (с акцент на 120 мин. би следвало да бъдат обект на клинично търсене и ранно откриване с цел превенция на цялата гама от нарушения, с които са свързани, едно от които е повишеният риск от малигна трансформация на определен тип клетки нарастване размера на аденома.

Midorikawa et al. (154) демонстрира подобрене на глюкозния толеранс и инсулиновата резистентност след адреналектомия при пациенти с надбъбречни хормонално- неактивни аденоми, което предполага, че нивата на инсулина и на нулева, и 120 минута могат да бъдат свързани с размера на аденома и част от неговото патогенетично развитие. За разлика, нашият корелационен анализ не показва значима връзка на размера на аденома с нивата на кръвна глюкоза, нито с инсулина. Подобна липса на зависимост докладва и Lazurova et al. (126).

Основната стойност на проведеното проучване е забележително по-голямото разпространение на въглехидратни нарушения сред пациенти с нефункциониращи надбъбречни аденоми, отколкото при общата популация. Според настоящите данни случайното откриване на надбъбречен тумор трябва да насърчи клиницистите да диагностицират по-рано и да лекуват възможни аномалии в хомеостазата на глюкозата.

Надбъбречните хормонално-неактивни аденоми могат да се окажат обществено значим здравен проблем дори и само заради дела на въглехидратните отклонения. Важна е ранната диагностика не само с еднократна стойност на кръвна глюкоза на гладно, но и провеждане на ОГТТ с изследване на кръвна глюкоза и инсулин на 0 и 120 минута. Само по този начин ще има пълна картина на въглехидратната обмяна и ще може правилно да се интерпретират, проследяват и лекуват болните. Увеличаването на изследванията за

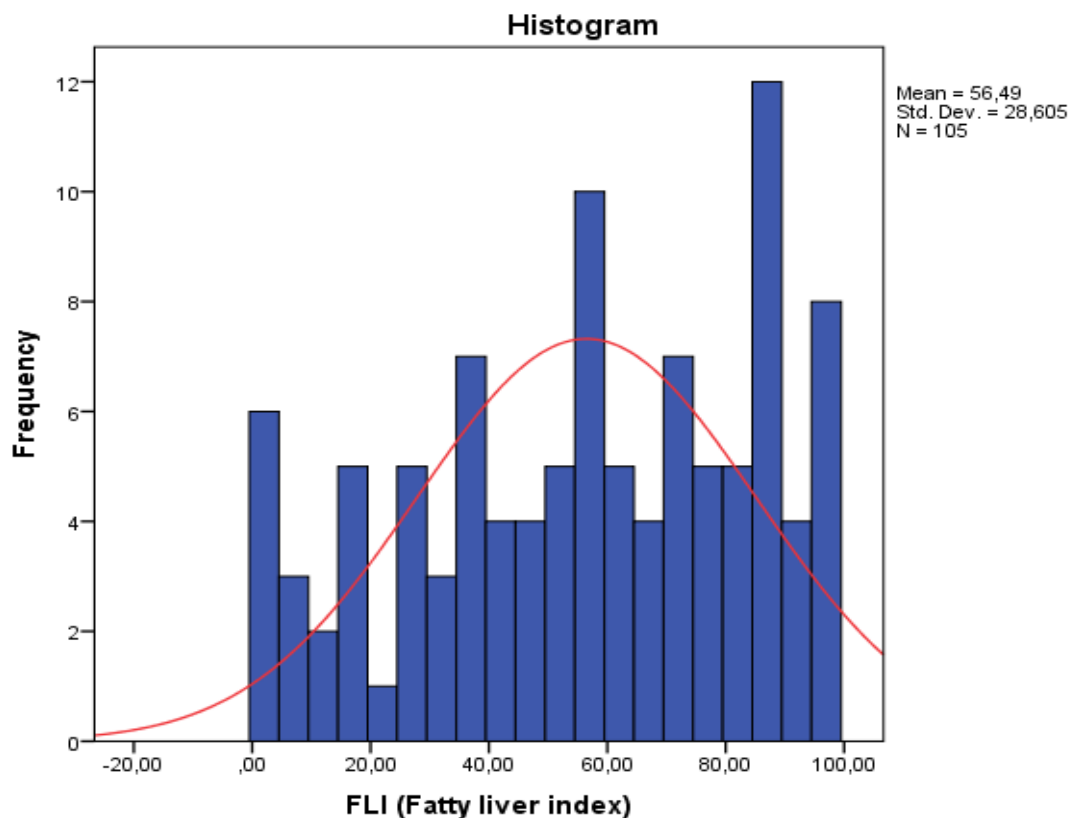
въгледратната обмяна би имало позитивен ефект с оглед търсене на скрита заболяемост и навременно профилактиране на усложненията свързани с нея. (128)

#### 4.5. Резултати от изследвания на мастен чернодробен индекс (FLI), чернодробните ензими при пациенти с НИ и връзката им с размера на аденома.

Изследването на чернодробните ензими при лицата с надбъбречни хормонално неактивни аденоми показва горно –гранични трансминази (за АСАТ 30 до 35 U/l; за АЛАТ 35 от 40 U/l) при 34 пациента (32.4 % от лицата с НИ), като не се открива съществена разлика между мъже и жени. Леко до умерено повишени (стойност за АСАТ от 25 до 30 за АЛАТ от 30 до 45) серумни нива на аспартат аминотрансфераза и аланин аминотрансфераза или и двете се откри в 28,5 % Изследването на аминотрансферазите не е достатъчен лабораторен маркер на NAFLD, и подценява разпространението ѝ. (20) В оценката на чернодробната увреда при NAFLD се включва и изследването на ГГТ, и калкулирането на индекса за омазнен черен дроб (FLI).

При 40 от пациентите с НИ се установи комбинация от повишени АСАТ, АЛАТ и ГГТ (38.09%). При 60 пациенти (57.1%) се установиха комбинация от повишени АСАТ, АЛАТ, ГГТ и FLI. Използването на FLI допринася за откриване на допълнителен (почти 20%) риск от чернодробна увреда в нашата извадка.

Средната стойност на FLI сред изследваните пациенти е  $56.48 \pm 28.61$  и варира от 2.0 до 99.0 (Фиг. 35).



Фиг.35. Средна стойност на FLI

Индексът FLI се използва за скринингов. Резултатите от FLI варират между 1 и 100. Резултатите за FLI под 30 показват, че чернодробна стеатоза трябва да се изключи (нисък риск). Стойности между 30 и 60 пациентите са с междинен риск и се налага използване на допълнителни неизвазивни изследвания. Резултати над 60 се използват за отбелязване на висок риск.

В нашата извадка с повишен FLI ( $\geq 60$ ) са 49 от пациентите с НИ (46.7%). С междинен риск за развитие на NAFLD (FLI между 30 и 60) са 34 лица (32.4%), а с нисък риск (нормален FLI  $< 30$ ) са 20.9% от пациентите с НИ.



**Фиг. 36. Риск от развитие на чернодробна стеатоза с оценка на FLI**

Диагнозата неалкохолната стеатозна болест на черния дроб (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD) изисква комбинация от инвазивни и неинвазивни тестове. В световен мащаб съществуват разногласия между изследователите относно методите за диагностика на NAFLD. Включва широк спектър от промени, NAFLD представлява натрупване на масти (триглицериди) в поне 5% от хепатоцитите – неалкохолна стеатоза (НАС) самостоятелно или в комбинация с хепатоцелуларно увреждане и възпаление (неалкохолен стеатозен хепатит - НАСХ), със или без фиброза и цироза. NAFLD се приема при липса на значима алкохолна консумация ( $< 20$  g абсолютен алкохол/gн за жените и  $< 30$  g/дн – за мъжете и изключена друга причина за чернодробно заболяване. Диагнозата на NAFLD е затруднена поради липсата на специфични неинвазивни диагностични тестове.(159)

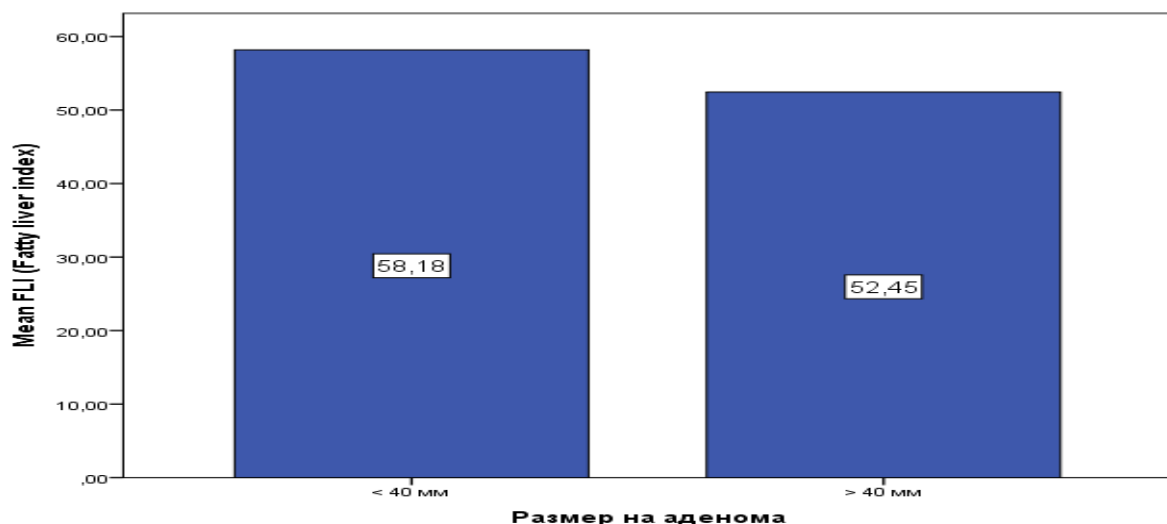
Повечето болни са без симптоми или с неспецифични оплаквания. Лабораторните промени също са неспецифични, не корелират с хистологичните промени. Чести са метаболитните нарушения и повишение на АЛАТ със или без повишение на АСАТ (АЛАТ>АСАТ).

Серумните аминотрансферази обикновено флукутират рамките на референтните стойности с на нормални стойности в 80% от НИ. Нормалните чернодробни ензими не изключват значимо чернодробно увреждане, вкл. цироза. Конвенционалната ехография, характеризираща се със специфичен образ при стеатоза при ангажиране на над 30% от

хепатоцитите, е основно средство за диагнозата NAFLD – ехографски базирана NAFLD. Образните методи - ехография, КТ и МРТ са нечувствителни по отношение на възпаление, фиброза, балонна дегенерация. Липсва корелация между хистологичната находка и резултатите от изобразителните методи. (114, 145, 170). Чернодробната биопсия с хистологично изследване е златен стандарт за диагнозата NAFLD и дава възможност за оценка на стеатозата, степента на възпаление и стадия на фиброза, съответно еволюцията на заболяването (221).

Недостатък на настоящото проучване е непроведената ехография и еластография на черен дроб, която е метод на избор за диагноза NAFLD. По литературни данни, ултразвукът има чувствителност от 89% и 77 % за откриване съответно на стеатоза и фиброза, при специфичност от 93% за стеатоза и 89% за фиброза (33).

Интерес представлява анализа на връзката между чернодробните показатели и размера на аденома при пациенти с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми. При изследване на корелацията между FLI и размера на аденома не се установи зависимост ( $p=0.485$ ). Средната стойност на FLI в групата на аденоми под 40 мм е 58.18, а в групата на по-големите аденоми ( $\geq 40$  мм) е 52.45, без да има статически значима разлика в двете групи.



**Фиг. 37. Средна стойност на FLI според размера на аденома**

**Табл. 23. Разпределение на пациентите според FLI и размера на аденома (брой пациенти)**

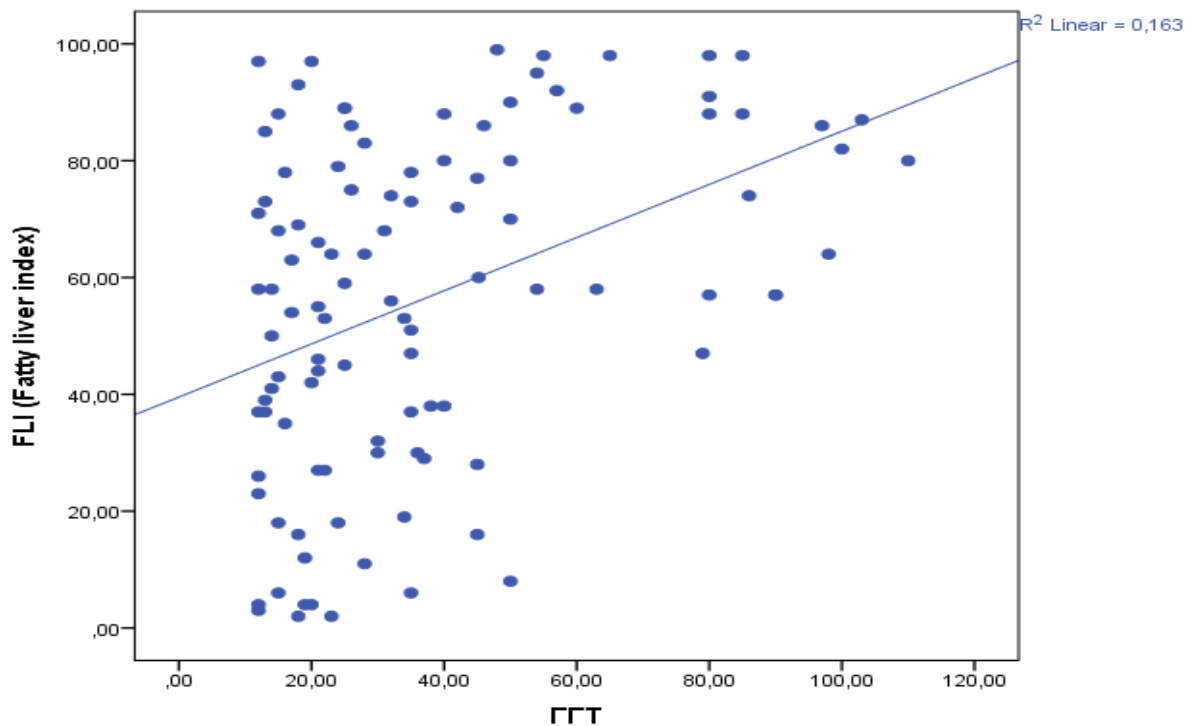
		Размер на аденома		Total
		< 40 мм	> 40 мм	
FLI	Нисък риск <30	14	8	22
	Междинен риск 30<60	25	9	34
	Висок риск >60	35	14	49
Total		74	31	105

Не се установява разлика по отношение на FLI и размера на аденома по групи.



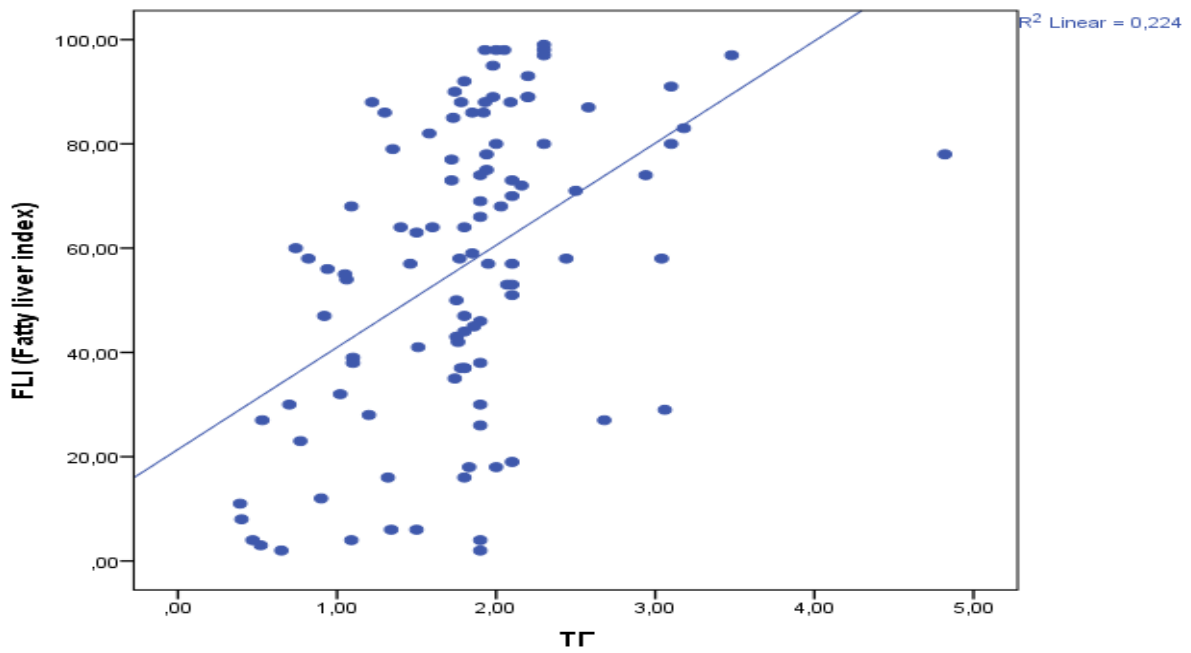
Не се установи зависимост между АСАТ, АЛАТ с FLI и размера на аденома.

Правопропорционална умерена зависимост се установи по отношение на FLI и ГГТ ( $r=0.404$ ;  $p<0.001$ ), което е логично, имайки предвид че стойността на ГГТ е заложена във формулата за изчисление на FLI. Анализът на резултатите на FLI при пациенти с НИ показва, че 16.3 % от изменениета във FLI се дължат на промяна в ГГТ (Фиг. 38). Това показва, че триглицеридите и обиколката на талията, т.е. метаболитните показатели, биха могли да се интерпретират като показатели с по-голяма тежест при пациентите с НИ с оглед изчисляването на FLI.



**Фиг. 38.** Корелационен анализ между FLI и ГГТ

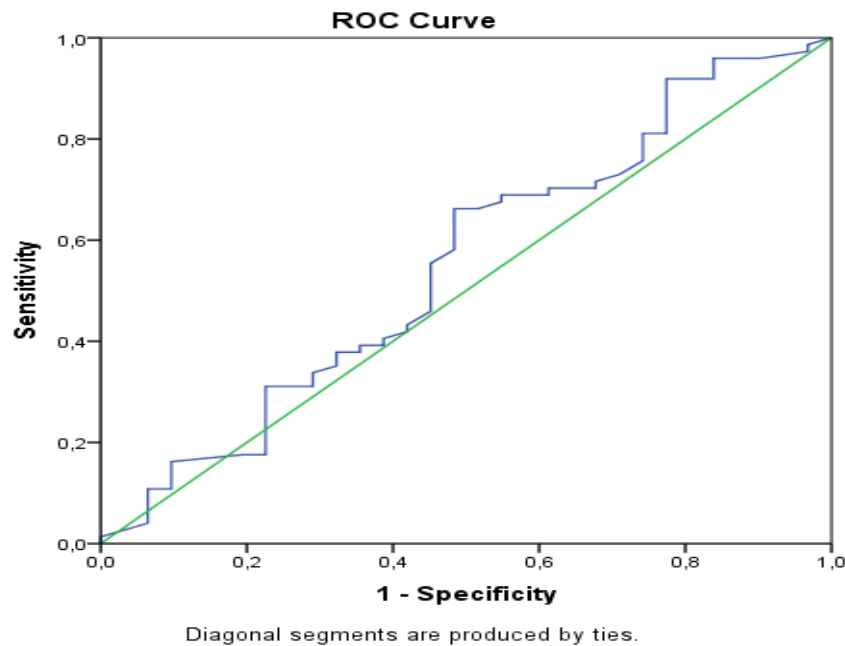
Правопропорционална умерена зависимост се установи и по отношение на FLI и ТГ ( $r=0.473$ ;  $p<0.001$ ), като 22.4 % от изменениета във FLI се дължат на промяна в ТГ (Фиг. 39)



**Фиг. 39. Корелационен анализ между FLI и ТГ**

Установи се, че размерът на аденома не корелира с ГГТ и ТГ.

За нуждите на настоящото изследване определихме праговата стойност на FLI, над която може да се прогнозира нарастване на размера на аденома (AUC=0.551 (0.426-0.676) (Фиг. 40). Резултатите показват, че при стойност на FLI над 57.5 може да се очаква нарастване на размера на аденома с чувствителност 55.4 % и специфичност 54.8%. Това е важно от гледна точка на проследяването на пациентите с надбъбречни хормонално-неактивни аденоми.

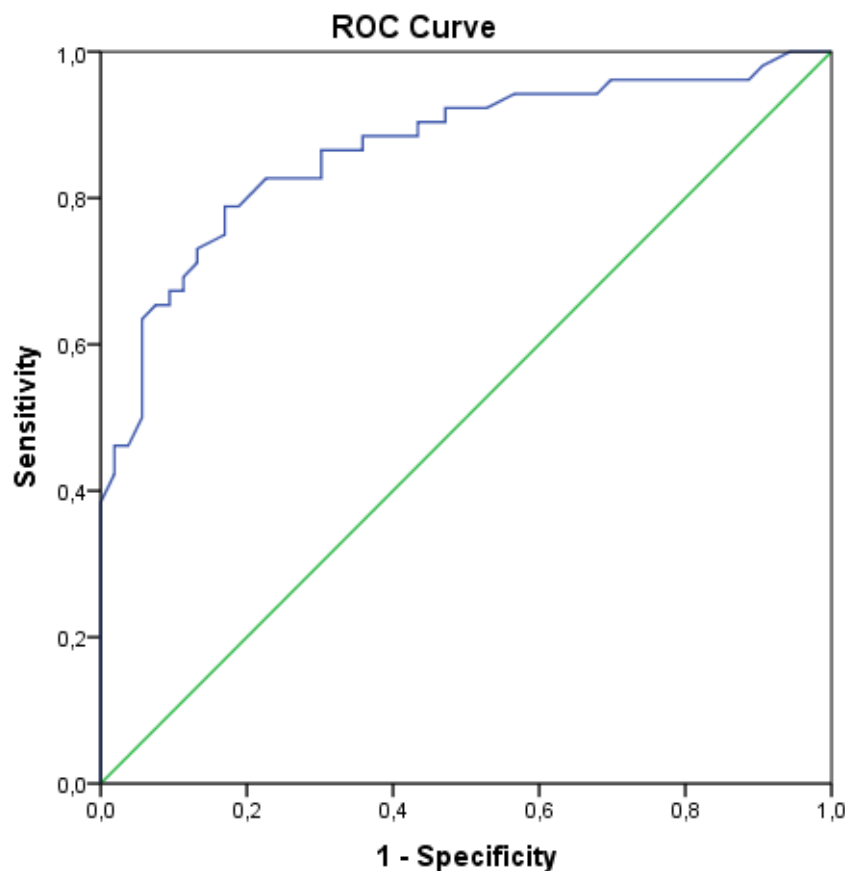


**Фиг. 40. ROC curve анализ за определяне на праговите стойности на FLI за развитие на размера на аденома**

Праговата стойност на FLI за определяне на затлъстяването при пациенти с надбъбречни аденоми е 58.5 с чувствителност 78.8 % и специфичност 81.1 % (AUC=0.867 (0.797-0.938) (Фиг. 41).

FLI е предложен за първи път от Bedogni et al. за прогнозиране на „омазняването“ на черния дроб в извадка на Дионисос и съавт. (216 пациенти с и 280 пациенти без съмнение за чернодробно заболяване) на възраст от 18 до 75 години с добър AUC от 0,84 (95% CI: 0,81-0,87 ) (118)

Koehler et al (118) съобщават, че AUC на FLI е 0,807 за мастен черен дроб и 0,813 за NAFLD с чувствителност 88 % и специфичност 85.3 % при голяма популация пациенти, подобна на тази, докладвана от Bedogni et al (33)



Diagonal segments are produced by ties.

**Фиг. 41. ROC curve анализ за определяне на праговите стойности на FLI за определяне на затлъстяването**

Въпреки че има различни клинични характеристики на мастно чернодробно заболяване, FLI показва добри стойности на AUC за прогнозиране на NAFLD при пациентите с надбъбречни хормонално неактивни аденоми и затлъстяване. FLI има добрата дискриминационна способност в сравнение с изследване само на липиден профил или трансаминази за предсказване на NAFLD при пациенти с НИ.

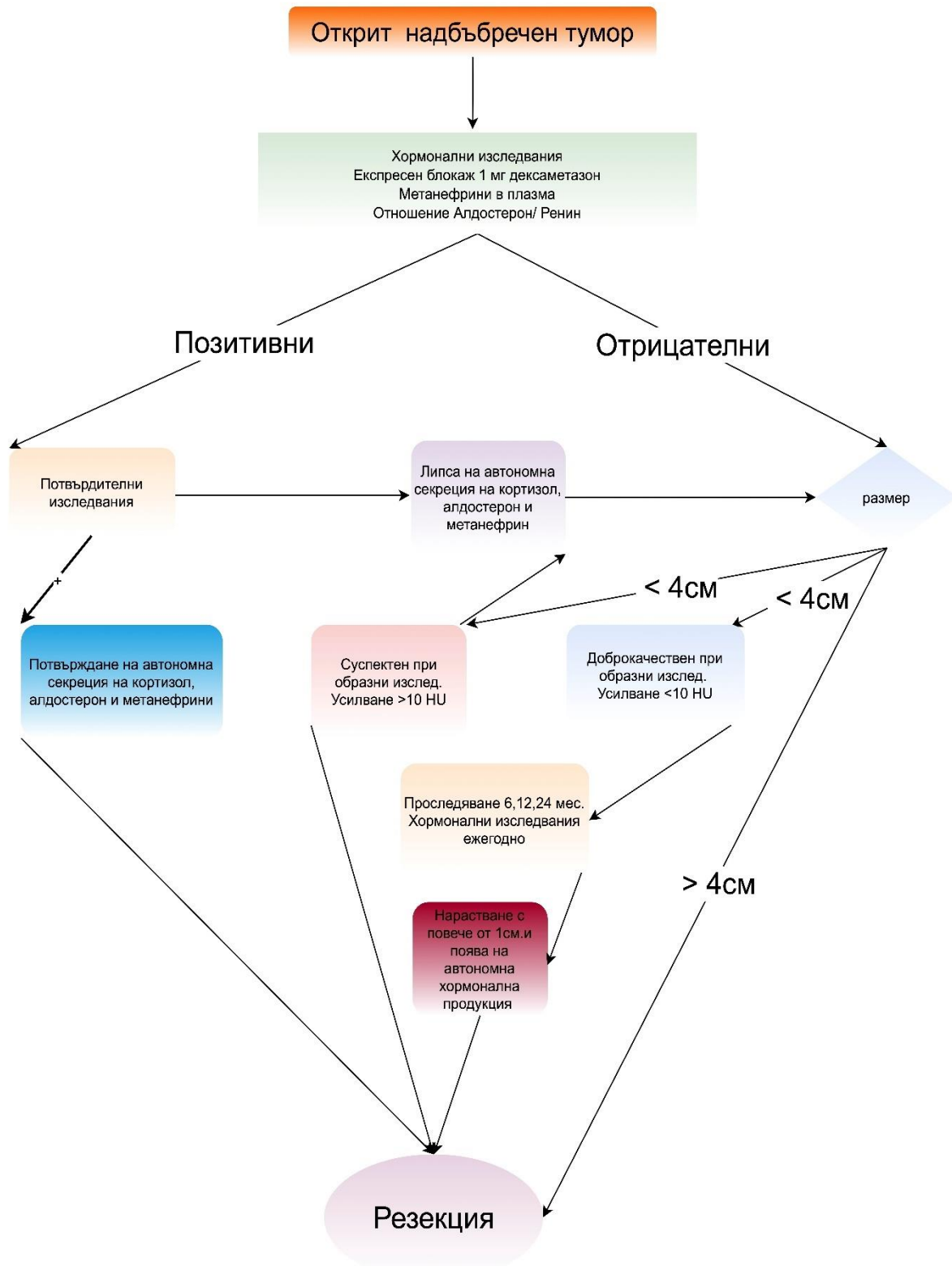
Прилагането на FLI и комбинации от клинични и метаболитни параметри в разширената диагностична оценка на надбъбречните хормонално-неактивни аденоми се явява ранен предиктивен маркер за NAFLD. Окончателната диагноза се поставя след

провеждане на чернодробна биопсия, или с неинвазивните ехографски методи. Интерес представлява доколко FLI корелира с ехографската картина и с хистологичния резултат при лица с НИ, но това е обект на бъдещи научни търсения.

#### **4.6. Диагностичен алгоритъм за търсене на метаболитните нарушения при болни с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми.**

Клиничните насоки на различните експертни институции включват и изготвянето на алгоритми за поведение при пациентите с надбъбречни инциденталомии. Разбира се, приложението им в ежедневната практика е препоръчително, а не задължително и зависи от спецификата на региона, наличните специалисти, апаратура, както и с разходите за диагностика и лечение.

Алгоритъм за поведение при лица с НИ, базиран на международните препоръки, е представен на фиг. 42. Всички пациенти с надбъбречен инциденталом трябва да бъдат изследвани за клинични и биохимични признаци за хормонална хиперпродукция. При всички пациенти трябва да се проведе скрининг за хиперкортизолизъм. Най-достъпният тест за автономна кортизолова секреция при инциденталомите е експресният блокаж с 1 mg дексаметазон. При всички пациенти трябва да бъдат изследвани плазмени или уринни метанефрини, както и да се изключи хипералдостеронизъм чрез съотношението алдостерон/ренин. При потвърждаване на автономна секреция на кортизол, алдостерон или катехоламини, надбъбречните инциденталомии подлежат на резекция. Основната цел на образните изследвания е да разграничат надбъбречните аденоми от карциномите, феохромоцитомите и метастазите. Лезии с коефициент на усилване под 10 HU на нативна КТ представляват аденоми. Суспектен вид има при усилване над 10 HU. Пациентите с надбъбречни аденоми, по-малки от 4 cm и доброкачествени радиологични характеристики, подлежат на радиографски контрол след 6,12,24 месеца. Хормонална оценка се извършва при диагностицирането, а след това ежегодно до 5 години. При нарастване на тумора с повече от 1 cm и поява на хормонална активност е необходимо хирургично лечение.



**Фиг. 42. Алгоритъм за поведение при лица с НИ**

Въпросът за проследяването на пациентите с надбъбречни инциденталомии е спорен. Националният здравен институт на САЩ препоръчва регулярен хормонален

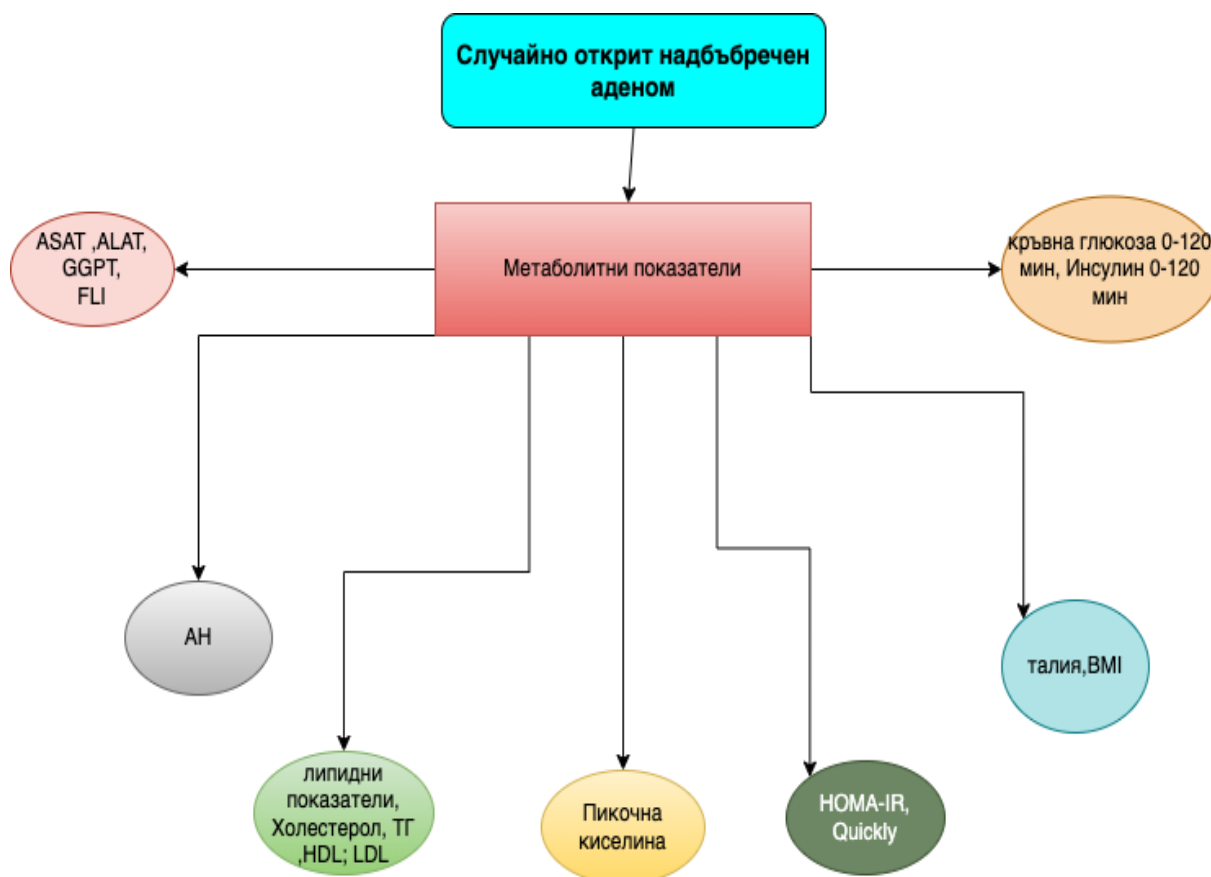
скрининг с нощен супресионен тест с дексаметазон 1 mg и определяне на нивото на катехоламини и метаболити в урината – веднъж годишно, в продължение на 4 години, тъй като рискът за хиперфункция достига плато след този период. Компютърната томография се смята за целесъобразна при проследяването на тумора на 6–12 месеца и преустановяване на лъчевите изследвания на туморите, които не показват промяна в размера си.(90)

Предлага се адреналектомия при нарастващ размер на тумора (с 1 cm или повече) и/или промени в неговите характеристики по време на проследяването му.

Препоръчва се лапароскопска адреналектомия при всички пациенти с доброкачествени тумори, при които има индикации за хирургично лечение

Работната група на АМЕ смята, че пациентите, при които няма индикации за хирургична интервенция, трябва да бъдат проследявани клинично за откриване и последващ контрол на сърдечно-съдовите рискови фактори, които често се установяват при надбъбречен инциденталом . Предлага се внимателно клинично проследяване на пациентите с висок сърдечно-съдов риск и оптимална терапия на съпътстващите заболявания (хипертония, диабет и др.) според клиничните препоръки (216).

На фиг. 43 са представени метаболитните показатели, които формират метаболитния профил на пациентите с НИ. Болшинството от алгоритмите при НИ не включват метаболитния аспект при липса на хормонална секреция. Вероятно проследяването на пациентите би се усложнило, ако се включат и метаболитните показатели. Резултатите от настоящото проучване сочат, че пациентите без индикации за хирургично лечение, би следвало да се проследяват и по отношение на сърдечно-съдовите рискови фактори, които обикновено съпътстват надбъбречните инциденталомии. Подобни на настоящото проучване анализи, придружени с проследяване на кардио-васкуларния риск след период на консервативна терапия, както и след хирургично отстраняване на НИ, предлагат влошаването на метаболитния статус и сърдечно-съдовия рисков профил независимо от оптималната медикаментозна терапия, за индикация за реоценка на ендокринна хиперфункция или преценка ползата от оперативно лечение.



**Фиг. 43. Метаболитните показатели, които формират метаболитния профил на пациентите с НИ**

Настоящата работа може да се превърне в основа на изграждане на регистър за проследяване на пациентите с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми. Изграждането на такава база данни би могла да бъде силен инструмент за мониторирането на тези болни, подложени на различни алтернативи на лечение, както и факторите, влияещи на прогнозата и качеството на живот, моделите на грижите, оценка на ефективността и безопасността на различните видове лечение.

## ИЗВОДИ

1. В настоящето проучване установихме висока честота на метаболитен синдром (89.5%) сред пациентите с надбъбречни хормонално-неактивни аденоми – (5 признака 17.10%, четири признака 27.6 %, три признака 44.8 %)
2. Заболяването, което най-често участва при формиране на метаболитния профил на пациентите с надбъбречните хормонално-неактивни аденоми е артериалната хипертония – (93.3%); на второ място е наднормено тегло и затлъстяването ( ИТМ над 25 кг/м<sup>2</sup>) 84.7%, на трето място по честота са въглехидратните нарушения – 76.2% (установени при кръвна глюкоза над 5.6 ммол/л) . Женският пол е рисков за затлъстяване в областта на талията сред пациентите с хормонално-неактивни аденоми
3. Артериалната хипертония се явява рисков фактор сред пациентите с хормонално-неактивни аденоми, в допълнение към повишените нива на триглицеридите и ниските нива на HDL, които корелират с въглехидратните нарушения.
4. Пикочната киселина като допълнителен метаболитен маркер ,корелира умерено с пол,като мъжкия пол носи 12 пъти по-висок риск за нива над нормата. Наблюдава се тенденция за повишаване на средната стойност на пикочната киселина с нарастване броя критерии за метаболитен синдром при пациенти с хормонално-неактивни аденоми.Установи се положителна умерена зависимост между серумните нива на пикочната киселина с ГГТ и с FLI
5. При мъжете с хормонално неактивни надбъбречни аденоми обиколката на талията > 94 см. носи 8 пъти по-висок риск за понижаване нивата на серумния HDL.
6. Поради повишено разпространение на компютърната томография , честотата на надбъбречните аденоми е повишена , преобладава и женския пол. Размера на аденома оказва положително влияние върху нивата на вечерния кортизола и СКУ и не оказва влияние върху съотношението алдостерон /ренин.
7. Честотата на метаболитен синдром сред пациенти с хормонално-неактивни аденоми е значително по-висока в сравнение с общата популация.
8. С гликемични нарушения са 89.5% от изследваните пациенти, Установи се висока честота на въглехидратните нарушения : новооткрит ЗД (38.1% ), НГГ (5.7%), НГТ(45.7%). Това налага активно търсене на въглехидратни нарушения сред пациентите с хормонално-неактивни аденоми.
9. Установихме честота (67.60%) на пациентите с НИ ,който имат над 5-кратно увеличение на нивата на инсулин на 120 мин.
10. Установява съществена разлика между нивата на инсулина при пациентите с нормален ГТ и тези с новодиагностициран захарен диабет и НГГ .Установихме,че НОМА-IR корелира с кръвната глюкоза на 0' и 120', инсулина на 0' и 120' и QUICKI.
11. Размер на аденома не колерира с въглехидратните показатели. Определи се оптимална стойност на НОМА-IR и QUICKI. при ,която се очаква увеличава размера на аденома
12. Висцералното затлъстяване (доказано с повишена обиколка на талия) е рисковфактор при болните с надбъбречен хормонално-неактивен аденом. ИТМ и обиколката на талията корелират с инсулина на 0' и 120', НОМА-IR и QUICKI.



13. 46.7 % от пациентите с НИ имат висок риск за развитие на чернодробна стеатоза оценен чрез скрининг с FLI . Определихме прагова стойност на FLI от 57.5, над която може да се очаква нарастване на аденома. Тази стойност може да послужи като неивазивен метод за разработване на скринингови програми при тази група болни.
14. Предложи се алгоритъм за проследяване на метаболитните показатели при пациентите с надбъбречни хормонално-неактивни аденоми.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Надбъбречните хормонално-неактивни аденоми се дефинират като формации, изхождащи от надбъбречните жлези, които са открити случайно по време на образно изследване при състояния, несвързани с подозрение за надбъбречно заболяване. Въвеждането в клиничната практика на ултразвук /УЗ/, компютърната томография /КТ/ и магнитнорезонансната томография /МРТ/ увеличи възможностите за откриване на тумори на надбъбречните жлези.

Основната цел на нашето проучване беше да анализираме диагностичните, метаболитните, биохимичните и хормоналните аспекти на пациенти с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми. Да се направи съвременна оценка на някои допълнителни маркери свързани с метаболитния синдром, неалкохолната стеатозна болест и сърдечно-съдовия риск при пациенти с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми, преминали през една университетска специализирана ендокринологична клиника.

Установихме висока честота на метаболитния синдром, както и на отделните му компоненти при пациенти с надбъбречни хормонално неактивни аденоми и връзката им с множество антропометричните показатели. От друга страна се сравнихме честотата на метаболитните нарушения между пациенти с хормонално-несекретиращи надбъбречни аденоми и общата българска популация. Успяхме да докажем статистически значими разлики при пациенти с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми и общата популация на отделните компоненти на метаболитния синдром. Артериалната хипертония сред пациентите с хормонално-неактивни аденоми е най-мощният фактор за отключване и увеличаване броя на признаците на МетСин. Установихме, че повишените триглицериди и ниските нива на HDL-холестерола допринасят за развитие на въглехидраните нарушения. Нашите резултати подчертават и ролята на дислипидемията при надбъбречните хормонално-неактивни аденоми с МетСин. Включихме в анализа и ролята на пикочната киселина. Изследвахме скрининговият маркер- мастен чернодробен индекс (FLI), чернодробните ензими при пациенти с хормонално-неактивни аденоми и намерихме връзки с размера на аденома.

От друга страна изследвахме някои хормонални показатели (серумен кортизол – ритъм, СКУ, експресен блокаж с 1 мг дексаметазон, съотношение алдостерон/ренин) и връзката им с възраст, антропометрия и размер при несекретиращите аденоми. Приехме, че надбъбречните формации трябва да имат определена критична маса, за да могат да продуцират достатъчно количество кортизол, което да доведе до изява на клинична симптоматика. Смята се, че размерът на надбъбречната маса корелира положително с вероятността за горно-гранични стойности на нивата на вечерния кортизол. Определихме относителният дял на новооткритите гликемични нарушения и ролята на инсулиновата резистентност при пациентите с надбъбречни аденоми. Основната стойност на проведеното проучване е забележително по-голямото разпространение на въглехидратни нарушения сред пациенти с хормонално неактивни надбъбречни аденоми, отколкото при общата популация. Според настоящите данни случайното откриване на надбъбречен тумор трябва да насърчи клиницистите да диагностицират по-рано и да лекуват възможни аномалии в хомеостазата на глюкозата.

Надбъбречните хормонално-неактивни аденоми могат да се окажат обществено значим здравен проблем дори и само заради дела на въглехидратните отклонения. Важна е ранната диагностика не само с еднократна стойност на кръвна глюкоза на гладно, но и провеждане на ОГТТ с изследване на кръвна глюкоза и инсулин на 0 и 120 минути. Само по този начин ще има пълна картина на въглехидратната обмяна и ще може правилно да се интерпретират, проследяват и лекуват болните. Увеличаването на изследванията за въглехидратната обмяна би имало позитивен ефект с оглед търсене на скрита заболяемост и навременно профилактиране на усложненията свързани с нея. Предложихме диагностичен алгоритъм за търсене на метаболитните нарушения при болни с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми.

Необходими са допълнителни проспективни проучвания за изясняване дали пациенти с хормонално-неактивни аденоми и променен метаболитен профил имат повишена сърдечно-съдова заболяемост заболяемост и смъртност, както е доказано в общата популация. Подобни данни и комплексна оценка ще са от решаващо значение при избора на оптимално лечение на тези пациенти, което в момента остава до голяма степен емпирично.

## **ПРИНОСИ**

### **Приноси с научно- теоритичен и научно –приложен характер**

1. За пръв път в България е изследвана връзката между хормонално-неактивни
2. надбъбречни аденоми и отделните компонентите на метаболитния синдром.
3. Настоящото проучване потвърждава за по-висока честота на метаболитните отклонения сред пациентите с хормонално-неактивни аденоми в сравнение с общата популация.
4. За първи път в България е изследвана връзката между различните степени на въглехидратен толеранс и неговите отклонения при пациенти с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми.
5. За първи път се определя нивата на инсулин на 120 мин и честотата им при 5 -кратно покачване сред пациенти с хормонално-неактивни аденоми.
6. За първи път в България са идентифицирани рисковите фактори за развитие на метаболитен синдром при пациенти с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми
7. Определихме средна стойност на пикочната киселина при пациенти с хормонално – неактивни аденоми и допълнихме метаболитния им профил.
8. За пръв път е изследвано приложението на нови неинвазивни маркери за скрининг на чернодробната стеатоза при пациенти с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми.
9. Предложено е разширение на настоящия алгоритъм с метаболитни маркери оценка на метаболитните усложнения при болни с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми.

## **СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИ ПО ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

1. Златанова, Е.Б., Сидерова, М.В., Христов, К.К. Метаболитен синдром и надбъбречни инциденталомии – имат ли връзка? Списание Ендокринология 3/2020
2. Zlatanova E., Siderova M., Hristozov K. Carbohydrate metabolism disorders in hormonally-inactive adrenal adenomas. Scientific reviews. General Medicine, 2020, 22 (5): 80-84
3. Златанова Е., Сидерова М., дм, Христов К. Метаболитен синдром при надбъбречни хормонално-неактивни аденоми. МЕДИНФО, БРОЙ 5 /2021

## **УЧАСТИЯ НА КОНГРЕСИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

1. Zlatanova E., Hristozov K., Stoyanova D. Suprarenal incidentaloma- myelolipoma. Юбилейния конгрес “50 години Българско дружество по ендокринология”, 8-11 октомври 2015 година
2. Златанова Е. Надбъбречни аденоми и метаболитен синдром. Варненски ендокринни дни – Златни пясъци, Ноември 2016 година
3. Златанова Е. Метаболитни показатели при надбъбречни хормонално –неактивни аденоми (собствени данни). Варненски ендокринни дни, Ноември 2017 година
4. Златанова Е, Сидерова М, Керекоска В, Христов К. Надбъбречни инциденталомии и кардиометаболитен риск. XI Национален конгрес по ендокринология 11–13 октомври 2018 година

### **Благодарности**

В заключение изказвам най-искрената си и сърдечна благодарност на:

-научния ми ръководител доц. д-р . М.Сидерова за пълната подкрепа по време на разработването

на дисертационния труд

- колегите ми от Клиниката по Ендокринология и нейния ръководител проф.д-р К.Христов

- не на последно място благодаря на родителите ми и мъжа ми Райко за разбирането, безкрайното търпение и обичта.