

Gdański Uniwersytet Medyczny



lek. Agata Berlińska

**Wybrane parametry stanu metabolicznego u pacjentów
z przypadkowo wykrytymi nieczynnymi hormonalnie
guzami nadnerczy**

Rozprawa na tytuł doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. n. med. Renata Świątkowska-Stodulska

Tę pracę dedykuję mojej Mamie i mojej Promotor,
dziękując im za zaufanie i troskę,
a także za bycie wzorem mądrych i silnych kobiet.
Dziękuję moim przyjaciołom i rodzinie
za wsparcie i radość.
Dziękuję Kubie za wszystko.

Spis treści

1. Wykaz stosowanych skrótów.....	5
2. Spis diagramów, ilustracji i tabel.....	7
3. Wstęp.....	9
3.1 Podstawy fizjologii nadnerczy.....	9
3.2 Wprowadzenie do przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy.....	10
3.2.1 Guzy nieaktywne hormonalnie.....	11
3.2.2 Guzy wykazujące jawną aktywność hormonalną.....	12
3.2.3 Guzy wykazujące subkliniczną aktywność hormonalną ze szczególnym uwzględnieniem łagodnej autonomicznej hiperkortyzolemii pochodzenia nadnerczowego.....	17
3.3 Wprowadzenie do podstawowych zaburzeń metabolicznych.....	18
3.3.1 Zaburzenia gospodarki lipidowej.....	19
3.3.2 Zaburzenia gospodarki węglowodanowej.....	20
3.3.3 Zaburzenia przemian kwasu moczowego.....	21
3.3.4 Zaburzenia metaboliczne w niewydzielających guzach nadnerczy.....	22
3.4 Wprowadzenie do adipokin.....	23
3.4.1 Leptyna.....	23
3.4.2 Adiponektyna.....	24
3.4.3 Rezystyna.....	24
3.4.4 Apelina.....	25
3.5 Ocena pacjentów z przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy.....	26
3.5.1 Ocena laboratoryjna.....	28
3.5.2 Hormonalne testy dynamiczne.....	28
3.5.3 Ocena radiologiczna.....	30
4. Cel pracy.....	32
5. Materiały i metody.....	33
6. Wyniki.....	39
6.1 Charakterystyka grupy badanej.....	39
6.2 Porównanie grupy badanej, grupy kontrolnej i pozostałych grup.....	42
6.3 Profil adipokin.....	50
7. Dyskusja.....	57
8. Wnioski.....	68

9. Piśmiennictwo.....	69
10. Streszczenie pracy w języku polskim.....	90
11. Streszczenie pracy w języku angielskim – <i>summary</i>	92

1. Wykaz stosowanych skrótów

ACTH – ang. *adrenocorticotropic hormone*, hormon adrenokortykotropowy

AHA – ang. *American Heart Association*, Amerykańskie Towarzystwo Sercowe

ARR, wskaźnik – ang. *aldosterone/renin ratio*, wskaźnik aldosteronowo-reninowy

ADRR, wskaźnik – ang. *aldosterone/direct renin ratio*, wskaźnik aldosteronowo-reninowy z użyciem reniny bezpośredniej

BMI – ang. *body mass index*, wskaźnik masy ciała

CMIA – ang. *chemiluminescence microparticle immunoassay*, test immunochemiczny z użyciem mikrocząstek i znacznika chemiluminescencyjnego

CRH – ang. *corticotropin-releasing hormone*, kortykoliberyna

DHEA-S – ang. *dihydroepiandrosterone sulphate*, siarczan dihydroepiandrosteronu

ELISA – ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*, test immunoenzymatyczny

ESE – ang. *European Society of Endocrinology*, Europejskie Towarzystwo Endokrynologiczne

GLP-1 – ang. *glucagon-like peptide-1*, glukagonopodobny peptyd-1

HDL-C – ang. *high density lipoprotein cholesterol*, cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości

Hgb – hemoglobina

HOMA-IR – ang. *Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance*, Model Oceny Homeostazy dla Insulinooporności

IQR – ang. *interquartile range*, rozstęp ćwiartkowy

i.v. – łac. *intra venae*, dożylnie

KM – kwas moczowy

LDL-C – ang. *low density lipoprotein cholesterol*, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości

LYMPH – ang. *lymphocytes*, limfocyty

TG – ang. *triglycerides*, triglicerydy

MACS – ang. *mild autonomous cortisol secretion*, łagodna autonomiczna hiperkortyzolemia

MR – badanie rezonansem magnetycznym

NHANES – ang. *National Health and Nutrition Examination Survey*, Narodowe Badanie Oceniające Zdrowie i Odżywienie

PCSK9 – ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*, konwertaza białkowa subtylizyna/keksyna typu 9

p.o. – łac. *per os*, doustnie

PVN – ang. *paraventricular nucleus*, jądro przykomorowe

QUICKI – ang. *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*, Wskaźnik Ilościowej Oceny Wrażliwości na Insulinę

RAA – renina-angiotensyna-aldosteron

SCORE, skala – ang. *Systematic COronary Risk Evaluation*, skala systematycznej oceny ryzyka wieńcowego

SD – ang. *standard deviation*, odchylenie standardowe

TC – ang. *total cholesterol*, cholesterol całkowity

TK – badanie tomografii komputerowej

USG – badanie ultrasonograficzne

VLDL – ang. *very low density lipoprotein*, lipoproteina o bardzo niskiej gęstości

WBC – ang. *white blood cells*, leukocyty

WHO – ang. *World Health Organization*, Światowa Organizacja Zdrowia

2. Spis diagramów, ilustracji i tabel

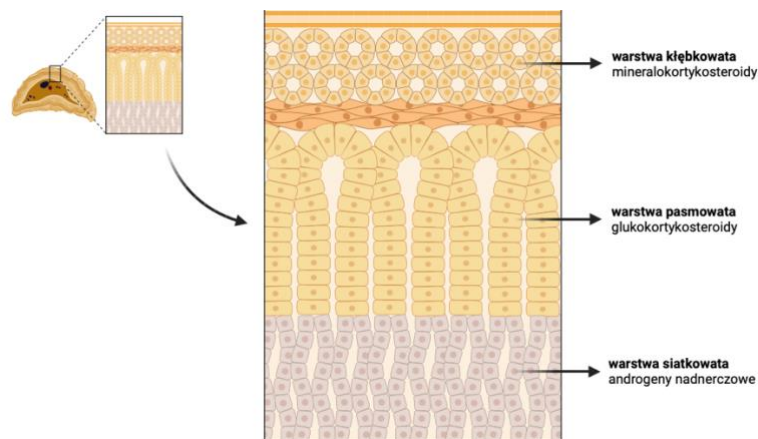
1. Diagram 1: Schematyczny proces rekrutacji do badania – strona numer 34.
2. Ilustracja 1: Warstwy kory nadnerczy i najważniejsze hormony przez nie produkowane – strona numer 9.
3. Ilustracja 2. Sprzężenie zwrotne w zakresie osi kortykotropowej – strona numer 10.
4. Ilustracja 3: Zaburzenia funkcji osi kortykotropowej w przypadku wystąpienia endogennej hiperkortyzolemii pochodzenia nadnerczowego – strona numer 14.
5. Ilustracja 4: Podstawy fizjologiczne testu hamowania deksametazonem u pacjentów niewykazujących autonomicznego wydzielania kortyzolu – strona numer 30.
6. Ilustracja 5: Zestawienie stężenia rezystyny w grupie badanej oraz grupie kontrolnej – strona numer 45.
7. Ilustracja 6: Współzależność stężenia apeliny i adiponektyny w grupie badanej – strona numer 51.
8. Ilustracja 7: Współzależność stężenia rezystyny i apeliny w grupie badanej – strona numer 51.
9. Tabela 1: Podsumowanie cech charakterystycznych dla endokrynopatii pochodzenia nadnerczowego – strony numer 12-13.
10. Tabela 2: Wybrane czynniki egzogenne mogące interferować w ocenę hormonalną – strona numer 27.
11. Tabela 3: Hormonalne testy dynamiczne używane w rutynowej ocenie guzów nadnerczy – strony numer 28-29.
12. Tabela 4: Wykorzystane zestawy do oznaczeń laboratoryjnych, metody oznaczenia oraz wartości normalne dla parametrów ocenianych w projekcie – strony numer 36-37.
13. Tabela 5: Podstawowe dane kliniczne dotyczące grupy badanej – strona numer 39.
14. Tabela 6: Wyniki parametrów laboratoryjnych w grupie badanej – strony numer 40-41.
15. Tabela 7: Porównanie pacjentów z grupy badanej z grupą kontrolną: pacjentami z wolem guzkowym obojętnym bez guzów nadnerczy – strony numer 42-44.
16. Tabela 8: Zestawienie pacjentów z grupy badanej z grupą porównywaną #1: pacjentami z guzem nadnercza, bez rozpoznania wola, u których stwierdzono MACS – strony numer 45-47.
17. Tabela 9: Zestawienie pacjentów z grupy badanej z grupą porównywaną #2: pacjentami z guzem nadnercza i wolem obojętnym bez rozpoznania MACS – strony numer 48-49.

18. Tabela 10: Zestawienie zależności między adipokinami w wybranych grupach – strona numer 50.
19. Tabela 11: Zależności między stężeniem adipokin a wybranymi parametrami w grupie badanej – strony numer 52-53.
20. Tabela 12: Zależności między stężeniem adipokin a wybranymi parametrami w grupie badanej – strony numer 54-55.
21. Tabela 13: Wpływ płci, leczenia metforminą i leczenia statynami na stężenie adipokin w odniesieniu do wszystkich ocenionych pacjentów – strona numer 56.

3. Wstęp

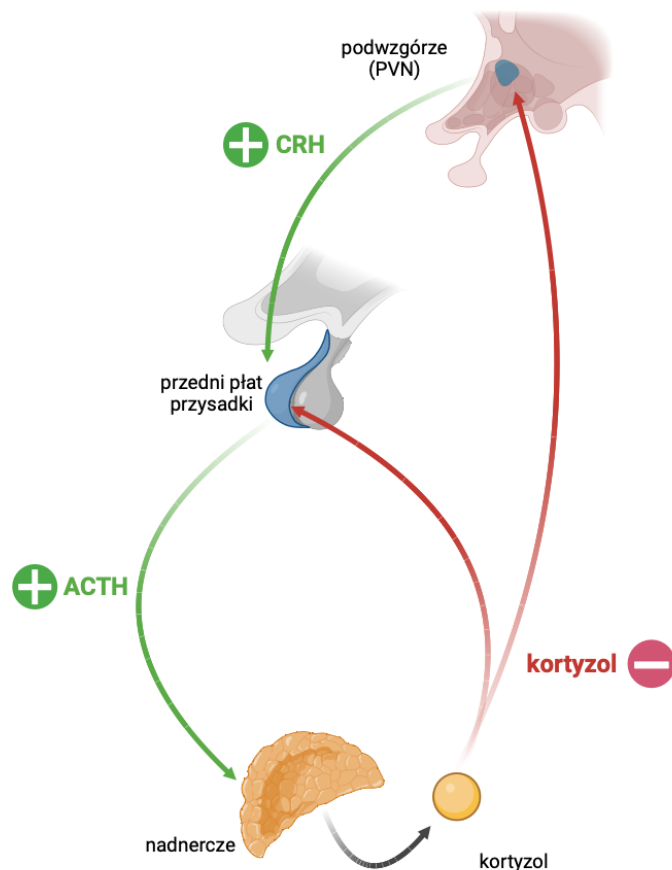
3.1 Podstawy fizjologii nadnerczy

Nadnercza to parzyste gruczoły zlokalizowane zewnątrztrzewnowo ponad górnymi biegunami nerek. Pomimo swojego niewielkiego rozmiaru (prawidłowe nadnercze waży nie więcej niż 20 gramów) nadnercza są unaczynione przez trzy naczynia tętnicze: tętnicę nadnerczową górną, tętnicę nadnerczową środkową oraz tętnicę nadnerczową dolną. Nadnercza zbudowane są z rdzenia oraz kory, które istotnie różnią się pod kątem embriologicznym, histologicznym oraz funkcjonalnym. Dodatkowo, w korze nadnerczy wyróżnić można trzy warstwy wydzielające różne hormony (Ilustracja 1): warstwę kłębkowatą odpowiedzialną za syntezę mineralokortykosteroidów (np. aldosteron), warstwę pasmowatą wytwarzającą glukokortykosteroidy (np. kortyzol), a także warstwę siatkowatą produkującą androgeny nadnerczowe (np. androstendion). Rdzeń nadnerczy i zgromadzone w nim komórki chromafinowe odpowiedzialne są za produkcję katecholamin, np. adrenaliny czy noradrenaliny.



Ilustracja 1. Warstwy kory nadnerczy i najważniejsze hormony przez nie produkowane. Przygotowano z pomocą BioRender.com.

Prawidłowa funkcja nadnerczy jest niezbędna do właściwego rozwoju, wzrastania oraz utrzymania homeostazy ustroju. Nadnerczowa produkcja hormonów jest sterowana wieloczynnikowo: dla syntezy glikokortykosteroidów oraz androgenów nadnerczowych podstawowe znaczenie ma przysadkowa stymulacja ACTH na zasadzie sprzężenia zwrotnego – schematyczny model na przykładzie osi koryktropowej jest przedstawiony na Ilustracji 2.



Ilustracja 2. Sprzężenie zwrotne w zakresie osi kortykotropowej. Przygotowano z pomocą BioRender.com.

Synteza mineralokortykosteroidów jest w przeważającej mierze niezależna od działania ACTH i zależy od interakcji wśród składowych osi RAA, jednak przynajmniej niektóre z jej etapów – jak przejście cholesterolu w pregnenolon – pozostają ACTH-zależne. Z kolei wyrzut katecholamin z rdzenia nadnerczy nie jest zależny od ACTH, ale od aktywności współczulnego układu nerwowego przewodzącego sygnały przez przedzwojowe włókna nerwowe do tkanki nadnerczowej pełniącej rolę porównywalną do zwoju nerwowego.

3.2 Wprowadzenie do przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy

Przypadkowo wykryte zmiany ogniskowe nadnerczy, znane także jako incidentaloma lub przypadkowiaki nadnerczy, są częstym i istotnym klinicznie problemem w endokrynologii. Incidentaloma rozpoznajemy, gdy wielkość zmiany w nadnerczu wynosi przynajmniej 1 cm. Wraz z rozwojem współczesnych metod obrazowania, coraz częściej używaniem ich w

codziennej praktyce klinicznej, a także starzeniem się społeczeństwa, częstość i wykrywalność incidentaloma nadnerczy stale rośnie – szacuje się, że przypadkowo wykryte guzy nadnercza są opisywane w 1-5% badań obrazowych jamy brzusznej(1,2). Przeprowadzono wykryte guzy nadnerczy w przeważającej mierze są łagodne, hormonalnie nieaktywne i nie wymagają leczenia zabiegowego; według szacunkowych danych do 80% incidentaloma nie wykazuje funkcji wydzielniczej na przestrzeni dziesięcioletniej obserwacji(1). Niemniej, każdy pacjent z przypadkowo wykrytym guzem nadnercza wymaga kompleksowej diagnostyki endokrynologicznej mającej na celu wykluczenie aktywności hormonalnej, a także oceny obrazowej przynajmniej w TK bez kontrastu(3). Ostateczne zalecenia zależne są od uzyskanych wyników wstępnych badań.

3.2.1 Guzy nieaktywne hormonalnie

Guzy nieaktywne hormonalnie stanowią większość przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy i, jak wspomniano wcześniej, do 80% przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy nie wykazuje autonomii wydzielniczej podczas dziesięcioletniej obserwacji(1). Grupa ta w dużej mierze składa się z łagodnych gruczolaków nadnerczy, zwykle niewymagających leczenia zabiegowego, a za to poddawanych rutynowej obserwacji klinicznej i ocenie hormonalnej. Gruczolaki nadnerczy mają charakterystyczny obraz radiologiczny, z niską gęstością natywną i wysokim wskaźnikiem wypłukiwania kontrastu z tkanek guza, a także nie wykazują radiologicznych cech złośliwości takich jak ogniska martwicy, zwapnienia czy naciekanie sąsiadujących tkanek. Zgodnie z obecnymi rekomendacjami ESE, jeśli zmiana ogniskowa nadnercza bezsprzecznie wykazuje radiologiczne cechy guza łagodnego, nie jest konieczne powtórne obrazowanie, a w przypadku wykluczenia aktywności hormonalnej ponowna ocena kliniczno-laboratoryjna powinna odbyć się jedynie, jeżeli pacjent zacznie prezentować cechy endokrynopatii lub istotnie pogorszy się kontrola schorzeń współistniejących takich jak cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze(3).

Guzami nieaktywnymi hormonalnie, niebędącymi gruczolakami, są także *myelolipoma* (szpiczakotłuszczaki), radiologicznie opisywane jako dobrze odgraniczone, heterogenne guzy zawierające tkanki o niskiej gęstości, a niekiedy także ogniska martwicy i mikrozwapnienia(4). Należy pamiętać, że do guzów niewydzielających zaliczają się także zmiany metastatyczne do nadnerczy, najczęściej wywodzące się z raka piersi, płuca i czerniaka złośliwego – w takich przypadkach cenną wskazówką diagnostyczną stanowi dokładny

wywiad lekarski, badanie fizykalne oraz obraz radiologiczny guza, ze szczególnym uwzględnieniem jego gęstości, kumulacji kontrastu oraz tendencji do wzrostu w czasie obserwacji(5). Interesującą jednostką jest także pierwotny chłoniak nadnerczy, często przebiegający z obustronnym zajęciem gruczołów(6). Co więcej, w rzadkich przypadkach nowotwory takie jak guz chromochłonny oraz rak kory nadnercza mogą nie produkować nadmiaru hormonów, nie osiągając jeszcze fazy sekrecji biochemicznej w chwili przeprowadzania diagnostyki(7–10). Zmiany o lokalizacji nadnerczowej i pozanadnerczowej mogą skutecznie imitować guzy nadnerczy w badaniach obrazowych, jednocześnie nie produkując hormonów – do przykładów zaliczyć można naczylniaki i malformacje naczyniowe, krwiaki, pasożyty, nowotwory przestrzeni zewnątrztrzewnowej, ropnie, a niekiedy nawet uchyłki żołądka(11–14).

Zgodnie z zalecenie ESE z 2023 roku, pacjenci z przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy powinni zostać poddani rutynowej ocenie klinicznej, laboratoryjnej i radiologicznej. Przebieg typowej oceny przedstawia sekcja „Ocena pacjentów z przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy” będąca składową wstępu tej pracy.

3.2.2 Guzy wykazujące jawną aktywność hormonalną

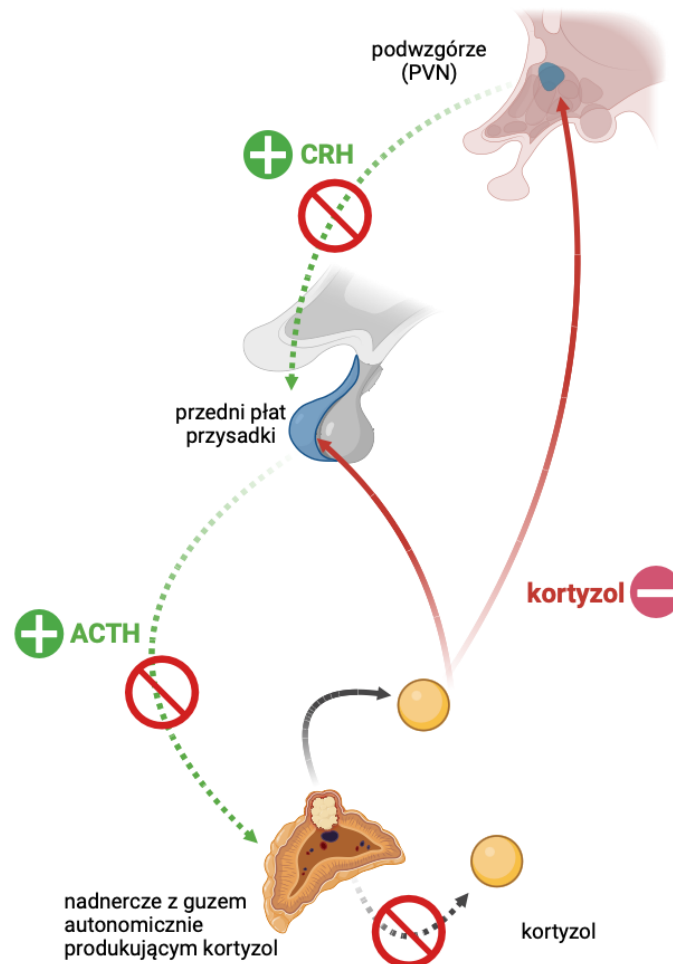
Jawne klinicznie endokrynopatie, wywodzące się z aktywnych hormonalnie zmian ogniskowych nadnerczy, są heterogenną grupą. Do głównych jednostek chorobowych należą endogenna hiperkortyzolemia (zespół Cushinga), pierwotny hiperaldosteronizm (zespół Conna), guz chromochłonny (*pheochromocytoma*) oraz guz wirylizujący. Podstawowe informacje podsumowujące obraz kliniczny, laboratoryjny oraz radiologiczny wspomnianych jednostek zawiera Tabela 1.

L.p.	Jednostka kliniczna	Objawy podmiotowe i przedmiotowe	Typowe odchylenia w badaniach dodatkowych	Typowy obraz radiologiczny
1.	Hiperkortyzolemia endogenna ACTH-niezależna – zespół Cushinga	Centralna dystrybucja tkanki tłuszczowej, zaniki mięśni proksymalnych, kark bawoli, wypełnienie dołków nadobojezykowych, czerwone rozstępy na skórze, hirsutyzm, trądzik, osteoporoza lub osteopenia, hipertensja,	↑Kortyzol, ↓ACTH, ↓potas, ↑sód, ↑glukoza, ↑Hgb, ↑WBC, ↓LYMPH	Zależnie od etiologii: guz o cechach typowych dla gruczolaka; guz o wysokich gęstościach natywnych i wskaźnikach wypłukiwania kontrastu nietypowych dla gruczolaka, naciekający otaczające tkanki,

L.p.	Jednostka kliniczna	Objawy podmiotowe i przedmiotowe	Typowe odchylenia w badaniach dodatkowych	Typowy obraz radiologiczny
		hiperglikemia, miopatia, zaburzenia nastroju		niekiedy z ogniskami martwicy – rak kory nadnercza
2.	Guz chromochłonny – <i>pheochromocytoma</i>	Napadowa tachykardia, ból głowy, poty, drżenie mięśniowe, blednięcie powłok, hipertensja/zwyżki wartości ciśnienia tętniczego, hiperglikemia, hipotensja ortostatyczna	↑Metoksykatecholaminy w moczu, ↑pochodne katecholamin w osoczu, ↑glukoza, ↑chromogranina A	Niejednorodny, bogatowaskularny guz o wysokich gęstościach natywnych i wskaźnikach wypłukiwania kontrastu nietypowych dla gruczolaka, zawierający ogniska martwicy, zwapnienia, przestrzenie torbielowate
3.	Hiperaldosteronizm pierwotny – zespół Conna	Hipertensja, hipokaliemia, zasadowica metaboliczna, inne niecharakterystyczne – często powikłania źle kontrolowanego nadciśnienia tętniczego lub zaburzeń elektrolitowych	↑Aldosteron, ↓renina, ↓aktywność reninowa osocza, ↓potas, ↑sód, ↑ARR, ↑ADRR	Zwykle nieduży guz o cechach typowych dla gruczolaka
4.	Guz wirylizujący	Wirylizacja, hirsutyzm	↑Androgeny nadnerczowe, ↑Hgb, poliglobulia	Zależnie od etiologii: guz o cechach typowych dla gruczolaka; guz o wysokich gęstościach natywnych i wskaźnikach wypłukiwania kontrastu nietypowych dla gruczolaka, naciekający otaczające tkanki, niekiedy z ogniskami martwicy – rak kory nadnercza

Tabela 1: Podsumowanie cech charakterystycznych dla endokrynopatii pochodzenia nadnerczowego.

Zespół Cushinga jest rezultatem niekontrolowanej i niepoddającej się fizjologicznym bodźcom hamującym hiperkortyzolemii (Ilustracja 3).



Ilustracja 3: Zaburzenia funkcji osi kortykotropowej w przypadku wystąpienia endogennej hiperkortyzolemii pochodzenia nadnerczowego. Przygotowano z pomocą BioRender.com.

Endogenna hiperkortyzolemia jest skutkiem wydzielania nadmiaru hormonów przez guz nadnercza – gruczolaka lub, rzadziej, raka kory nadnercza. Fenotyp pacjenta z zespołem Cushinga jest bardzo charakterystyczny: twarz księżycowata, bawoli kark, wypełnienie dołków nadobojczykowych, centralna dystrybucja tkanki tłuszczowej, zaniki mięśni proksymalnych kończyn, *plethora* na skórze twarzy oraz klatki piersiowej. W badaniach dodatkowych obserwowany jest zanik dobowego rytmu wydzielania kortyzolu, zwiększone dobowe wydalanie kortyzolu z moczem, a także brak wymiernej odpowiedzi na testy hamowania farmakologicznego z deksametazonem. Dodatkowo, obecne mogą być: dyselektrolicemia –

hipernatremia, hipokaliemia, nadkrwistość, nadpłytkowość, leukocytoza z neutrocytozą, hiperglikemia. Endogenna hiperkortyzolemia może prowokować szereg powikłań, w tym metabolicznych, sercowo-naczyniowych oraz infekcyjnych; pacjenci zwykle prezentują zaburzenia gospodarki węglowodanowej, nadciśnienie tętnicze niekiedy trudno poddające się leczeniu, dyslipidemię, mogą doświadczać zaburzeń z zakresu schorzeń zakrzepowozatorowych, a także infekcji – również oportunistycznych. Typowa ocena laboratoryjna pacjentów z podejrzeniem zespołu Cushinga opiera się na analizie wydzielania kortyzolu (rytm dobowy, dobowe wydalanie z moczem), ACTH jako wskaźnika pomocnego w ustaleniu etiologii hiperkortyzolemii (ACTH-zależna vs. ACTH-niezależna), androgenów nadnerczowych, a także charakterystycznych odchyłeń w podstawowych badaniach laboratoryjnych (glikemia na czczo, elektrolity, morfologia krwi obwodowej). Przesiewowym testem dynamicznym mającym ocenić prawdopodobieństwo hiperkortyzolemii jest test hamowania 1 mg deksametazonu (tzw. test *overnight*). Obraz radiologiczny guza powodującego zespół Cushinga może być wieloraki, od typowego niskodensyjnego gruczolaka do rozległej, zawierającej ogniska martwicy, naciekającej otoczenie masy wykazującej wysokie gęstości i współczynniki wypłukiwania kontrastu nietypowe dla gruczolaka – czyli prezentacji charakterystycznej dla raka kory nadnercza.

Zespół Conna rozwija się, kiedy zmiana ogniskowa nadnercza w sposób niekontrolowany i autonomiczny wydziela aldosteron będący głównym mineralokortykosteroidem ustroju. Zespół Conna charakteryzuje się tendencją do źle kontrolowanego nadciśnienia tętniczego, często wymagającego terapii wielolekowej. Pacjenci nie prezentują w badaniu fizykalnym typowych cech jawnej klinicznie endokrynopatii, jednak mogą być dostrzegalne powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego i/lub dyselektrolitemii. W badaniach dodatkowych uwagę zwracają zaburzenia gospodarki elektrolitowej z bardzo charakterystyczną, niekiedy głęboką i niepoddającą się suplementacji, hipokaliemią, wysokie stężenie aldosteronu i podwyższona wartość wskaźnika aldosteronowo-reninowego. Hormonalnym testem dynamicznym stosowanym do wykluczenia lub potwierdzenia zespołu Conna jest najczęściej test obciążenia solą dożylnie: wlew 0,9% chlorku sodu. Guz powodujący rozwój zespołu Conna jest zazwyczaj niewielkich rozmiarów gruczolakiem.

Guz chromochłonny jest nowotworem rdzenia kory nadnerczy, którego obecność skutkuje spontanicznymi lub prowokowanymi – np. głęboką palpacją jamy brzusznej – wyrzutami katecholamin. Podobnie jak w przypadku zespołu Conna, fenotyp pacjentów może przez długi

czas pozostawać niecharakterystyczny. Niekiedy, podczas wyrzutu katecholamin typowego dla *pheochromocytoma*, można zaobserwować tachykardię, nagłą bladłość powłok ciała oraz zlewne zimne poty. Do innych objawów choroby zaliczyć można obecność zwyczajek wartości ciśnienia tętniczego, zaparcia czy zaburzenia gospodarki węglowodanowej z tendencją do hiperglikemii. Dynamiczne testy hormonalne są stosowane rzadko, aby uniknąć kryzy nadciśnieniowej, natomiast podstawowe znaczenie diagnostyczne ma oznaczenie metabolitów katecholamin w osoczu lub moczu z dobowej zbiórki, a także poziom chromograniny A jako markera guzów neuroendokrynych. Guz chromochłonny ma charakterystyczny obraz radiologiczny: jest zwykle dużych rozmiarów i wysokiej gęstości natywnej, występują w nim ogniska martwicy, przestrzenie płynowe i zwapnienia, a wyplukiwanie kontrastu w TK jest nietypowe dla gruczolaka.

Guz wirylizujący jest rzadką jednostką kliniczną skutkującą niekontrolowaną produkcją i uwalnianiem androgenów. Wirylizacja to rozwój cech męskich – patologiczny u kobiet. Wirylizacja objawia się między innymi przerostem mięśni, zwłaszcza proksymalnych, kończyn, atletyczną sylwetką, obniżeniem tonu głosu, zmianą rysów twarzy, przerostem łechtaczki, łysieniem androgenowym, trądzikiem, hirsutyzmem – występowaniem owłosienia typu męskiego w obszarach androgenozależnych (np. okolica wargi górnej i żuchwy, kresy białej, brodawek sutkowych, pleców, pośladków, ud). Guz wirylizujący może mieć charakter gruczolaka wydzielającego androgeny lub, co wiąże się z gorszą prognozą, raka kory nadnercza. W badaniach dodatkowych uwagę zwraca wzrost stężenia androgenów, zwłaszcza androstendionu i DHEA-S, a także obecność cech typowych dla hiperandrogenemii, np. nadkrwistości. Celem potwierdzenia lub wykluczenia neoplastycznego charakteru hiperandrogenemii stosuje się cztero- lub pięciodniowy test hamowania wydzielania androgenów. Podobnie jak w przypadku zespołu Cushinga, cechy guza w badaniach obrazowych mogą być różnorakie zależnie od jednostki klinicznej odpowiedzialnej za rozwój wirylizacji – od obrazu łagodnego gruczolaka po cechy typowe dla raka kory nadnercza.

Praktyka kliniczna pokazuje ponadto, że możliwe jest występowanie guzów o mieszanym typie wydzielania. U chorych z rakiem kory nadnercza nierzadko obserwuje się zarówno cechy hiperkortyzolemii, jak i wirylizacji; podobne przypadki mogą dotyczyć także łagodnych gruczolaków. Opisywane są też przypadki guzów nadnercza zawierających tkankę kory i rdzenia, a w rezultacie tego zdolnych do jednoczesnej produkcji glikokortykosteroidów i katecholamin(15). Znane są także kazuistyczne opisy guzów nadnerczy wydzielających

ektopowo inne substancje, na przykład ACTH(16). Przypadki takie wymagają szczególnej czujności oraz ostrożnej, dogłębnej oceny klinicznej.

3.2.3 Guzy wykazujące subkliniczną aktywność hormonalną ze szczególnym uwzględnieniem łagodnej autonomicznej hiperkortyzolemii pochodzenia nadnerczowego

Opisane wcześniej wydzielające guzy nadnerczy mogą wykazywać subkliniczną aktywność hormonalną. Oznacza to, że nadprodukcja hormonów może być wykryta w badaniach dodatkowych, jednak typowe cechy jawnej klinicznie endokrynopatii są bardzo łagodne lub dotyczą głównie powikłań metabolicznych. Szczególnie interesującym zagadnieniem wydaje się łagodna autonomiczna hiperkortyzolemia pochodzenia nadnerczowego (dawniej: subkliniczny zespół Cushinga; obecnie: ang. *mild autonomous cortisol secretion*, MACS) będąca skutkiem z pozoru nieznacznej, przewlekłej nadprodukcji kortyzolu. Zależnie od badanej populacji, częstość MACS może wahać się w sposób istotny i osiągać odsetek od 5% do aż 48% ocenianych pacjentów(17). Według zaleceń ESE z 2023 roku, MACS powinno być rozpoznawane u pacjentów, którzy nie wykazują prawidłowego hamowania w teście z 1 mg deksametazonu, czyli prezentują w teście kortyzol >50 nmol/l(3). Jest to istotna zmiana w porównaniu do poprzednich zaleceń diagnostycznych dla guzów nadnerczy z 2016 roku inaczej definiujących autonomiczną sekrecję kortyzolu – proponowano wówczas termin „prawdopodobna autonomiczna sekrecja kortyzolu” (ang. „*possible autonomous cortisol secretion*”) w przypadku hamowania po deksametazonie do 50-138 nmol/l oraz „autonomiczna sekrecja kortyzolu” (ang. „*autonomous cortisol secretion*”) dla wyniku >138 nmol/l w teście(18). W przypadku rozpoznania MACS wskazane jest oznaczenie stężenia bazalnego ACTH celem oceny źródła autonomii wydzielania kortyzolu, a także wszechstronna ocena potencjalnych czynników wpływających na stężenie kortyzolu i odpowiedź w teście hamowania(3,19). Wielu autorów dostrzegło związek MACS z występowaniem zwiększonego ryzyka chorób metabolicznych i sercowo-naczyniowych: cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, otyłości oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych(20). Nie tylko zdolność do hamowania w teście z 1 mg deksametazonu jest istotna, ale także jego stopień: nawet w grupie pacjentów prawidłowo hamujących w teście *overnight*, cukrzyca i nadciśnienie tętnicze występowały rzadziej u pacjentów osiągających wyniki głębiej ujemne(21). Podobne obserwacje dotyczą także innych badań skupiających się na chorych z guzami nieaktywnymi hormonalne, MACS i zespołem Cushinga, potwierdzając, że wraz ze wzrostem stężenia kortyzolu w teście z 1 mg deksametazonu rośnie ryzyko rozwoju

powikłań sercowo-naczyniowych i metabolicznych(22). W związku z tym, zgodnie z zaleceniami ESE, pacjenci z potwierdzonym MACS powinni zostać rutynowo ocenieni pod kątem nadciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki węglowodanowej, ale także osteoporozy(3). Niemniej, zalecenia w jasny sposób podkreślają, że wystąpienie MACS nie musi prowadzić do rozwoju pełnoobjawowej endogennej hiperkortyzolemii, a leczenie operacyjne jest w takich przypadkach opcjonalne i powinno zostać dokładnie omówione w zespole wielospecjalistycznym z uwzględnieniem preferencji pacjenta(3).

3.3 Wprowadzenie do podstawowych zaburzeń metabolicznych

Wskutek rozwoju cywilizacyjnego, a co za tym idzie nieuchronnych zmian stylu życia, zaburzenia metaboliczne obserwowane są w populacji coraz częściej, zyskując status chorób cywilizacyjnych. Choroby cywilizacyjne to schorzenia przewlekłe, niezakaźne, pojawiające się wraz z rozwojem społeczeństwa – w piśmiennictwie anglojęzycznym sugestywnie nazywane „*diseases of affluence*”, co można tłumaczyć jako „choroby z bogactwa”. Cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, otyłość, dyslipidemie, dna moczanowa, schorzenia sercowo-naczyniowe to sztandarowe przykłady chorób cywilizacyjnych. Często obserwuje się jednocześnie występowanie kilku z powyższych przypadłości – w związku z tym WHO zdefiniowało kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego, znanego także jako zespół X, zakładając, iż ich współistnienie wiąże się ze szczególnie wysokim ryzykiem rozwoju powikłań. Według klasycznej definicji WHO w skład zespołu metabolicznego wchodzi zaburzenia gospodarki węglowodanowej/insulinooporność, a także przynajmniej dwa z następujących stanów: zaburzenia gospodarki lipidowej składające się z niskiego stężenia HDL-C lub hipertriglicydemii, podwyższona wartość ciśnienia tętniczego oraz zaburzony stosunek obwodu talii i obwodu bioder(23). Niemniej, w literaturze funkcjonuje kilka konkurencyjnych definicji zespołu metabolicznego, różniących się między sobą podejściem do oceny parametrów obwodu ciała, poziomem TG czy oceną stopnia insulinooporności(24). Należy jednakże podkreślić, iż wszystkie te definicje odnoszą się do dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz otyłości(24). Pomimo tego, że w poprzednich latach rozgorzała dyskusja na temat zasadności i przydatności rozpoznawania zespołu metabolicznego, wydaje się, iż termin ten pozostaje użyteczny dla klasyfikacji uogólnionych zaburzeń metabolicznych i wskazywania pacjentów o podwyższonym ryzyku powikłań czy nawet zgonu, zwłaszcza wskutek zdarzeń sercowo-naczyniowych(25,26). Częstość występowania zespołu metabolicznego w USA w populacji analizowanej w latach

2011-2016 wynosiła blisko 35%, nie różniąc się w sposób istotny między płciami i, co szczególnie niepokojące, w istotny sposób wzrosła wśród młodych pacjentów w wieku 20-39 lat(27). Oznacza to, że, o ile ten trend się nie zmieni, epidemia chorób cywilizacyjnych jedynie zwiększy się w przyszłości. W związku z tym zasadne i cenne wydaje się poszukiwanie potencjalnie modyfikowalnych czynników wpływających na rozwój schorzeń metabolicznych w populacji, a także próba wywołania korzystnych zmian w ich zakresie.

3.3.1 Zaburzenia gospodarki lipidowej

Zaburzenia gospodarki lipidowej to choroby częste w populacji. Dyslipidemie stanowią heterogenną grupę zaburzeń; podstawowe jednostki kliniczne wchodzące w spektrum dyslipidemii to hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, dyslipidemia aterogenna, a także, intensywnie badana w ostatnich latach, hiperlipoproteinemia (a). Tło zaburzeń gospodarki lipidowej jest często mieszane, a czynniki je warunkujące to, między innymi, styl życia, dieta, predyspozycje genetyczne, a także obecność schorzeń współistniejących. Jak podało AHA, w latach 2017-2020 stężenie TC ≥ 200 mg/dl zostało odnotowane u ok. 33% mężczyzn i 36% kobiet w populacji amerykańskiej(28). Zaburzenia gospodarki lipidowej bez wątplenia stanowią istotny problem kliniczny i terapeutyczny, przyczyniając się choćby do rozwoju blaszek miażdżycowych. Przykładowo, choroba niedokrwienna serca, wynikająca w przeważającej mierze z wytworzenia i destabilizacji blaszek miażdżycowych w naczyniach wieńcowych, razem z udarami mózgu stanowi główną przyczynę zgonów sercowo-naczyniowych(29). Zgodnie z danymi zaprezentowanymi przez WHO, szacuje się, że w samym 2019 roku 17,9 milionów zgonów na świecie (32%) spowodowanych było przez choroby układu krążenia; blisko 85% z tych przypadków było skutkiem udaru mózgu i zawału mięśnia sercowego(30). Zaburzenia gospodarki lipidowej nie są rzadkie także w chorobach endokrynologicznych – w zespole Cushinga częstość dyslipidemii szacuje się na 12-72%(31), a jej tło jest wieloczynnikowe i obejmuje zmiany w procesie lipolizy, produkcji wolnych kwasów tłuszczowych i cząsteczek VLDL, a także składowania lipidów w wątrobie i innych tkankach ustroju(32,33). Podstawę interwencji terapeutycznej w dyslipidemiach stanowi modyfikacja stylu życia, która pozwala uniknąć leczenia farmakologicznego u niektórych pacjentów(29). Głównym celem leczenia dyslipidemii jest obniżenie stężenia LDL-C; niemniej, jedynie niewielka frakcja krążącego cholesterolu pochodzi ze źródeł dietetycznych, co może tłumaczyć niepowodzenia izolowanej interwencji w styl życia(29). Szeroko stosowane i dobrze poznane środki farmakologiczne zmniejszające stężenie lipidów to statyny oraz ezetymib. Odkryciem ostatnich lat są leki z grupy inhibitorów PCSK9 (ewolokumab,

alirokumab), które są zdolne do obniżenia LDL-C o nawet 60% u pacjentów przyjmujących już maksymalne dawki statyn, a co za tym idzie istotnie obniżają ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych(29,34,35).

3.3.2 Zaburzenia gospodarki węglowodanowej

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej wiążą się z pojęciami takimi jak insulinooporność, hiperinsulinemia, nieprawidłowa glikemia na czczo i nieprawidłowa tolerancja glukozy, dotykając tym samym problemu różnych zdefiniowanych typów cukrzycy. Nieprawidłowa glikemia na czczo dotyczy pacjentów, u których przedposiłkowe stężenie glukozy mieści się w przedziale 100-125 mg/dl, natomiast nieprawidłowa tolerancja glukozy – pacjentów, u których w teście doustnego obciążenia glukozą glikemia wyniesie 140-199 mg/dl w 120. minucie testu. Jednym z kryteriów rozpoznania cukrzycy jest glikemia na czczo 126 mg/dl i więcej oceniona w dwóch osobnych dniach. Cukrzyca doświadczało już ok. 9.3% światowej populacji w roku 2019, a częstość jej występowania może według dostępnych prognoz wzrosnąć do 10.2% w roku 2030 i 10.9% w roku 2045(36). Cukrzyca prowadzi do szeregu powikłań narządowych i ogólnoustrojowych, np. niszcząc śródbłonek naczyń, uszkadzając nerwy czy zwiększając ryzyko infekcji. Większość stwierdzanych przypadków cukrzycy (ponad 90%) to cukrzyca typu II pojawiająca się często z wiekiem i towarzysząca innym zaburzeniom metabolicznym. Cukrzyca typu II wynika z oporności tkanek na insulinę, a co za tym idzie względnego niedoboru tego hormonu, skutkując niekontrolowanym wzrostem stężenia glukozy we krwi(37). Insulinooporność nie jest schorzeniem samym w sobie, ale stanem patofizjologicznym, w którym tkanki tracą wrażliwość na działanie insuliny; może towarzyszyć także innym jednostkom klinicznym, na przykład zespołowi policystycznych jajników. Za złoty standard dla oceny insulinooporności uznaje się klamrę metaboliczną, która jest testem dynamicznym pozwalającym ocenić zdolność do metabolizmu glukozy i/lub wrażliwość na insulinę(38). Przyjmuje się, że zadowalającymi surogatami dla klamry metabolicznej są parametry wyliczane na podstawie równań, przykładowo HOMA-IR i QUICKI, które dzięki prostocie stosowania znalazły stałe miejsce w codziennej praktyce(39).

Dokładna etiologia cukrzycy typu II jest trudna do jednoznacznego określenia, ponieważ ostateczne znaczenie ma kombinacja czynników takich jak styl życia, masa ciała, stosowana dieta, predyspozycje genetyczne czy pochodzenie etniczne(37). Zaburzenia gospodarki węglowodanowej mogą być także wtórne do endokrynopatii, np. zespołu Cushinga, akromegalii, nadczynności tarczycy czy guza chromochłonnego. W samym zespole Cushinga nieprawidłowości przemian węglowodanów stwierdzano u 27-87% pacjentów, natomiast

cukrzycę – u 11-47% pacjentów z tym rozpoznaniem(31). Możliwości terapeutyczne w cukrzycy są bardzo szerokie: obejmują leki z wielu klas, generacji i przyjmowanych różnymi drogami. Podstawą interwencji leczniczej jest, podobnie jak przy dyslipidemii, zachowanie właściwej higieny życia i stosowanie zachowań prozdrowotnych: regularnej aktywności fizycznej, diety o niskim indeksie glikemicznym oraz unikanie stresu. Spośród leków stosowanych w leczeniu cukrzycy szczególnie obiecujące wydają się leki z grupy inhibitorów receptora GLP-1 (liraglutyd, semaglutyd, dulaglutyd), które poza swoim działaniem hipoglikemizującym wykazują także działanie prowadzące do zmniejszenia masy ciała przez spowolnianie opróżniania żołądka oraz hamowanie łaknienia na poziomie ośrodkowego układu nerwowego(40).

3.3.3 Zaburzenia przemian kwasu moczowego

KM to cząsteczka powstająca na skutek rozpadu substancji azotowych, a konkretniej – w przypadku człowieka – puryn. Wysoki poziom KM prowadzi do rozwoju dny moczanowej, choroby związanej z odkładaniem kryształów moczanu sodu w obrębie stawów, oraz towarzyszącemu temu procesowi zapalnemu. Powszechnie wiadomo, że istotny wpływ na występowanie dny moczanowej mają liczne czynniki środowiskowe, a szczególnie dieta, w której dominuje mięso, owoce morza czy alkohol. Stężenie KM zależy bowiem od wielu czynników, na przykład wspomnianej już diety, predyspozycji genetycznych, przyjmowanych leków czy schorzeń współistniejących. W populacji amerykańskiej przebadanej w latach 2007-2008 w ramach badania NHANES, 21.4% pacjentów miało podwyższone stężenie KM; jednocześnie, 3.9% z przebadanych pacjentów zgłosiło rozpoznanie dny moczanowej(41,42). W ostatnich latach dużo uwagi zwrócono na wpływ podwyższonego stężenia KM w krwioobiegu na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego oraz nerek. Jednocześnie dostrzeżono związek hiperurykemii z występowaniem szeregu zaburzeń metabolicznych, takich jak otyłość, cukrzyca czy różnego typu dyslipidemie(42,43). Potwierdziło to także przywołane wcześniej badanie NHANES: wśród pacjentów z hiperurykemią, 50% chorowało na nadciśnienie tętnicze, 14% - cukrzycę, 54% - otyłość, 61% - przewlekłą chorobę nerek, 5% - przewlekłą niewydolność serca, natomiast 6% doświadczyło udaru, a 5% - zawału mięśnia sercowego. Co szczególnie ciekawe, średni wiek pacjentów zrekrutowanych do projektu wynosił jedynie 47 lat(41). Wysokie stężenie KM zostało uznane za czynnik predysponujący do rozwoju nadciśnienia tętniczego; co więcej, odnotowano, że wraz ze wzrostem stężenia KM w sposób istotny rosło także ryzyko innych schorzeń układu krążenia(42–47). Udowodniono, że u pacjentów z większym stężeniem KM wyższe jest rozkurczowe ciśnienie tętnicze, BMI,

glukoza i insulina na czczo, wykładniki insulinooporności, TG, a niższe HDL-C w porównaniu z grupą ze stężeniem KM w zakresie normy(48). W poprzednich latach zwrócono także uwagę na to, że w modelach mysich sama tkanka tłuszczowa była zdolna do wydzielania kwasu moczowego, zwłaszcza u osobników otyłych(49). Badania nad ludźmi wykazały ponadto, iż hiperurykemia wydaje się zależna nie tylko od samej ilości tkanki tłuszczowej, ale także jej dystrybucji w ciele(50). Wszystkie powyższe obserwacje są na tyle interesujące, że pojawiły się nawet głosy postulujące uznanie hiperurykemii za nową składową zespołu metabolicznego(42,51,52). Kontrola hiperurykemii jest stosunkowo prosta, polegająca na modyfikacji stylu życia – zwłaszcza diety, a także przyjmowaniu inhibitorów oksydazy ksantynowej, zwłaszcza allopurinolu. Dawkowanie allopurinolu powinno być dostosowywane do pożądanego efektu terapeutycznego, a w przypadkach ciężkiej hiperurykemii dawka dobową leku może osiągnąć do 900 mg zgodnie z dostępną na rynku polskim charakterystyką produktu leczniczego(43). Alternatywą dla allopurinolu w leczeniu hiperurykemii może być febuksostat, niepurynowy inhibitor oksydazy ksantynowej, jednak obecnie jego zastosowanie kliniczne nie jest jeszcze szerokie(53).

3.3.4 Zaburzenia metaboliczne w niewydzielających guzach nadnerczy

Przez wiele lat uważano, iż zaburzenia metaboliczne typowe są dla endokrynopatii jawnych klinicznie lub subklinicznych, nie dotyczą jednak guzów niewydzielających. Niemniej, dane z ostatnich lat pokazują, że profil metaboliczny pacjentów z niewydzielającymi guzami nadnerczy może być niekorzystny: obserwowano zwiększone ryzyko rozwoju insulinooporności, cukrzycy, miażdżycy i innych powikłań sercowo-naczyniowych oraz metabolicznych(54–58). Co więcej, dostępne są dane sugerujące poprawę profilu kardiometabolicznego u pacjentów z niewydzielającymi guzami nadnerczy, którzy poddani zostali adrenalektomii(59). Nawet w grupach pacjentów prezentujących pełne hamowanie w teście z 1 mg deksametazonu dostrzegalna jest różnica w zakresie zdrowia kardiometabolicznego między chorymi osiągającymi niższe i wyższe stężenia kortyzolu(21). Wydaje się, że całokształt dostępnych informacji może wskazywać na obecność utrzymującej się długoterminowo łagodnej nadprodukcji kortyzolu, która poddaje się jednak supresji w konwencjonalnie wykonywanych testach hamowania deksametazonem. Tematyka zaburzeń metabolicznych w niewydzielających guzach nadnerczy z całą pewnością wymaga pogłębienia badań celem zrozumienia pełnego rozmiaru i zakresu problemu, poznania czynników etiologicznych, jak i pełni implikacji klinicznych tego problemu.

3.4 Wprowadzenie do adipokin

Adipokiny, znane także pod nazwą adipocytokin, to związki chemiczne produkowane i wydzielane przez komórki tłuszczowe – adipocyty. Adipokiny stanowią heterogenną grupę cząsteczek, istotnie różniąc się pod względem aktywności i roli biologicznej. Wykazują działanie endokryne, parakryne oraz autokryne. Pierwsza z adipokin – leptyna – została opisana w 1994 roku, a jej odkrycie skutecznie zmieniło myślenie o tkance tłuszczowej, która zyskała znaczenie ważnego organu wydzielającego(60). Kolejne lata przyniosły dalsze odkrycia – przykładowo, adiponektynę opisano w roku 1995(61), apelinę w 1998 roku(62), a rezystynę w 2001 roku(63). Termin „adipocytokina” wywodzi się z greki i jest pochodną słów „*adipo*” – tłuszcz, „*cytos*” – komórka oraz „*kinos*” – ruch. Adipokiny stanowią istotny element nauk biologicznych i medycznych, łącząc tematykę endokrynologii, metabolizmu, zdrowia sercowo-naczyniowego oraz – zależnie od specyfiki cząsteczki – także innych komórek, tkanek i układów. Dostępne wyniki badań podstawowych i klinicznych podkreślają złożoność funkcji biologicznej adipocytokin oraz współzależność działania wybranych substancji z tej grupy, które mogą zachowywać się względem siebie synergistycznie lub antagonistycznie. Wskutek prowadzenia licznych badań dotyczących tematyki adipokin, współczesna wiedza medyczna stale się poszerza, jednocześnie pozwalając na poszukiwanie nowych substancji o potencjale diagnostycznym, prognostycznym oraz terapeutycznym, co może się okazać szczególnie cenne w obliczu panującej epidemii otyłości.

3.4.1 Leptyna

Leptyna wydaje się być najlepiej poznaną i opisaną adipokiną. Leptyna jest produktem genu *ob* i oddziałuje na specyficzny receptor LEPR, który występuje w postaci licznych izoform w wielu tkankach i komórkach, np. w gonadach, mózgu czy komórkach odpornościowych. Produkcja leptyny jest wprost proporcjonalna do zawartości tkanki tłuszczowej w ciele człowieka oraz BMI, a sama leptyna pełni istotną funkcję w utrzymaniu homeostazy energetycznej, służąc jako jeden z regulatorów wydatkowania i składowania energii w postaci tłuszczu(64). Stężenie leptyny drastycznie spada w sytuacji głodzenia – w sposób istotny już w 12 godzin od rozpoczęcia postu, osiągając nadir w 36. godzinie(65). Wysokie stężenie leptyny zmniejsza spożycie pokarmu u osobników nieotyłych; niemniej, zaobserwowano, że u osobników otyłych może występować swego rodzaju oporność na leptynę(64,66). Stężenie leptyny koreluje dodatnio z rozwojem oporności tkanek na insulinę, a jej poziom jest wprost proporcjonalny do ryzyka wystąpienia wynikającego z otyłości zespołu metabolicznego i jego składowych(67–72). Co więcej, zaobserwowano, że leptyna istotnie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe i im

wyższe jest jej stężenie, tym bardziej rośnie ryzyko rozwoju chorób układu krążenia(72–74). Rola leptyny nie ogranicza się jedynie do utrzymywania równowagi pożytkowania i składowania energii – leptyna wpływa także na zachowanie prawidłowej gęstości mineralnej kości i odpowiedniego metabolizmu tkanki kostnej, utrzymanie optymalnej funkcji układu odpornościowego, a także zachowaniu zdrowia reprodukcyjnego i prawidłowej funkcji płciowej(64). Co szczególnie ciekawe, analogi leptyny, na przykład metreleptyna, znajdują zastosowanie w niektórych jednostkach chorobowych, takich jak otyłość, osteoporoza, lipodystrofia czy brak miesiączki (*amenorrhea*) pochodzenia podwzgórzowego(75–77).

3.4.2 Adiponektyna

Adiponektyna jest kodowana przez gen *ADIPOQ* i wywiera efekt fizjologiczny przez receptory takie jak CDH13, AdipoR1 oraz AdipoR2. Poziom adiponektyny w krwioobiegu jest, w porównaniu z innymi białkami sygnałowymi, stosunkowo wysoki, a sama adiponektyna jest białkiem wytwarzanym przez adipocyty w największym stężeniu(78). Adiponektyna jest produkowana przez adipocyty, ale także mięśnie i łożysko. Aktywność biologiczna adiponektyny jest bardzo szeroka i skupia się głównie na wspomaganiu kontroli licznych procesów metabolicznych i zachowaniu równowagi ustroju. Działanie adiponektyny dotyczy regulacji przemian lipidów i homeostazy węglowodanowej, wspierania wrażliwości tkanek na insulinę, zarządzania wydatkowaniem energetycznym, a także wpływem na redukcję masy ciała(79–82). Udowodniono także, iż adiponektyna wykazuje działanie przeciwzapalne poprzez zmniejszanie stężenia czynnika martwicy nowotworów alfa, interleukiny 6 oraz innych chemokin(83,84). Stężenie adiponektyny jest niższe u pacjentów z otyłością, chorobami układu krążenia – w tym chorobą wieńcową – oraz zespołem metabolicznym, a hipoadiponektynemia wiąże się z tendencją do rozwoju nadkrzepliwości i nadciśnienia tętniczego(85–87). Postuluje się zatem, iż adiponektyna może stanowić ważny punkt dla rozwoju współczesnej farmakoterapii, a próby modyfikacji jej stężenia mogą przynosić plejotropowy efekt prozdrowotny(78,88). Co więcej, wydaje się, że skuteczna modyfikacja stężenia adiponektyny szerokodostępną farmakoterapią jest możliwa już obecnie – badania udowodniły, iż stężenie adiponektyny może rosnać w sposób istotny wskutek stosowania leków takich jak statyny czy metformina(89,90).

3.4.3 Rezystyna

Rezystyna powstaje w procesie translacji i transkrypcji genu *RETN*, jednak dotychczas nie zostało w pełni wyjaśnione, przez jaki receptor działa – sugeruje się, że mogą być to receptory

takie jak CAP1 i TLR4(91,92). Rezystyna jest produktem głównie adipocytów i komórek odpornościowych, zwłaszcza leukocytów jednojądrzastych i makrofagów, jednak można ją znaleźć także w komórkach endokrynnych (na przykład nadnercza, przysadka), szpiku kostnym oraz komórkach układu pokarmowego(93). Źródła krążącej rezystyny różnią się zależnie od obserwowanego gatunku – przykładowo, wydaje się, iż w przypadku modeli mysich pochodzi ona głównie z tkanki tłuszczowej, natomiast u ludzi jej produkcja w dużej mierze przebiega w komórkach odpornościowych(93,94). Rezystyna jest jednym z czynników wyzwalających stan przewlekłego zapalenia(94–96). Wydaje się zatem, iż może odgrywać znaczącą rolę w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych, zwłaszcza tworzeniu się płytek miażdżycowych, a w konsekwencji tego występowaniu udarów niedokrwiennych mózgu i ostrych zespołów wieńcowych; wskazuje także na predyspozycję do rozwoju arytmii – szczególnie migotania przedsionków(94,96). Obserwowano istotny związek podwyższonego stężenia rezystyny z rozwojem insulinooporności i zaburzeń homeostazy glukozy, a także rozwojem nadciśnienia tętniczego oraz dyslipidemii(94,96). Stężenie rezystyny jest także istotnie wyższe u pacjentów z zespołem metabolicznym niż w przypadkach bez tego rozpoznania(97). Co interesujące, stężenie rezystyny rośnie w przebiegu chorób nowotworowych, zwłaszcza rozsiańszych(98). Rozwój technik molekularnych oraz biotechnologii pozwolił na opracowanie swoistego przeciwciała wiążącego rezystynę, co stwarza nowe możliwości terapeutyczne(94,96).

3.4.4 **Apelina**

Apelina jest produktem genu *APLN* i ligandem dla receptora *APLNR*, znanego też jako *APJ* i występuje w wielu izoformach opisywanych zależnie od składu i długości cząsteczki, np. apelina-36, apelina-17 czy apelina-13. Struktura *APLNR* wykazuje wysokie podobieństwo do receptora dla angiotensyny(99). Receptor *APLNR* przez wiele lat uważany był za sierocy, co zmieniło się wraz z odkryciem apeliny; obecnie wiadomo, że oprócz apeliny łączy się z nim także białko Toddler. Stężenie apeliny jest wysokie m.in. w adipocytach, mięśniu sercowym czy ośrodkowym układzie nerwowym. Apelina wykazuje plejotropowy efekt na tkanki ustroju, mając szczególnie istotny wpływ na zdrowie sercowo-naczyniowe: poprawia kurczliwość mięśnia sercowego, odpowiada za kardioprotekcję, a także wpływa na ton waskulatury obwodowej, obniżając go i prowadząc do spadku wartości ciśnienia tętniczego(100–102). Co interesujące, działanie apeliny wydaje się przeciwstawne dla angiotensyny II, co może powstrzymać niekorzystny remodeling serca i zapobiegać rozwojowi schorzeń kardiologicznych(103,104). Apelina wykazuje aktywność w ośrodkowym układzie nerwowym, wpływając na homeostazę wodną ustroju i działając antagonistycznie do hormonu

antydiuretycznego, zmniejszając jego stężenie(105,106). Poziom apelinę ulega redukcji u pacjentów z zespołem metabolicznym, wykazując ponadto negatywną korelację z glikemią na czczo u pacjentów z tej grupy(107–109). Szerokie działanie apeliny dotyka także układu pokarmowego, kostno-szkieletowego, a także kontroli nad przyjmowaniem pokarmów(106,110–113). Natywne formy apeliny są szybko rozkładane przez endogenne peptydazy, dlatego ich rola terapeutyczna jest niewielka(114). Niemniej, odpowiednio zmodyfikowane analogi apeliny mogłyby okazać się przełomem w leczeniu wielu schorzeń, szczególnie sercowo-naczyniowych(114).

3.5 Ocena pacjentów z przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy

Standardowa ocena kliniczna pacjenta z przypadkowo wykrytym guzem nadnercza obejmuje badanie podmiotowe i przedmiotowe, diagnostykę radiologiczną oraz ocenę laboratoryjną wraz z wykonaniem hormonalnych testów dynamicznych wedle wskazań.

Badanie podmiotowe, czyli wywiad lekarski, powinno pozwolić na całościową ocenę stanu zdrowia pacjenta, a także szczegółowo skupić się na ocenie pod kątem ewentualnego występowania cech typowych dla endokrynopatii – Tabela 1 (strony 12-13) przedstawia typowe objawy zgłaszane przez pacjentów z jawnymi klinicznie schorzeniami endokrynologicznymi mogącymi być rezultatem aktywności wydzielniczej guzów nadnerczy.

Ważnym zagadnieniem jest wywiad w kierunku przewlekle lub epizodycznie przyjmowanych leków, które mogą wpłynąć na wyniki badań diagnostycznych oraz testów dynamicznych. W przypadku podejrzenia guza chromochłonnego należy omówić z pacjentem stosowaną przez niego dietę, ponieważ wybrane produkty mogą istotnie zwiększać stężenie metabolitów katecholamin w moczu. Tabela 2 przedstawia wybrane leki oraz inne substancje mogące interferować w oznaczenia laboratoryjne oraz inne procedury stosowane w rutynowej diagnostyce guzów nadnerczy.

L.p.	Jednostka kliniczna	Zakłócony etap oceny	Substancje mogące interferować w oznaczenia
1.	Hiperkortyzolemia endogenna ACTH-niezależna – zespół Cushinga	Każdy etap diagnostyki	Egzogenne glikokortykosteroidy
		Stężenie kortyzolu w surowicy	Estrogeny, tamoksifen
		Test z deksametazonem	Wiele substancji chemicznych, np. fentytoina, fenobarbital, barbiturany, karbamazepina, rifampicyna, klarytromycyna, erytromycyna, irinotekan, mifepriston, worikonazol, werapamil
2.	Guz chromochłonny – pheochromocytoma	Oznaczenia laboratoryjne: metabolity katecholamin w osoczu i/lub moczu	Lewodopa, trójpierścieniowe antydepresanty, rezerpina, klonidyna, buspiron, agoniści receptora beta- adrenergicznego czynniki dietetyczne: banany, kiwi, pomidory, czekolada, sery pleśniowe, napoje energetyczne, cola, kawa, herbata, alkohol i inne
3.	Hiperaldosteronizm pierwotny – zespół Conna	Oznaczenia laboratoryjne: stężenia składowych osi renina- angiotensyna-aldosteron	Antagoniści receptora aldosteronowego, antagoniści receptorów beta- adrenergicznych, sartany, inhibitory konwertazy angiotensyny
4.	Guz wirylizujący	Oznaczenia laboratoryjne: stężenia androgenów nadnerczowych	Estrogeny, glikokortykosteroidy, karbamazepina, fentytoina, danazol

Tabela 2: Wybrane czynniki egzogenne mogące interferować w ocenę hormonalną.

Dodatkowo warto nadmienić, że regularnie obserwowaną w diagnostyce zespołu Cushinga przeszkodą jest hiperkortyzolemia nieneoplastyczna (dawnej zespół pseudo-Cushinga). Hiperkortyzolemia nieneoplastyczna jest rezultatem utrzymującego się wzrostu stężenia kortyzolu niewynikającym z aktywności wewnątrzwydzielniczej nowotworu, może być obserwowana w wielu sytuacjach, przykładowo w ciąży, w przypadku niewyrównanej cukrzycy, w przebiegu schorzeń psychicznych lub u pacjentów nadużywających alkoholu(19). Objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą naśladować te spotykane w hiperkortyzolemii nowotworowej, a diagnostyka jest istotnie utrudniona. W przypadku podejrzenia hiperkortyzolemii nieneoplastycznej bardzo cenny jest dokładny wywiad lekarski, który może dostarczyć informacji potwierdzających tę hipotezę.

3.5.1 Ocena laboratoryjna

Ocena laboratoryjna pacjentów z przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy ma na celu wychwycenie odchyłeń typowych dla endokrynopatii. Sugerowany protokół diagnostyczny zawiera ocenę parametrów takich jak:

- późnowieczorne stężenie kortyzolu w surowicy lub ślinie, ewentualnie poranne i późnowieczorne jego stężenie w surowicy celem oceny rytmu wydzielania kortyzolu;
- poranne stężenie ACTH celem oceny pochodzenia ewentualnej hiperkortyzolemii;
- bazalne stężenie androgenów nadnerczowych – androstendionu oraz DHEA-S;
- bazalne stężenie aldosteronu oraz reniny lub aktywności reninowej osocza wraz z oceną wskaźnika ARR lub ADRR – zwłaszcza u pacjentów z tendencją do hipokaliemii i rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego(3);
- stężenie metoksykatecholamin w osoczu lub dobowe wydalanie metoksykatecholamin z moczem – zwłaszcza u pacjentów z guzem wykazującym radiologiczne cechy nietypowe dla łagodnego gruczolaka(3);
- dobowe wydalanie kortyzolu z moczem;
- podstawowe oznaczenia laboratoryjne: glikemia na czczo, elektrolity, morfologia krwi obwodowej, funkcja nerek i wątroby.

3.5.2 Hormonalne testy dynamiczne

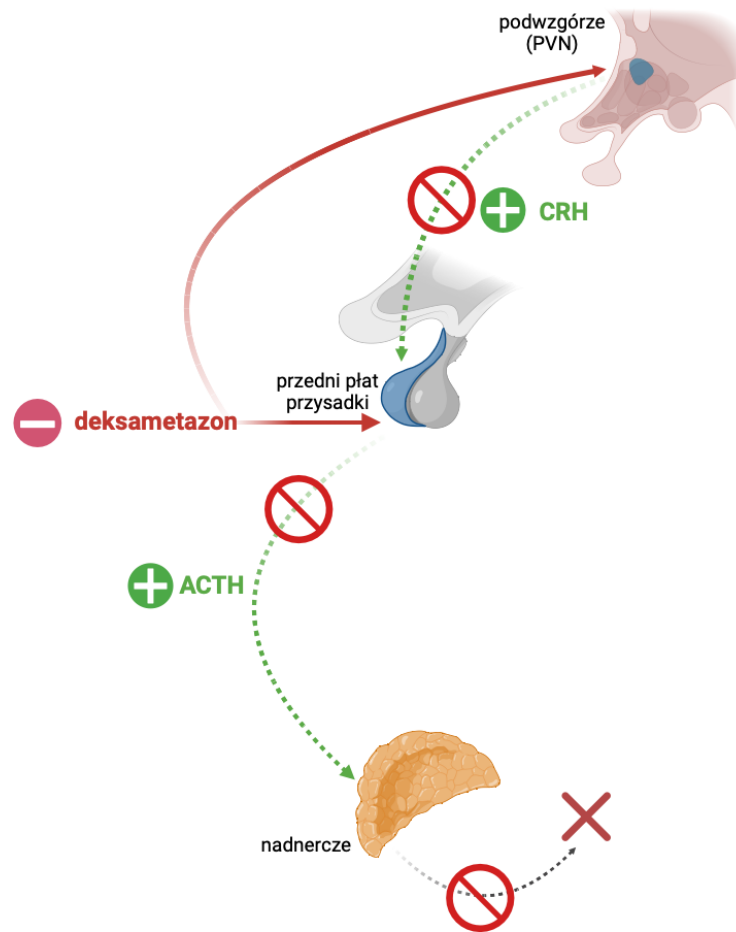
Tabela 3 przedstawia najczęściej wykorzystywane testy wraz z opisem ich przebiegu i interpretacją wyników.

L.p.	Jednostka kliniczna	Używany test dynamiczny	Zasada przeprowadzania	Interpretacja wyników
1.	Hiperkortyzolemia endogenna ACTH-niezależna – zespół Cushinga	Test hamowania 1 mg deksametazonu	1 mg deksametazonu p.o. o godzinie 23:00 – ocena stężenia kortyzolu w surowicy o godzinie 8:00 dnia kolejnego	Spadek stężenia kortyzolu ≤ 50 nmol/l wyklucza endogenną hiperkortyzolemię
2.	Guz chromochłonny – <i>pheochromocytoma</i>	Testy dynamiczne obecnie jedynie w wyjątkowych sytuacjach, mają znaczenie głównie historyczne – ryzyko niekontrolowanego wyrzutu katecholamin przez guz		
3.	Hiperaldosteronizm pierwotny – zespół Conna	Test dożylnego obciążenia solą – używany najczęściej	2000 ml 0,9% roztworu chlorku sodu i.v. w 4 godziny, w pozycji leżącej; początek testu w godzinach porannych (08:00-09:30)	Spadek stężenia aldosteronu poniżej 5 ng/dl (50 pg/ml) wyklucza pierwotny hiperaldosteronizm; stężenie aldosteronu powyżej 10 ng/dl (100 pg/ml) potwierdza diagnozę

L.p.	Jednostka kliniczna	Używany test dynamiczny	Zasada przeprowadzania	Interpretacja wyników
		Test doustnego obciążenia solą	6000 mg NaCl w diecie dziennie przez trzy dni; ocena stężenia aldosteronu w dobowej zbiórce moczu rozpoczętej w ostatnim dniu testu, dodatkowo uzupełniona o dobowe wydalanie sodu	Dobowe wydalanie aldosteronu z moczem >12 µg (33 nmol) potwierdza diagnozę; dobowe wydalanie sodu powyżej 200 mEq (4600 mg) potwierdza optymalne obciążenie solą
		Test z fludrokortyzonem	0,1 mg octanu fludrokortyzonu co 6 godzin przez 4 dni przy diecie bogatosodowej; ocena stężenia aldosteronu oraz aktywności reninowej osocza/reniny w czwartym dniu testu o godzinie 10:00, w pozycji siedzącej; dodatkowo ocena stężenia kortyzolu o godzinie 07:00 i 10:00	Aldosteron >6 ng/dl (60 pg/ml) przy aktywności reninowej osocza <1 ng/ml/godzinę oraz kortyzol niższy o 10:00 niż o 07:00 potwierdzają rozpoznanie
		Test z kaptoprilem	25-50 mg kaptoprilu p.o. po siedzeniu lub staniu przez przynajmniej 1 godzinę; pomiar aldosteronu i reniny przed i po 2 godzinach testu	Brak hamowania wydzielania aldosteronu przy hamowaniu wydzielania reniny potwierdza rozpoznanie; spadek stężenia aldosteronu o ≥30% wyklucza rozpoznanie
4.	Guz wirylizujący	Cztero- lub pięciodniowy test hamowania wydzielania androgenów	0,5 mg deksametazonu p.o. co 6 godzin (np. o 6:00, 12:00, 18:00, 24:00) przez cztery lub pięć dni – pobranie krwi o godzinie 08:00 w dniu przyjęcia ostatniej dawki; ocena stężenia androgenów w pobranej próbce	Spadek stężenia androgenów o przynajmniej 50% wyklucza neoplastyczne tło obserwowanych nieprawidłowości

Tabela 3: Hormonalne testy dynamiczne używane w rutynowej ocenie guzów nadnerczy. Na podstawie „Zarysu endokrynologii klinicznej” pod redakcją A. Syrenicza, Wydawnictwo Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, 2017.

Wykorzystywane testy biochemiczne bazują na fizjologicznych mechanizmach kontroli wewnątrzwydzielniczej: pętlom hamowania zwrotnego w zakresie osi koryktropowej lub autoregulacji układu RAA. W ocenie incidentaloma nadnerczy przesiewowo wykonuje się test z 1 mg deksametazonu celem wykluczenia autonomicznej hiperkortyzolemii(3). Podstawy fizjologiczne działania testu hamowania deksametazonem u pacjentów bez autonomicznego wydzielania kortyzolu przedstawia Ilustracja 4.



Ilustracja 4: Podstawy fizjologiczne testu hamowania deksametazonem u pacjentów niewykazujących autonomicznego wydzielania kortyzolu. Przygotowano z pomocą BioRender.com.

3.5.3 Ocena radiologiczna

Guzy nadnerczy mogą być wykrywane przypadkowo w badaniach obrazowych różnych metod: USG, TK oraz MR. Szacuje się, że guzy nadnerczy opisuje się w około 0,4% badań USG jamy brzusznej, a także w 1-5% badań TK regionu jamy brzusznej(2). Celem optymalnej oceny guzów nadnerczy wskazane jest jednak wykonanie TK lub MR, optymalnie w protokole

celowanym na nadnercza. Zalecenia ESE z 2023 roku sugerują, że przesiewowa ocena jest możliwa w oparciu o TK bez kontrastu(3). TK z kontrastem dostarcza cennych informacji na temat względnego i bezwzględnego wskaźnika wypłukiwania kontrastu, który z dużym prawdopodobieństwem pozwala rozróżnić zmiany łagodne – gruczolaki – od zmian o innym charakterze. Zgodnie z wytycznymi ESE, w przypadku cech typowych dla zmiany łagodnej w TK bez kontrastu (homogenność tkanek, gęstość natywna ≤ 10 jednostek Hounsfielda) dalsza ocena radiologiczna nie jest konieczna. Guzy o gęstości natywnej 11-20 jednostek Hounsfielda, rozmiarze poniżej 4 cm oraz bez autonomii wydzielniczej wymagają dalszej oceny radiologicznej. Jeśli ognisko ma rozmiar ≥ 4 cm i wykazuje heterogenną budowę lub gęstość natywną powyżej 20 jednostek Hounsfielda, ryzyko złośliwości jest wysokie – wskazana jest wówczas pilna ocena w wielospecjalistycznym zespole celem obrania optymalnej ścieżki diagnostyczno-terapeutycznej(3). W przypadku wyboru TK z kontrastem, sugerowane progi odcięcia pozwalające na odróżnienie guzów łagodnych to tradycyjnie 60% dla współczynnika całkowitego wypłukiwania kontrastu oraz 40% dla współczynnika względnego wypłukiwania kontrastu; niemniej, sugerowane jest obecnie, że czułość predykcijna dla tak wyznaczonych progów odcięcia może nie być wystarczająca i skutkować błędną interpretacją obrazu radiologicznego(3,115). Tabela 1 na stronach 12-13 przedstawia podstawową charakterystykę radiologiczną wybranych guzów nadnerczy.

4. Cel pracy

Celem głównym badania była ocena wybranych parametrów stanu metabolicznego u pacjentów z przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy nieczynnymi hormonalnie:

- lipidogramu,
- stężenia kwasu moczowego,
- glikemii i insulinemii na czczo,
- wskaźników insulinooporności,
- adipocytokin (adiponektyna, leptyna, rezystyna, apelina).

Cele szczegółowe:

1. Ocena porównawcza w zakresie wybranych danych dotyczących wywiadu lekarskiego, parametrów antropometrycznych i laboratoryjnych między grupą badaną a grupą kontrolną oraz dodatkowymi grupami porównywanymi.
2. Ocena zależności między wybranymi danymi dotyczącymi wywiadu lekarskiego, a także parametrami antropometrycznymi i laboratoryjnymi a adipocytokinami w grupie badanej oraz w grupie wszystkich pacjentów poddawanych analizie.
3. Ocena zależności pomiędzy stężeniami badanych adipocytokin w grupie badanej, grupie kontrolnej oraz dodatkowych grupach porównywanych.

5. Materiały i metody

Badanie prospektywne prowadzone było za zgodą Niezależnej Komisji Bioetycznej przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym, numery zgód: NKBBN/420/2018, NKBBN/420-390/2021, NKBBN/420-738/2021, NKBBN/420-279/2022, NKBBN/420-724/2022. Do projektu zrekrutowano łącznie 170 dorosłych pacjentów.

Kryteria włączenia obejmowały:

- pacjentów z incidentaloma nadnercza przyjętych do Kliniki Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku celem planowej diagnostyki;
- obecność przynajmniej jednego guza nadnercza wielkości ≥ 1 cm potwierdzonego w badaniu tomografem komputerowym i/lub rezonansem magnetycznym;
- świadomą zgodę na uczestnictwo w badaniu.

Kryteria wyłączenia obejmowały:

- brak zgody na udział w badaniu;
- jawną aktywność hormonalną zmiany w nadnerczu lub inny znany charakter guza, ze szczególnym uwzględnieniem zmian złośliwych;
- ciążę;
- aktywną infekcję;
- aktywną chorobę nowotworową.

Zrekrutowani pacjenci zostali podzieleni na dalsze podgrupy celem przeprowadzenia analizy danych. Główną grupę badaną stanowili pacjenci z guzem/guzami nadnerczy, bez potwierdzonej jawnej oraz subklinicznej aktywności hormonalnej pochodzenia nadnerczowego, spełniający kryteria włączenia do badania i niespełniający kryteriów wyłączenia.

Grupę kontrolną stanowili pacjenci z wolem guzkowym obojętnym w eutyreozie, którzy przedstawili badania obrazowe wykluczające obecność guza/guzów nadnercza wykonane do 5 lat przed rekrutacją do badania. Dodatkowo, w związku z prezentowanymi cechami klinicznymi lub odchyleniami w wykonanym teście dynamicznym, w toku badania wyłoniono dodatkowe dwie grupy pacjentów, z którymi zestawiono grupę badaną:

- grupa porównywana #1: pacjenci z guzem/guzami nadnercza, bez rozpoznania wola guzkowego, u których stwierdzono MACS;
- grupa porównywana #2: pacjenci z guzem/guzami nadnercza oraz wolem guzkowym obojętnym w eutyreozie, u których wykluczono MACS.

Z ostatecznej analizy wykluczono 29 pacjentów: 13 z powodu wykonania testu dynamicznego innego niż test z 1 mg deksametazonu, 2 z powodu aktywnej infekcji, 1 z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 5 z powodu jawnej aktywności hormonalnej guza/guzów nadnercza, 4 z powodu charakteru zmiany guzowatej (1 – potwierdzona histopatologicznie ganglioneuroma, 1 – zachyłek żołądka radiologicznie naśladujący zmianę ogniskową nadnercza, 2 – zmiany przerzutowe), a także, celem ujednoczenia analizy statycznej, 4 pacjentów z wolem guzkowym obojętnym oraz guzem/guzami nadnerczy wykazujących MACS. Całokształt procesu rekrutacji grup przedstawia Diagram 1.

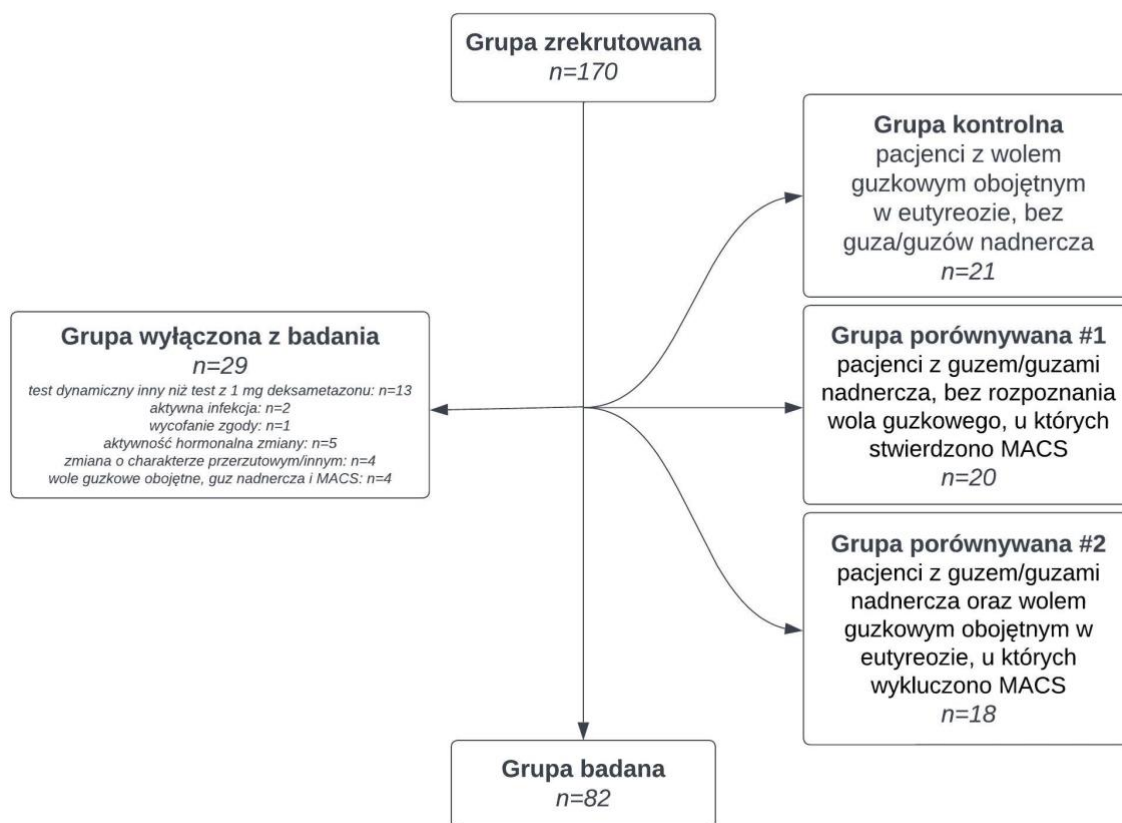


Diagram 1: Schematyczny proces rekrutacji do badania.

Definicja MACS pochodziła z zaleceń ESE z 2023 roku i obejmowała pacjentów, którzy nie osiągnęli optymalnego hamowania w teście z 1 mg deksametazonu wynoszącego ≤ 50 nmol/l oraz nie prezentowali cech jawnej klinicznie hiperkortyzolemii(3).

Krew do oznaczeń laboratoryjnych była pobierana w godzinach porannych (08:00-10:00) przez wykwalifikowany personel medyczny z żyły obwodowej. Pacjenci pozostawali na czczo. Następnie materiał był przekazywany bezpośrednio do analizy w laboratorium lub wirowany (4 st. C, 5000 obrotów/min., 15 minut), pipetowany (osocze i surowica) i mrożony w niskiej temperaturze (-80 stopni Celsjusza) w opisanych pojemnikach typu eppendorf. Nie odnotowano powikłań związanych z pobraniem materiału u żadnego ze zrekrutowanych pacjentów.

Analiza laboratoryjna obejmowała oznaczenie glukozy, insuliny, lipidogramu (TC, LDL-C, HDL-C, TG), KM, adipokin (leptyna, adiponektyna, rezystyna, apelina), a także kortyzolu po teście z 1 mg deksametazonu (oprócz pacjentów z grupy kontrolnej – z wolem obojętnym, bez guza/guzów nadnercza). Na podstawie uzyskanych stężeń glukozy oraz insuliny na czczo wyliczono parametry insulinooporności HOMA-IR oraz QUICKI.

Parametr HOMA-IR wyliczono, korzystając ze wzoru:

$$\text{HOMA} - \text{IR} = \frac{\text{insulina na czczo} [\mu\text{U/ml}] \cdot \text{glukoza na czczo} [\text{mg/dl}]}{405}$$

Parametr QUICKI wyliczono, korzystając ze wzoru:

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{\log \text{insulina na czczo} \left[\frac{\mu\text{U}}{\text{ml}} \right] + \log \text{glukoza na czczo} \left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right]}$$

Większość oznaczeń laboratoryjnych (insulina, glukoza, lipidogram, KM, kortyzol) zlecono komercyjnemu laboratorium diagnostycznemu, natomiast ocenę adipokin wykonał wykwalifikowany specjalista analityki medycznej na specjalne zlecenia badaczy. Należy zauważyć, że w trakcie realizacji projektu, w sposób niezależny od badaczy, jednokrotnie zmieniła się standaryzowana norma laboratoryjna dla kwasu moczowego – w związku z tym wyniki dotyczące tego parametru przedstawiono jako wartość liczbowa, a także procent normy. Wyniki stężenia LDL-C były interpretowane zgodnie z wysokością ryzyka sercowo-naczyniowego interpretowanego według punktacji w skali SCORE. Celem ujednoczenia analizy, za punkty odcięcia przyjęto normy skrajne: <55 mg/dl jak dla osób z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (ryzyko $\geq 10\%$ według skali SCORE) oraz <116 mg/dl jak dla

osób z małym ryzykiem sercowo-naczyniowym (ryzyko <1% według skali SCORE). Wykorzystane zestawy do oznaczeń laboratoryjnych, metody oznaczenia oraz wartości normalne przedstawia Tabela 4.

L.p.	Nazwa oznaczenia	Używany zestaw	Metoda pomiarowa wg producenta	Norma laboratoryjna, jednostka miary
1.	Glukoza	Alinity c Glucose Reagent Kit, nr referencyjny 07P55, Abbott GmbH & Co., Niemcy	Enzymatyczna	<100 mg/dl
2.	Insulina	Alinity i Insulin-Reagent Kit, nr referencyjny 04T75, Abbott GmbH & Co., Niemcy	Immunochemiczna z użyciem mikrocząstek i znacznika chemiluminescencyjnego (CMIA)	2-25 µU/ml
3.	TC	Alinity c Cholesterol2, nr referencyjny 04T88, Abbott GmbH & Co., Niemcy	Enzymatyczna	115-190 mg/dl
4.	HDL-C	Alinity c Ultra HDL Reagent Kit, nr referencyjny 07P75, Abbott GmbH & Co., Niemcy	Oparta na przyspieszaczach reakcji i detergencie selektywnym	>45 mg/dl
5.	LDL-C	Alinity c Direct LDL Reagent Kit, nr referencyjny 07P71, Abbott GmbH & Co., Niemcy	Pomiar bezpośredni – płynny detergent selektywny, pomiar pośredni według metody wyliczanej	Zależnie od populacji według norm laboratorium: <55 mg/dl u osób z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (ryzyko $\geq 10\%$ wg skali SCORE); <70 mg/dl - u osób z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (ryzyko $\geq 5\%$ do <10% wg Skali SCORE); <100 mg/dl - u osób z umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym (ryzyko $\geq 1\%$ do <5% wg skali SCORE); <116 mg/dl - u osób z małym ryzykiem sercowo-naczyniowym (ryzyko <1% wg skali SCORE)

L.p.	Nazwa oznaczenia	Używany zestaw	Metoda pomiarowa wg producenta	Norma laboratoryjna, jednostka miary
6.	TG	Alinity c Triglyceride Reagent Kit, nr referencyjny 07P77, Abbott GmbH & Co., Niemcy	Oksydaza glicerolofosforanowa	<150 mg/dl
7.	KM	Alinity c Uric Acid2, nr referencyjny 04U09, Abbott GmbH & Co., Niemcy	Urykaza	Do 15.02.2021: 3,7-8,0 mg/dl Od 15.02.2021: 2,6-6,0 mg/dl
8.	Kortyzol	Alinity i Cortisol Reagent Kit, nr referencyjny 08P33, Abbott GmbH & Co., Niemcy	Immunochemiczna z użyciem mikrocząstek i znacznika chemiluminescencyjnego (CMIA)	Oczekiwane stężenie po teście z 1 mg DXM u pacjentów bez endogennej hiperkortyzolemii: ≤50 nmol/l
9.	Adiponektyna	Human Adiponectin ELISA, nr referencyjny RD195023100, Biovendor, Republika Czeska	Immunoenzymatyczna (ELISA)	Nie dotyczy – brak szerokiej standaryzacji, µg/ml
10.	Leptyna	Human Leptin ELISA, nr referencyjny RD191001100, Biovendor, Republika Czeska	Immunoenzymatyczna (ELISA)	Nie dotyczy – brak szerokiej standaryzacji, ng/ml
11.	Rezystyna	Human Resistin ELISA, nr referencyjny RD191016100, BioVendor, Republika Czeska	Immunoenzymatyczna (ELISA)	Nie dotyczy – brak szerokiej standaryzacji, ng/ml
12.	Apelina	Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit for Apelin (APLN), nr referencyjny CED066Hu, Cloud-Clone Corporation, USA	Immunoenzymatyczna (ELISA)	Nie dotyczy – brak szerokiej standaryzacji, pg/ml

Tabela 4: Wykorzystane zestawy do oznaczeń laboratoryjnych, metody oznaczenia oraz wartości normalne dla parametrów ocenianych w projekcie.

Dodatkowo, celem wykluczenia aktywności hormonalnej zmian w nadnerczach, ocenie poddano stężenie androstendionu, DHEA-S, poranne stężenie kortyzolu oraz ACTH, stężenie elektrolitów, morfologię krwi obwodowej, glikemię na czczo, dobowe wydalanie kortyzolu z moczem, a w przypadkach klinicznie uzasadnionych stężenie aldosteronu oraz reniny lub aktywności reninowej osocza, a także metoksykatecholamin w osoczu i/lub moczu. Testem dynamicznym wykonywanym celem wykluczenia endogennej hiperkortyzolemii był test z 1 mg deksametazonu. U niektórych pacjentów, w przypadkach niejasnych lub wątpliwych, ponownie oceniono badania obrazowe nadnerczy w ramach konsylium endokrynologiczno-radiologicznego celem doprecyzowania charakterystyki guza/guzów.

Ponadto zebrane zostały podstawowe dane medyczne, antropometryczne oraz metrykalne pacjentów: wywiad chorobowy na dzień przyjęcia (ze szczególnym uwzględnieniem rozpoznania otyłości, dyslipidemii, hiperurykemii/dny moczanowej, zaburzeń przemiany glukozy – cukrzycy/nieprawidłowej glikemii na czczo, nadciśnienia tętniczego), informacje na temat przyjmowanych leków (ze szczególnym uwzględnieniem metforminy, statyn, allopurinolu, spironolaktonu), masa ciała, wzrost, wiek, płeć. Na podstawie uzyskanych danych na temat masy ciała i wzrostu pacjentów obliczono wskaźniki BMI zgodnie ze wzorem:

$$BMI = \frac{\text{masa ciała [kg]}}{\text{wzrost [m]}^2}$$

Zestawione dane poddano analizie statystycznej. Zmienne o charakterze ciągłym przedstawiono za pomocą średniej \pm SD lub za pomocą mediany i IQR, a zmienne jakościowe za pomocą proporcji. Zgodności rozkładu zmiennych ciągłych z rozkładem normalnym sprawdzano z użyciem testu Kołmogorowa-Smirnowa. Istotność statystyczną różnic między średnimi zmiennych ciągłych niezależnych o rozkładzie normalnym oceniano testem t-Studenta, a zmiennych ciągłych niezależnych o rozkładzie niezgodnym z rozkładem normalnym testem U Manna-Whitneya. Zmienne kategoryczne porównano za pomocą testu χ^2 Pearsona lub tam, gdzie było to konieczne, dokładnego testu Fishera. Korelacje, w zależności od rozkładu zmiennych, oceniano testem korelacji Pearsona lub testem korelacji Spearmana.

6. Wyniki

6.1 Charakterystyka grupy badanej

Grupa badana składała się z 82 pacjentów z guzami nadnerczy, u których wykluczono subkliniczną lub jawną klinicznie endokrynopatię. Średni wiek pacjentów wynosił 64.1 ± 11.2 lat. Grupa składała się z 54 kobiet (65.9%). 34 chorych (41.5%) z tej grupy spełniało kryteria rozpoznania otyłości. U 55 (67.1%) pacjentów z grupy badanej zdiagnozowano na dzień przyjęcia do szpitala nadciśnienie tętnicze, u 24 (29.3%) - zaburzenia metabolizmu glukozy (nieprawidłowa glikemia na czczo/cukrzyca), u 43 (52.4%) - dyslipidemię, natomiast u 6 (7.3%) - hiperurykemię/dnę moczanową. 21 (25.6%) pacjentów przyjmowało metforminę, 41 (50.0%) – statynę, 6 (7.3%) – allopurinol, a 3 (3.7%) – spironolakton. Podstawowe dane kliniczne dotyczące grupy badanej zawiera Tabela 5.

Oceniany parametr	Grupa badana n=82
Wiek, lata (średnia \pm SD) (mediana, IQR)	64.1 ± 11.2 64.5 (57.0-71.0)
Płeć żeńska (n, %)	54 (65.9)
BMI*, kg/m ² (średnia \pm SD) (mediana, IQR)	29.5 ± 5.5 28.5 (26.0-32.0)
Otyłość (n, %)	34 (41.5)
Nadciśnienie tętnicze przy przyjęciu (n, %)	55 (67.1)
Zaburzenia metabolizmu glukozy (nieprawidłowa glikemia na czczo/cukrzyca) przy przyjęciu (n, %)	24 (29.3)
Hiperurykemia/dna moczanowa przy przyjęciu (n, %)	6 (7.3)
Dyslipidemia przy przyjęciu (n, %)	43 (52.4)
Przyjmowanie spironolaktonu przy przyjęciu (n, %)	3 (3.7)
Przyjmowanie metforminy przy przyjęciu (n, %)	21 (25.6)
Przyjmowanie allopurinolu przy przyjęciu (n, %)	6 (7.3)
Przyjmowanie statyny przy przyjęciu (n, %)	41 (50.0)

Tabela 5: Podstawowe dane kliniczne dotyczące grupy badanej. Symbol „*” wskazuje zmienne o rozkładzie innym niż normalny.

Średnia stężenia kortyzolu w teście z deksametazonem wynosiła 31.4 ± 6.3 nmol/l, u żadnego z pacjentów stężenie kortyzolu nie wyniosło >50 nmol/l. W grupie badanej średnia stężenia glukozy na czczo wynosiła 104.3 ± 29.9 mg/dl, u 36 (43.9%) pacjentów obserwowano stężenie glukozy przekraczające 99 mg/dl. Średnia stężenia KM wyniosła 5.5 ± 1.3 mg/dl, a średnia

obserwowanych wartości osiągała $79.1 \pm 21.4\%$ wartości normy. U 14 (17.1%) badanych chorych stężenie KM wynosiło więcej niż górna granicy normy laboratoryjnej. Oceniono także parametry lipidowe, średnie stężenia poszczególnych frakcji lipidów wynosiły kolejno: dla TC równało się 191.3 ± 48.8 mg/dl, HDL-C – 51.3 ± 15.3 mg/dl, LDL-C – 114.5 ± 42.6 mg/dl, TG – 132.3 ± 86.1 mg/dl. Jednocześnie, w odniesieniu do norm laboratoryjnych referencyjnego laboratorium wykonującego oznaczenia pokazanych w Tabeli 6 – 65 (79.3%) pacjentów miało TC powyżej górnej granicy normy; obniżony HDL-C – 27 (32.9%) pacjentów; podwyższone stężenie TG – 23 (28.0%) pacjentów. W przypadku LDL-C, 38 (46.3%) pacjentów nie spełniało kryteriów wyrównania gospodarki lipidowej dla osób z małym ryzykiem sercowo-naczyniowym (ryzyko <1% wg skali SCORE – zalecany LDL-C <116 mg/dl), natomiast LDL-C u jedynie 5 (6.1%) pacjentów mieścił się w zakresie zalecanym osobom z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (ryzyko $\geq 10\%$ wg skali SCORE – zalecany LDL-C <55 mg/dl). Średnie stężenie insuliny na czczo wyniosło 11.0 ± 12.0 μ U/ml i było ponad górną granicą normy u 5 (6.1%) ocenianych osób. Po zestawieniu stężenia glukozy i insuliny na czczo uzyskano dane na temat wskaźników insulinooporności: średnia wartość wskaźnika QUICKI wyniosła 0.34 ± 0.03 , a średnia wartość wskaźnika HOMA-IR – 3.0 ± 4.2 . Średnie stężenia adipocytokin wynosiły kolejno: adiponektyna - 12.3 ± 7.0 μ g/ml, rezystyna – 7.8 ± 3.8 ng/ml, leptyna – 19.1 ± 14.8 ng/ml, apelina – 2505.0 ± 1914.2 pg/ml. Tabela 6 podsumowuje uzyskane wyniki badań dodatkowych.

Oceniany parametr	Grupa badana n=82
Kortyzol w teście z 1 mg deksametazonu*, nmol/l (średnia \pm SD) (mediana, IQR)	31.4 ± 6.3 27.5 (27.5-35.0)
Glukoza na czczo*, mg/dl (średnia \pm SD) (mediana, IQR) wynik poza normą (n, %)	104.3 ± 29.9 97.0 (89.0-110.5) 36 (43.9)
KM*, mg/dl (średnia \pm SD) (mediana, IQR) wynik poza normą (n, %)	5.5 ± 1.3 5.6 (4.6-6.5) 14 (17.1)
% normy (średnia \pm SD) (mediana, IQR)	79.1 ± 21.4 76.9 (62.5-93.8)

Oceniany parametr	Grupa badana n=82
TC, mg/dl (średnia ±SD) (mediana, IQR) wynik poza normą (n, %)	191.3 ± 48.8 185.0 (154.0-226.3) 65 (79.3)
HDL-C*, mg/dl (średnia ±SD) (mediana, IQR) wynik poza normą (n, %)	51.3 ± 15.3 50.0 (42.8-57.0) 27 (32.9)
LDL-C, mg/dl (średnia ±SD) (mediana, IQR) wynik poza normą (n, %)	114.5 ± 42.6 111.0 (78.7-142.8) dla <55 mg/dl: 77 (93.9) dla <116 mg/dl: 38 (46.3)
TG*, mg/dl (średnia ±SD) (mediana, IQR) wynik poza normą (n, %)	132.3 ± 86.1 113.0 (87.5-151.0) 23 (28.0)
Insulina*, μU/ml (średnia ±SD) (mediana, IQR) wynik poza normą (n, %)	11.0 ± 12.0 8.6 (5.8-12.4) 5 (6.1)
QUICKI (średnia ±SD) (mediana, IQR)	0.34 ± 0.03 0.34 (0.32-0.37)
HOMA-IR* (średnia ±SD) (mediana, IQR)	3.0 ± 4.2 2.1 (1.3-3.4)
Adiponektyna*, μg/ml (średnia ±SD) (mediana, IQR)	12.3 ± 7.0 10.5 (8.2-15.9)
Rezystyna*, ng/ml (średnia ±SD) (mediana, IQR)	7.8 ± 3.8 6.3 (5.0-11.1)
Leptyna*, ng/ml (średnia ±SD) (mediana, IQR)	19.1 ± 14.8 14.2 (8.7-26.7)
Apelina*, pg/ml (średnia ±SD) (mediana, IQR)	2505.0 ± 1914.2 1883.5 (1366.8-3246.5)

Tabela 6: Wyniki parametrów laboratoryjnych w grupie badanej. Symbol „*” wskazuje zmienne o rozkładzie innym niż normalny.

6.2 Porównanie grupy badanej, grupy kontrolnej i pozostałych grup

Z grupą badaną zostały porównane łącznie trzy inne grupy pacjentów: grupa kontrolna – pacjenci z wolem guzkowym obojętnym w eutyreozy bez guza/guzów nadnerczy; grupa porównywana #1 – pacjenci z guzem/guzami nadnerczy, bez rozpoznania wola guzkowego, u których stwierdzono MACS; grupa porównywana #2 – pacjenci z guzem/guzami nadnerczy oraz wolem guzkowym obojętnym w eutyreozy, u których wykluczono MACS.

W pierwszej kolejności grupę badaną porównano z grupą kontrolną – pacjentami z wolem guzkowym obojętnym bez guzów nadnerczy. W grupie badanej obserwowano istotnie częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego ($p < 0.001$), pacjenci statystycznie znacznie częściej byli także leczeni metforminą ($p = 0.040$). Stężenie kwasu moczowego było wyższe w grupie badanej ($p = 0.040$). W przypadku parametrów lipidowych, istotne statystycznie różnice dotyczyły HDL-C ($p = 0.034$) i TG ($p = 0.035$) – stężenie HDL-C było wyższe w grupie kontrolnej, natomiast TG – w grupie badanej. Grupy różniły się także pod względem stężenia rezystyny ($p < 0.001$), które wyższe było w grupie badanej. Uwagę zwracało także zestawienie stężeń adiponektyny w obu grupach – różnica zbliżona była do poziomu istotności statystycznej, jednak jej nie osiągnęła ($p = 0.051$), ze stężeniem adiponektyny niższym w grupie badanej. W przypadku pozostałych cech, obciążeń, stosowanego leczenia oraz wyników badań dodatkowych nie obserwowano istotnych statystycznie różnic. Tabela 7 zawiera wyniki wykonanych obliczeń.

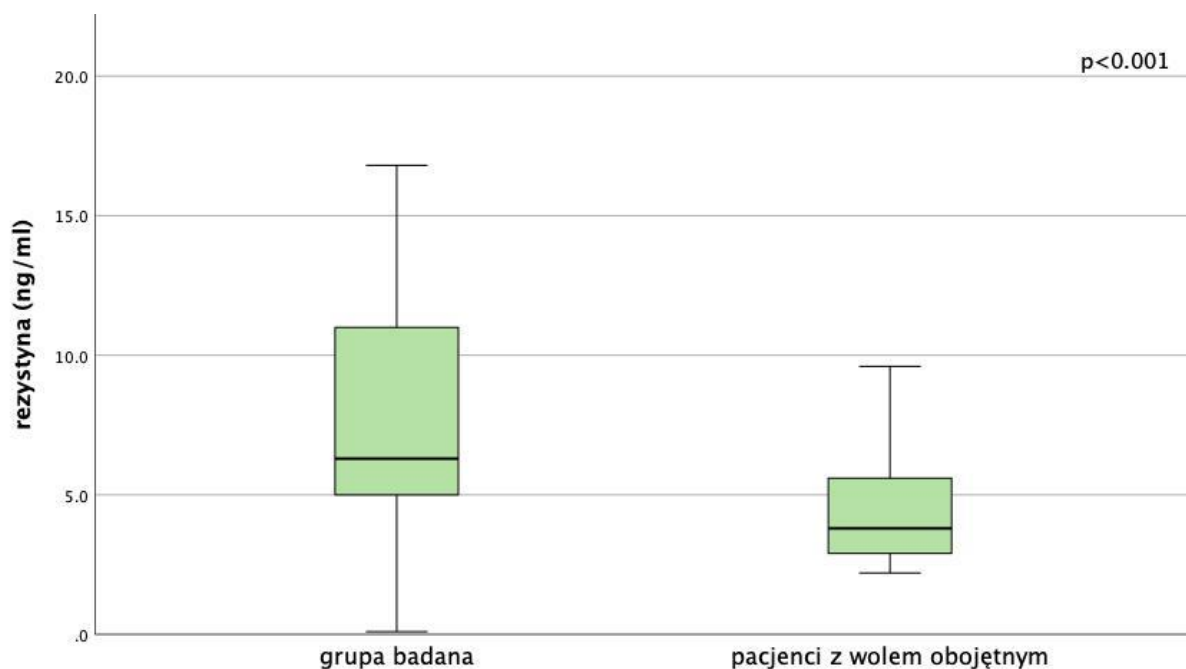
Parametr	Grupa badana n=82	Grupa kontrolna: pacjenci z wolem obojętnym bez guzów nadnerczy n=21	p
Parametry metrykalne, antropometryczne i dotyczące wywiadu lekarskiego			
Wiek, lata (średnia \pm SD) (mediana, IQR)	64.1 \pm 11.2 64.5 (57.0-71.0)	57.6 \pm 11.7 56.0 (52.0-67.0)	0.021
Płeć żeńska (n, %)	54 (65.9)	19 (90.5)	0.027
BMI* (średnia \pm SD) (mediana, IQR)	29.5 \pm 5.5 28.5 (26.0-32.0)	27.0 \pm 4.7 27.0 (22.0-29.5)	0.066
Otyłość (n, %)	34 (41.5)	5 (23.8)	0.137
Nadciśnienie tętnicze przy przyjęciu (n, %)	55 (67.1)	5 (23.8)	<0.001
Zaburzenia metabolizmu glukozy (nieprawidłowa glikemia na czczo/cukrzyca) przy przyjęciu (n, %)	24 (29.3)	2 (9.5)	0.063

Parametr	Grupa badana n=82	Grupa kontrolna: pacjenci z wolem obojętnym bez guzów nadnerczy n=21	p
Hiperurykemia/dna moczanowa przy przyjęciu (n, %)	6 (7.3)	2 (9.5)	0.664
Dyslipidemia przy przyjęciu (n, %)	43 (52.4)	9 (42.9)	0.433
Przyjmowanie spironolaktonu przy przyjęciu (n, %)	3 (3.7)	0 (0.0)	1.000
Przyjmowanie metforminy przy przyjęciu (n, %)	21 (25.6)	1 (4.8)	0.040
Przyjmowanie allopurinolu przy przyjęciu (n, %)	6 (7.3)	2 (9.5)	0.664
Przyjmowanie statyny przy przyjęciu (n, %)	41 (50.0)	8 (38.1)	0.330
Parametry laboratoryjne i wyliczane w ich oparciu			
Glukoza*, mg/dl (średnia ±SD) (mediana, IQR)	104.3 ± 29.9 97.0 (89.0-110.5)	99.8 ± 13.1 97.0 (92.5-104.0)	0.854 (0.430) [#]
KM*, mg/dl (średnia ±SD) (mediana, IQR) % normy (średnia ±SD) (mediana, IQR)	5.5 ± 1.3 5.6 (4.6-6.5) 79.1 ± 21.4 76.9 (62.5-93.8)	5.1 ± 1.7 4.5 (3.9-5.8) 84.5 ± 29.0 75.0 (64.6-96.3)	0.040 (0.374) [#] 0.810
TC, mg/dl (średnia ±SD) (mediana, IQR)	191.3 ± 48.8 185.0 (154.0-226.3)	205.6 ± 47.3 202.5 (166.3-241.5)	0.241 (0.439) [#]
HDL-C*, mg/dl (średnia ±SD) (mediana, IQR)	51.3 ± 15.3 50.0 (42.8-57.0)	56.7 ± 13.6 57.0 (48.0-64.8)	0.034 (0.172) [#]
LDL-C, mg/dl (średnia ±SD) (mediana, IQR)	114.5 ± 42.6 111.0 (78.7-142.8)	129.1 ± 40.4 125.0 (89.0-166.5)	0.169 (0.279) [#]
TG*, mg/dl (średnia ±SD) (mediana, IQR)	132.3 ± 86.1 113.0 (87.5-151.0)	101.9 ± 48.0 87.0 (66.0-127.5)	0.035 (0.050) [#]
Insulina* (średnia ±SD) (mediana, IQR)	11.0 ± 12.0 8.6 (5.8-12.4)	8.9 ± 8.1 6.6 (5.3-9.1)	0.129 (0.474) [#]

Parametr	Grupa badana n=82	Grupa kontrolna: pacjenci z wolem obojętnym bez guzów nadnerczy n=21	p
QUICKI (średnia ±SD) (mediana, IQR)	0.34 ± 0.03 0.34 (0.32-0.37)	0.35 ± 0.03 0.35 (0.34-0.36)	0.300 (0.383) [#]
HOMA-IR* (średnia ±SD) (mediana, IQR)	3.0 ± 4.2 2.1 (1.3-3.4)	2.3 ± 2.7 1.6 (1.4-2.3)	0.138 (0.484) [#]
Adiponektyna*, (ug/ml) (średnia ±SD) (mediana, IQR)	12.3 ± 7.0 10.5 (8.2-15.9)	14.3 ± 5.0 14.9 (9.1-17.4)	0.051 (0.062) [#]
Rezystyna*, (ng/ml) (średnia ±SD) (mediana, IQR)	7.8 ± 3.8 6.3 (5.0-11.1)	4.6 ± 2.1 3.8 (2.9-5.8)	<0.001 (<0.001) [#]
Leptyna*, (ng/ml) (średnia ±SD) (mediana, IQR)	19.1 ± 14.8 14.2 (8.7-26.7)	23.4 ± 18.7 18.4 (8.0-40.3)	0.494 (0.253) [#]
Apelina*, (pg/ml) (średnia ±SD) (mediana, IQR)	2505.0 ± 1914.2 1883.5 (1366.8-3246.5)	3131.6 ± 2496.1 2922.0 (1016.5-4218.0)	0.513 (0.243) [#]

Tabela 7: Porównanie pacjentów z grupy badanej z grupą kontrolną: pacjentami z wolem obojętnym bez guzów nadnerczy. Symbol „” wskazuje zmienne o rozkładzie innym niż normalny. Symbol „#” wskazuje zmienne skorygowane względem wieku i płci.*

Podstawowa charakterystyka grup różniła się w sposób istotny statystycznie pod kątem wieku ($p=0.021$) i płci ($p=0.027$), dlatego wyniki badań laboratoryjnych zostały skorygowane z uwzględnieniem tych parametrów jako czynników potencjalnie zaburzających wyniki. W przypadku KM, istotność statystyczna nie była obserwowana po korekcie uzyskanych wyników z uwzględnieniem płci i wieku ($p=0.374$). Podobnie, w przypadku parametrów lipidowych, różnica na granicy istotności statystycznej dotyczyła jedynie TG ($p=0.050$), ze stężeniem TG wyższym w grupie badanej; istotność nie była opisywana dla HDL-C ($p=0.172$). Po korekcie wyników, w populacji o wyrównanej charakterystyce podstawowej, utrzymywała się statystycznie istotna różnica w zakresie rezystyny ($p<0.001$). Różnica poziomu adiponektyny nie uzyskała istotności statystycznej ($p=0.062$). Pozostałe wyliczenia nie zmieniły się w sposób istotny statystycznie. Ilustracja 5 przedstawia stężenie rezystyny w grupie badanej oraz grupie kontrolnej.



Ilustracja 5: Zestawienie stężenia rezystyny w grupie badanej oraz grupie kontrolnej.

W następnej kolejności zestawiono grupę badaną z grupą porównywaną #1 – pacjentami z guzem nadnercza, bez rozpoznania wola, u których stwierdzono MACS. Co interesujące, w przypadku tych dwóch grup jedyna istotna statystycznie różnica dotyczyła stężenia kortyzolu w teście z 1 mg deksametazonu ($p < 0.001$). Nie wykazano istotnych różnic w charakterystyce bazalnej grup, częstości występowania chorób cywilizacyjnych, stosowania leków, wyników badań laboratoryjnych – w tym stężenia adipokiny. Tabela 8 przedstawia przekrojowe wyniki analizy statystycznej porównującej grupę badaną i grupę porównywaną #1.

Parametr	Grupa badana n=82	Grupa porównywana #1: pacjenci z guzem nadnercza i MACS n=20	p
Parametry metrykalne, antropometryczne i dotyczące wywiadu lekarskiego			
Wiek, lata (średnia \pm SD) (mediana, IQR)	64.1 \pm 11.2 64.5 (57.0-71.0)	67.0 \pm 7.2 67.5 (64.3-71.0)	0.160
Płeć żeńska (n, %)	54 (65.9)	16 (80.0)	0.222
BMI* (średnia \pm SD) (mediana, IQR)	29.5 \pm 5.5 28.5 (26.0-32.0)	28.6 \pm 6.8 26.5 (24.0-34.0)	0.327

Parametr	Grupa badana n=82	Grupa porównywana #1: pacjenci z guzem nadnercza i MACS n=20	p
Otyłość (n, %)	34 (41.5)	7 (35.0)	0.597
Nadciśnienie tętnicze przy przyjęciu (n, %)	55 (67.1)	17 (85.0)	0.115
Zaburzenia metabolizmu glukozy (nieprawidłowa glikemia na czczo/cukrzyca) przy przyjęciu (n, %)	24 (29.3)	5 (25.0)	0.704
Hiperurykemia/dna moczanowa przy przyjęciu (n, %)	6 (7.3)	2 (10.0)	0.653
Dyslipidemia przy przyjęciu (n, %)	43 (52.4)	9 (45.0)	0.551
Przyjmowanie spironolaktonu przy przyjęciu (n, %)	3 (3.7)	0 (0.0)	1.000
Przyjmowanie metforminy przy przyjęciu (n, %)	21 (25.6)	4 (20.0)	0.775
Przyjmowanie allopurinolu przy przyjęciu (n, %)	6 (7.3)	2 (10.0)	0.653
Przyjmowanie statyny przy przyjęciu (n, %)	41 (50.0)	9 (45.0)	0.688
Parametry laboratoryjne i wyliczane w ich oparciu			
Kortyzol w teście z 1 mg deksametazonu* (średnia ±SD) (mediana, IQR)	31.4 ± 6.3 27.5 (27.5-35.0)	89.7 ± 69.8 69.0 (56.9-94.8)	<0.001
Glukoza*, mg/dl (średnia ±SD) (mediana, IQR)	104.3 ± 29.9 97.0 (89.0-110.5)	102.8 ± 13.6 100.0 (91.3-111.8)	0.471
KM, mg/dl (średnia ±SD) (mediana, IQR) % normy	5.5 ± 1.3 5.6 (4.6-6.5) 79.1 ± 21.4 76.9 (62.5-93.8)	5.2 ± 1.2 5.1 (4.3-5.8) 75.3 ± 19.6 71.9 (61.9-91.3)	0.293 0.474
TC, mg/dl (średnia ±SD) (mediana, IQR)	191.3 ± 48.8 185.0 (154.0-226.3)	190.3 ± 52.9 181.0 (154.3-225.5)	0.930
HDL-C* mg/dl (średnia ±SD) (mediana, IQR)	51.3 ± 15.3 50.0 (42.8-57.0)	54.8 ± 15.9 54.0 (41.3-64.8)	0.288

Parametr	Grupa badana n=82	Grupa porównywana #1: pacjenci z guzem nadnercza i MACS n=20	p
LDL-C mg/dl (średnia ±SD) (mediana, IQR)	114.5 ± 42.6 111.0 (78.7-142.8)	113.1 ± 46.8 103.5 (72.3-140.8)	0.896
TG* mg/dl (średnia ±SD) (mediana, IQR)	132.3 ± 86.1 113.0 (87.5-151.0)	116.7 ± 42.4 104.5 (85.8-147.5)	0.601
Insulina* (średnia ±SD) (mediana, IQR)	11.0 ± 12.0 8.6 (5.8-12.4)	8.5 ± 6.2 6.9 (4.2-9.7)	0.115
QUICKI (średnia ±SD) (mediana, IQR)	0.34 ± 0.03 0.34 (0.32-0.37)	0.35 ± 0.03 0.35 (0.33-0.38)	0.249
HOMA-IR* (średnia ±SD) (mediana, IQR)	3.0 ± 4.2 2.1 (1.3-3.4)	2.2 ± 1.8 1.8 (1.1-2.4)	0.188
Adiponektyna* (ug/ml) (średnia ±SD) (mediana, IQR)	12.3 ± 7.0 10.5 (8.2-15.9)	13.6 ± 6.5 12.1 (8.5-17.1)	0.418
Rezystyna* (ng/ml) (średnia ±SD) (mediana, IQR)	7.8 ± 3.8 6.3 (5.0-11.1)	9.0 ± 5.4 6.9 (5.7-11.2)	0.290
Leptyna* (ng/ml) (średnia ±SD) (mediana, IQR)	19.1 ± 14.8 14.2 (8.7-26.7)	21.9 ± 17.3 15.3 (7.1-38.6)	0.593
Apelina* (pg/ml) (średnia ±SD) (mediana, IQR)	2505.0 ± 1914.2 1883.5 (1366.8-3246.5)	2267.4 ± 1861.7 1303.5 (998.5-2849.5)	0.186

Tabela 8: Zestawienie pacjentów z grupy badanej z grupą porównywaną #1: pacjentami z guzem nadnercza, bez rozpoznania wola, u których stwierdzono MACS. Symbol „” wskazuje zmienne o rozkładzie innym niż normalny.*

W ostatniej kolejności porównano grupę badaną i grupę porównywaną #2: pacjentami z guzem nadnercza oraz wolem obojętnym, u których wykluczono MACS. Porównanie powyższych grup nie wykazało istotnych różnic statystycznych. Wyniki przeprowadzonych obliczeń zawarte są w Tabeli 9.

	Grupa badana n=82	Grupa porównywana #2: pacjenci z wolem obojętnym i guzem nadnercza bez MACS n=18	p
Parametry metrykalne, antropometryczne i dotyczące wywiadu lekarskiego			
Wiek, lata (średnia ±SD) (mediana, IQR)	64.1 ± 11.2 64.5 (57.0-71.0)	67.2 ± 9.3 69.0 (62.3-73.5)	0.277
Płeć żeńska (n, %)	54 (65.9)	15 (83.3)	0.146
BMI* (średnia ±SD) (mediana, IQR)	29.5 ± 5.5 28.5 (26.0-32.0)	29.0 ± 5.4 29.0 (25.5-33.3)	0.957
Otyłość (n, %)	34 (41.5)	9 (50.0)	0.508
Nadciśnienie tętnicze przy przyjęciu (n, %)	55 (67.1)	14 (77.8)	0.374
Zaburzenia metabolizmu glukozy (nieprawidłowa glikemia na czczo/cukrzyca) przy przyjęciu (n, %)	24 (29.3)	4 (22.2)	0.547
Hiperurykemia/dna moczaniowa przy przyjęciu (n, %)	6 (7.3)	1 (5.6)	1.000
Dyslipidemia przy przyjęciu (n, %)	43 (52.4)	11 (61.1)	0.504
Przyjmowanie spironolaktonu przy przyjęciu (n, %)	3 (3.7)	1 (5.6)	0.554
Przyjmowanie metforminy przy przyjęciu (n, %)	21 (25.6)	2 (11.1)	0.231
Przyjmowanie allopurinolu przy przyjęciu (n, %)	6 (7.3)	1 (5.6)	1.000
Przyjmowanie statyny przy przyjęciu (n, %)	41 (50.0)	10 (55.6)	0.669
Parametry laboratoryjne i wyliczane w ich oparciu			
Kortyzol po DXM* (średnia ±SD) (mediana, IQR)	31.4 ± 6.3 27.5 (27.5-35.0)	31.1 ± 6.1 27.5 (27.5-34.5)	0.877
Glukoza*, mg/dl (średnia ±SD) (mediana, IQR)	104.3 ± 29.9 97.0 (89.0-110.5)	103.3 ± 21.9 97.0 (89.8-107.8)	0.957
KM, mg/dl (średnia ±SD) (mediana, IQR)	5.5 ± 1.3 5.6 (4.6-6.5)	5.5 ± 1.5 5.9 (4.3-6.7)	0.933
% normy (średnia ±SD) (mediana, IQR)	79.1 ± 21.4 76.9 (62.5-93.8)	81.9 ± 28.5 73.8 (60.9-110.4)	0.640

	Grupa badana n=82	Grupa porównywana #2: pacjenci z wolem obojętnym i guzem nadnercza bez MACS n=18	p
TC, mg/dl (średnia ±SD) (mediana, IQR)	191.3 ± 48.8 185.0 (154.0-226.3)	193.3 ± 46.8 191.0 (161.0-207.0)	0.875
HDL-C* mg/dl (średnia ±SD) (mediana, IQR)	51.3 ± 15.3 50.0 (42.8-57.0)	51.1 ± 10.0 52.0 (43.0-59.3)	0.602
LDL-C mg/dl (średnia ±SD) (mediana, IQR)	114.5 ± 42.6 111.0 (78.7-142.8)	119.1 ± 42.7 124.5 (81.8-133.8)	0.680
TG* mg/dl (średnia ±SD) (mediana, IQR)	132.3 ± 86.1 113.0 (87.5-151.0)	117.1 ± 45.6 120.5 (76.3-151.8)	0.743
Insulina* (średnia ±SD) (mediana, IQR)	11.0 ± 12.0 8.6 (5.8-12.4)	15.6 ± 20.5 8.9 (7.5-13.7)	0.493
QUICKI (średnia ±SD) (mediana, IQR)	0.34 ± 0.03 0.34 (0.32-0.37)	0.33 ± 0.04 0.33 (0.32-0.35)	0.397
HOMA-IR* (średnia ±SD) (mediana, IQR)	3.0 ± 4.2 2.1 (1.3-3.4)	4.9 ± 8.8 2.3 (1.7-3.4)	0.696
Adiponektyna* (ug/ml) (średnia ±SD) (mediana, IQR)	12.3 ± 7.0 10.5 (8.2-15.9)	13.1 ± 7.4 10.3 (9.0-14.4)	0.596
Rezystyna* (ng/ml) (średnia ±SD) (mediana, IQR)	7.8 ± 3.8 6.3 (5.0-11.1)	6.6 ± 2.9 5.8 (4.8-7.9)	0.304
Leptyna* (ng/ml) (średnia ±SD) (mediana, IQR)	19.1 ± 14.8 14.2 (8.7-26.7)	26.2 ± 18.0 22.4 (10.2-50.1)	0.104
Apelina* (pg/ml) (średnia ±SD) (mediana, IQR)	2505.0 ± 1914.2 1883.5 (1366.8-3246.5)	3013.3 ± 2352.3 2084.0 (1248.3-3667.5)	0.641

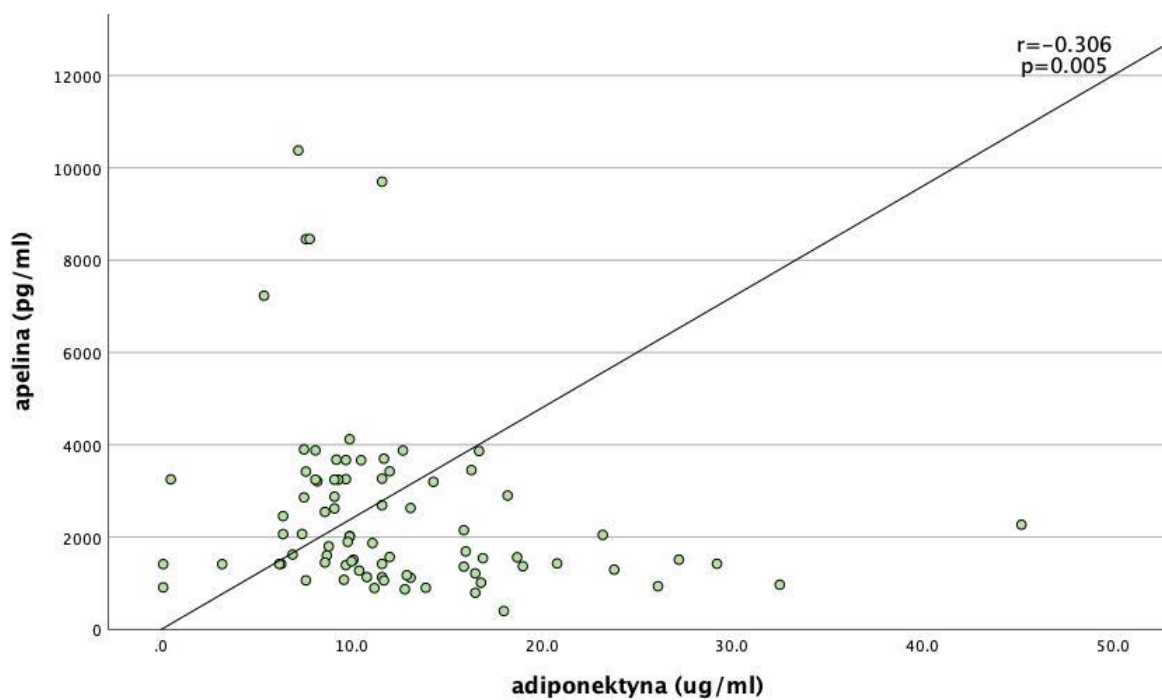
Tabela 9: Zestawienie pacjentów z grupy badanej z grupą porównywaną #2: pacjentami z guzem nadnercza i wolem obojętnym bez rozpoznania MACS. Symbol „” wskazuje zmienne o rozkładzie innym niż normalny.*

6.3 Profil adipokin

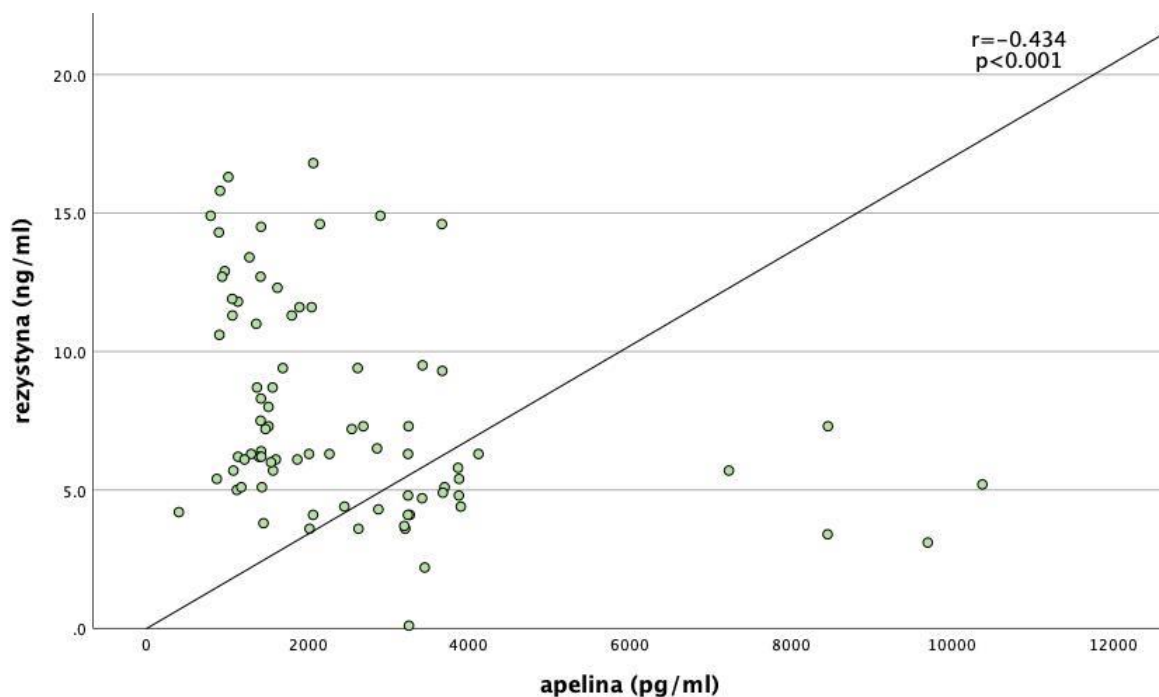
Kolejny etap analizy statystycznej objął współzależności między adipokinami. Porównano zależności stężeń czterech adipokin w grupie badanej, grupie kontrolnej oraz grupach porównywanych #1 i #2. W grupie badanej dostrzegalna była ujemna korelacja między stężeniem adiponektyny i apeliny ($r=-0.306$, $p=0.005$), a także między stężeniem rezystyny i apeliny ($r=-0.434$, $p<0.001$). W pozostałych grupach nie obserwowano istotnych statystycznie współzależności poza ujemną korelacją adiponektyny i leptyny w grupie porównywanej #1 ($r=-0.513$, $p=0.021$). Podsumowanie uzyskanych wyników zawiera Tabela 10, natomiast Ilustracje 6 i 7 – wybrane zależności.

Porównywane parametry	Grupa badana n=82		Grupa kontrolna n=21		Grupa porównywana #1 n=20		Grupa porównywana #2 n=18	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Adiponektyna-rezystyna	0.114	0.308	-0.162	0.484	-0.039	0.870	-0.339	0.169
Adiponektyna-leptyna	0.196	0.078	-0.353	0.116	-0.513	0.021	0.105	0.677
Adiponektyna-apelina	-0.306	0.005	-0.174	0.450	0.242	0.305	-0.199	0.428
Rezystyna-leptyna	0.018	0.873	-0.165	0.476	0.193	0.416	-0.056	0.816
Rezystyna-apelina	-0.434	<0.001	-0.170	0.462	-0.176	0.457	-0.334	0.176
Leptyna-apelina	-0.093	0.407	0.270	0.236	0.073	0.760	0.279	0.263

Tabela 10: Zestawienie zależności między adipokinami w wybranych grupach. Symbol „” wskazuje zmienne o rozkładzie innym niż normalny.*



Ilustracja 6: Współzależność stężenia apeliny i adiponektyny w grupie badanej.



Ilustracja 7: Współzależność stężenia rezystyny i apeliny w grupie badanej.

Następnie porównano stężenia adipokin w grupie badanej, zestawiając je z dostępnymi parametrami metrykalnymi, antropometrycznymi oraz laboratoryjnymi. Nie analizowano

pacjentów z rozpoznaniem hiperurykემii/dny moczánowej, stosujících allopurinol i spironolakton z uwagi na bardzo małe grupy (kolejno n=6, n=6, n=3).

W odniesieniu do płci, odnotowano istotną statystycznie różnicę dla stężenia adiponektyny i leptyny, które były wyższe u kobiet (w obu przypadkach $p < 0.001$). W przypadku otyłości, obserwowano zależność między jej występowaniem a podwyższonym stężeniem leptyny ($p < 0.001$) oraz rezystyny ($p = 0.013$), natomiast u pacjentów bez rozpoznania otyłości występował istotny statystycznie wzrost stężenia adiponektyny ($p = 0.024$). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stężeniu adipokin między pacjentami chorującymi na nadciśnienie tętnicze oraz bez tego schorzenia, podobnie było w przypadku zaburzeń gospodarki węglowodánowej, dyslipidemii i przy ocenie wpływu leczenia metforminą oraz statynami. Omówione zależności przedstawia Tabela 11.

Wpływ płci na stężenie adipokin			
n=82	Kobiety n=54	Mężczyźni n=28	p
Adiponektyna (ug/ml)	14.2 ± 7.4	8.6 ± 4.4	<0.001
Rezystyna (ng/ml)	7.7 ± 3.9	8.0 ± 3.8	0.561
Leptyna (ng/ml)	24.5 ± 15.3	8.7 ± 5.0	<0.001
Apelina (pg/ml)	2360.3 ± 1678.5	2784.2 ± 2310.7	0.710
Wpływ rozpoznania otyłości przy przyjęciu na stężenie adipokin			
n=82	Otyłość (+) n=34	Otyłość (-) n=48	p
Adiponektyna (ug/ml)	9.9 ± 5.1	14.0 ± 7.7	0.024
Rezystyna (ng/ml)	8.9 ± 4.1	7.0 ± 3.4	0.013
Leptyna (ng/ml)	26.4 ± 16.6	13.9 ± 10.8	<0.001
Apelina (pg/ml)	2124.3 ± 1027.3	2774.8 ± 2322.6	0.344
Wpływ rozpoznania nadciśnienia tętniczego przy przyjęciu na stężenie adipokin			
n=82	Nadciśnienie tętnicze (+) n=55	Nadciśnienie tętnicze (-) n=27	p
Adiponektyna (ug/ml)	12.2 ± 7.4	12.4 ± 6.2	0.969
Rezystyna (ng/ml)	8.1 ± 3.8	7.1 ± 4.0	0.110
Leptyna (ng/ml)	19.8 ± 15.8	17.6 ± 12.6	0.906
Apelina (pg/ml)	2242.9 ± 1493.2	3039.0 ± 2518.6	0.167
Wpływ rozpoznania zaburzeń gospodarki węglowodánowej przy przyjęciu na stężenie adipokin			
n=82	Zaburzenia metabolizmu glukozy: nieprawidłowa glikemia na czocho/cukrzyca (+) n=24	Zaburzenia metabolizmu glukozy: nieprawidłowa glikemia na czocho/cukrzyca (-) n=58	p
Adiponektyna (ug/ml)	10.7 ± 5.6	12.9 ± 7.5	0.278

Rezystyna (ng/ml)	8.9 ± 4.5	7.3 ± 3.5	0.078
Leptyna (ng/ml)	24.6 ± 16.9	16.8 ± 13.3	0.060
Apelina (pg/ml)	2208.3 ± 1438.3	2627.8 ± 2078.4	0.498
Wpływ rozpoznania dyslipidemii przy przyjęciu na stężenie adipokin			
n=82	Dyslipidemia (+) n=43	Dyslipidemia (-) n=39	p
Adiponektyna (ug/ml)	12.0 ± 6.4	12.5 ± 7.7	0.802
Rezystyna (ng/ml)	8.1 ± 4.1	7.4 ± 3.5	0.452
Leptyna (ng/ml)	21.5 ± 15.3	16.5 ± 13.9	0.109
Apelina (pg/ml)	2402.3 ± 1722.6	2618.4 ± 2122.7	0.724
Wpływ leczenia metforminą przy przyjęciu na stężenie adipokin			
n=82	Metformina (+) n=21	Metformina (-) n=61	p
Adiponektyna (ug/ml)	10.4 ± 5.8	12.9 ± 7.3	0.174
Rezystyna (ng/ml)	9.1 ± 4.7	7.3 ± 3.4	0.091
Leptyna (ng/ml)	24.4 ± 16.4	17.3 ± 13.8	0.081
Apelina (pg/ml)	2166.0 ± 1508.4	2621.8 ± 2033.23	0.318
Wpływ leczenia statynami przy przyjęciu na stężenie adipokin			
n=82	Statyna (+) n=41	Statyna (-) n=41	p
Adiponektyna (ug/ml)	12.0 ± 6.5	12.6 ± 7.5	0.985
Rezystyna (ng/ml)	8.2 ± 4.1	7.3 ± 3.5	0.256
Leptyna (ng/ml)	21.6 ± 15.5	16.6 ± 13.7	0.137
Apelina (pg/ml)	2396.3 ± 1738.8	2613.8 ± 2090.9	0.676

Tabela 11: Zależności między stężeniem adipokin a wybranymi parametrami w grupie badanej. (+) – występuje, (-) – nie występuje.

W kolejnym kroku oceniono zależność stężenia adipokin od wieku badanych pacjentów, potwierdzając istotną dodatnią korelację stężenia adiponektyny z wiekiem ($r=0.343$, $p=0.002$). BMI dodatnio korelowało z poziomem rezystyny ($r=0.218$, $p=0.049$) i leptyny ($r=0.518$, $p<0.001$), natomiast ujemnie – z adiponektyną ($r=-0.226$, $p=0.041$). Nie wykazano istotnych statystycznie zależności między adipokinami a glukozą na czczo, kwasem moczowym i LDL-C. Wśród lipidów, uwidoczniono ujemne zależności między TC i rezystyną ($r=-0.224$, $p=0.043$), HDL-C i rezystyną ($r=-0.381$, $p<0.001$) oraz TG i adiponektyną ($r=-0.047$, $p=0.047$). W przypadku insuliny na czczo, jej stężenie korelowało ujemnie z adiponektyną ($r=-0.235$, $p=0.035$) i dodatnio z leptyną ($r=0.288$, $p=0.009$). Wskaźnik QUICKI wykazywał ujemną współzależność z rezystyną ($r=-0.245$, $p=0.027$) i leptyną ($r=-0.279$, $p=0.012$), a dodatnią – z adiponektyną ($r=0.252$, $p=0.023$). W przypadku HOMA-IR, wyniki

były odwrotne: zauważono dodatnią korelację z rezystyną ($r=0.245$, $p=0.027$) i leptyną ($r=0.279$, $p=0.012$), a ujemną – z adiponektyną ($r=-0.252$, $p=0.023$). Tabela 12 podsumowuje tę część analizy.

n=82	Wiek	
Adipokina	r	p
Adiponektyna (ug/ml)	0.343	0.002
Rezystyna (ng/ml)	0.008	0.941
Leptyna (ng/ml)	0.064	0.566
Apelina (pg/ml)	-0.024	0.829
n=82	BMI	
Adipokina	r	p
Adiponektyna (ug/ml)	-0.226	0.041
Rezystyna (ng/ml)	0.218	0.049
Leptyna (ng/ml)	0.518	<0.001
Apelina (pg/ml)	-0.121	0.278
n=82	Glukoza	
Adipokina	r	p
Adiponektyna (ug/ml)	-0.211	0.057
Rezystyna (ng/ml)	0.208	0.061
Leptyna (ng/ml)	0.189	0.089
Apelina (pg/ml)	-0.061	0.588
n=82	KM	
Adipokina	r	p
Adiponektyna (ug/ml)	-0.108	0.333
Rezystyna (ng/ml)	0.139	0.213
Leptyna (ng/ml)	0.205	0.064
Apelina (pg/ml)	0.020	0.858
n=82	TC	
Adipokina	r	p
Adiponektyna (ug/ml)	0.038	0.737
Rezystyna (ng/ml)	-0.224	0.043
Leptyna (ng/ml)	-0.047	0.677
Apelina (pg/ml)	0.111	0.320
n=82	HDL-C	
Adipokina	r	p
Adiponektyna (ug/ml)	0.146	0.190
Rezystyna (ng/ml)	-0.381	<0.001
Leptyna (ng/ml)	0.006	0.961
Apelina (pg/ml)	0.037	0.740
n=82	LDL-C	
Adipokina	r	p
Adiponektyna (ug/ml)	0.062	0.581

Rezystyna (ng/ml)	-0.203	0.067
Leptyna (ng/ml)	-0.039	0.729
Apelina (pg/ml)	0.148	0.184
n=82	TG	
Adipokina	r	p
Adiponektyna (ug/ml)	-0.220	0.047
Rezystyna (ng/ml)	0.058	0.608
Leptyna (ng/ml)	0.091	0.419
Apelina (pg/ml)	0.103	0.355
n=82	Insulina	
Adipokina	r	p
Adiponektyna (ug/ml)	-0.235	0.035
Rezystyna (ng/ml)	0.162	0.148
Leptyna (ng/ml)	0.288	0.009
Apelina (pg/ml)	0.043	0.700
n=82	QUICKI	
Adipokina	r	p
Adiponektyna (ug/ml)	0.252	0.023
Rezystyna (ng/ml)	-0.245	0.027
Leptyna (ng/ml)	-0.279	0.012
Apelina (pg/ml)	0.010	0.929
n=82	HOMA-IR	
Adipokina	r	p
Adiponektyna (ug/ml)	-0.252	0.023
Rezystyna (ng/ml)	0.245	0.027
Leptyna (ng/ml)	0.279	0.012
Apelina (pg/ml)	-0.010	0.929

Tabela 12: Zależności między stężeniem adipokin a wybranymi parametrami w grupie badanej.

Z racji tego, że czynniki takie jak płeć, przyjmowanie statyn i metforminy upatrywane bywają jako zmienne modyfikujące stężenie adipokin, oceniono taką możliwość, korzystając z danych wszystkich pacjentów – zarówno grupy badanej, jak i pozostałych grup. W pierwszym etapie oceniono wpływ płci na uzyskane wyniki: zarówno stężenie adiponektyny, jak i leptyny były istotnie wyższe u kobiet (w obu przypadkach $p < 0.001$). Następnie analizie poddano stosowanie metforminy: wyniki pokazały istotnie wyższy poziom rezystyny ($p = 0.016$) i leptyny ($p = 0.013$) u chorych przyjmujących ten lek. Pacjenci stosujący statyny wykazywali natomiast statystycznie wyższe stężenie leptyny ($p = 0.007$) niż pacjenci nieprzyjmujący leków z tej grupy. Tabela 13 przedstawia zestawienie uzyskanych wyników.

Wpływ płci na stężenia adipokin			
n=141	Kobiety n=104	Mężczyźni n=37	p
Adiponektyna (ug/ml)	14.1 ± 7.0	9.4 ± 4.5	<0.001
Rezystyna (ng/ml)	7.0 ± 3.7	8.1 ± 4.6	0.155
Leptyna (ng/ml)	25.6 ± 16.5	8.4 ± 4.9	<0.001
Apelina (pg/ml)	2654.9 ± 2045.1	2558.4 ± 2122.0	0.690
Wpływ stosowania metforminy przy przyjęciu na stężenie adipokin			
n=141	Metformina (+) n=28	Metformina (-) n=113	p
Adiponektyna (ug/ml)	11.4 ± 7.4	13.2 ± 6.5	0.099
Rezystyna (ng/ml)	8.7 ± 4.3	7.0 ± 3.8	0.016
Leptyna (ng/ml)	28.2 ± 17.8	19.3 ± 15.4	0.013
Apelina (pg/ml)	2424.0 ± 1702.3	2680.5 ± 2141.1	0.747
Wpływ stosowania statyn przy przyjęciu na stężenie adipokin			
n=141	Statyna (+) n=68	Statyna (-) n=73	p
Adiponektyna (ug/ml)	12.7 ± 6.9	13.0 ± 6.6	0.827
Rezystyna (ng/ml)	7.6 ± 4.0	7.0 ± 4.0	0.260
Leptyna (ng/ml)	24.4 ± 16.6	17.9 ± 15.3	0.007
Apelina (pg/ml)	2564.2 ± 1956.3	2690.4 ± 2160.8	0.970

Tabela 13: Wpływ płci, leczenia metforminą i leczenia statynami na stężenie adipokin w odniesieniu do wszystkich ocenionych pacjentów. (+) – występuje, (-) – nie występuje.

7. Dyskusja

Przypadkowo wykryte guzy nadnerczy są stosunkowo częstym problemem klinicznym i, jak sama nazwa sugeruje, są odnajdywane przy okazji badań obrazowych wykonywanych z zupełnie innych przyczyn. Częstość opisywania incidentaloma nadnerczy szacuje się, jak już wspomniano we wstępie, na 1-5% badań obrazowych jamy brzusznej(1,2). Można spodziewać się, że wraz z rozwojem nowoczesnych, dokładnych technik obrazowania, zwiększoną dostępnością badań radiologicznych oraz starzeniem społeczeństwa, odsetek opisywanych przypadkowiaków nadnerczy będzie jedynie wzrastać. W związku z tym wydaje się, że przypadkowo wykryte guzy nadnerczy wymagają szczególnej uwagi diagnostycznej i konieczna jest dogłębna ocena ryzyka idącego z ich obecnością. Możliwe, że dotychczasowy dogmat kliniczny głoszący ich neutralność biologiczną i pewną nieszkodliwość kruszeje; w dyskusji naukowej pojawia się coraz więcej głosów wskazujących na prawdopodobieństwo powikłań, zwłaszcza metabolicznych, u pacjentów z przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy, nawet jeśli aktywność sekrecyjna wydawała się wykluczona(116).

Spośród pacjentów włączonych do grupy badanej prezentowanego projektu, u 41.5% stwierdzono otyłość, a średnie BMI wynosiło $29.5 \pm 5.5 \text{ kg/m}^2$. Nie odnotowano znaczących statystycznie różnic w zakresie tych parametrów pomiędzy zestawionymi grupami. W oparciu o dostępne dane wydaje się, że zwiększone ponad normę BMI jest częste wśród pacjentów z guzami nadnerczy, także nieaktywnymi klinicznie. Według szacunków Kolańskiej i kol., 40% pacjentów z guzami niewydzielającymi było otyłych, a w badanej grupie średnie BMI wynosiło $28.8 \pm 4.7 \text{ kg/m}^2$ (117). Kiszczak-Bochyńska i kol. z kolei obserwowali nieprawidłowo zwiększoną masę ciała aż u 80% pacjentów hospitalizowanych z powodu incidentaloma nadnercza, przy czym połowa z nich wykazywała nadwagę, a druga połowa – otyłość. Niemniej, badanie to powinno być interpretowane o tyle ostrożnie, iż nie wskazywało w jasny sposób podziału opisywanej grupy zależnie od czynności wydzielniczej zmian ogniskowych nadnerczy(118). Szychlińska i kol. zwrócili z kolei uwagę na to, że w grupie z niesfunkcjonującymi guzami nadnerczy obwód talii był istotnie większy niż pośród zdrowych kontroli(58). Wydaje się, że tendencja do otyłości pośród pacjentów z incidentaloma nadnerczy nie jest przypadkowa, łącząc się z całym szeregiem nieprawidłowości metabolicznych.

Z kolei Lopez i kol. wykazali zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy u pacjentów z guzami nadnerczy zaklasyfikowanymi jako niewydzielające w porównaniu z kontrolą bez guzów(55).

Nawet u pacjentów wykazujących pełne hamowanie w teście z deksametazonem, obecne było tym częstsze występowanie cukrzycy, im bardziej wynik testu zbliżony był do wartości granicznej 50 nmol/l(55). Podobnie, Krzyżewska i kol. opisali znacznie wyższą częstość występowania cukrzycy i nieprawidłowej glikemii na czczo w omawianej grupie pacjentów niż w populacji ogólnej, szacując, że 30,5% badanych miało cukrzycę, 23,7% - nieprawidłową glikemię na czczo, 4,6% - nieprawidłową tolerancję glukozy, natomiast 11,5% - zarówno nieprawidłową glikemię na czczo, jak i nieprawidłową tolerancję glukozy(57). Adamska i kol. zaobserwowali, iż 23% pacjentów z niewydzielającymi guzami nadnerczy chorowało na cukrzycę typu II(119). Materiał zaprezentowany przez Szychlińską i kol. sugerował istotnie wyższy poziom insuliny na czczo i glikemii w dwugodzinnym teście obciążenia glukozą u pacjentów z nieczynnymi guzami nadnerczy porównanymi ze zdrowymi kontrolami, natomiast Ivović i kol. dowiedli, że wrażliwość na insulinę była niższa w pierwszej ze wspomnianych grup(58,120). Przegląd systematyczny na podstawie 18 opublikowanych badań naukowych, który przedstawiła Khan, potwierdził zwiększone występowanie komponent zespołu metabolicznego u pacjentów z niewydzielającymi guzami nadnerczy, podkreślając także zasadność i konieczność dokładnej oceny zdrowia sercowo-metabolicznego u tych chorych(121).

Przedstawione w prezentowanej pracy wyniki nie wykazały statystycznie częstszego występowania zaburzeń metabolizmu glukozy i insulinooporności u pacjentów z niewydzielającymi guzami nadnerczy w porównaniu z chorymi bez zmian ogniskowych. Pomimo tego, obserwowano istotnie częstszy odsetek leczenia metforminą w grupie z hormonalnie nieczynnymi incidentalomami, co może niezależnie i w sposób pośredni sugerować zaburzenia homeostazy węglowodanowej, a jednocześnie korzystnie wpływać na wyliczone wskaźniki insulinooporności. Jednak co jeszcze bardziej zastanawiające, parametry kontroli glikemii w grupie badanej nie różniły się także od wyników grupy z guzami nadnerczy i MACS. Ta obserwacja może nieść szerokie implikacje kliniczne, diagnostyczne i lecznicze, ponieważ rozpoznanie MACS i idącej za nim subklinicznej hiperkortyzolemii nierozzerwalnie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju powikłań metabolicznych oraz sercowo-naczyniowych(20,121). Pacjenci z subkliniczną hiperkortyzolemią często rozwijają zaburzenia metabolizmu glukozy: według danych dostarczonych przez Adamską i kol., 41% pacjentów z MACS miało cukrzycę, natomiast Brox-Torrecilla i kol. oszacowali występowanie cukrzycy w tej grupie na 27.7%(119,122). Co więcej, w grupie badanej prezentowanego projektu 24 (29.3%) pacjentów zgłaszało przy przyjęciu rozpoznanie nieprawidłowej glikemii na czczo/cukrzycy, ale już 36 (43.9%) prezentowało glikemię na czczo wyższą niż 99 mg/dl.

Świadczy to o niedoszacowaniu częstości występowania cukrzycy w tej grupie chorych, a także sugeruje dokładną ocenę w tym kierunku w trakcie rutynowej oceny endokrynologicznej.

Muscogiuri i kol. zastosowali złoty standard oceny odpowiedzi na insulinę w postaci klamry metabolicznej, aby ocenić zależność pomiędzy rozmiarem i właściwościami wydzielniczymi guzów nadnerczy a wrażliwością tkanek na insulinę. Zaobserwowali, że nawet w przypadku niewydzielających guzów nadnerczy oporność na insulinę była istotnie większa niż w grupie kontrolnej, a skala insulinooporności odpowiadała wprost rozmiarowi guza(123). Do podobnych wniosków doszli Bleier i kol., według których rozmiar guza korelował w sposób dodatni z jego autonomią wydzielniczą oraz skalą obserwowanych nieprawidłowości metabolicznych(124). Interesującym uzupełnieniem tych obserwacji była praca zaprezentowana przez Vassiliadi i kol., w której podkreślono, że subkliniczna hiperkortyzolemia występowała częściej u pacjentów z obustronnymi niż jednostronnymi guzami nadnerczy (kolejno 41.5% i 12.2% przypadków)(125). Papanastasiou i kol. prześledzili z kolei tendencję guzów nadnerczy do rozwoju aktywności hormonalnej na przestrzeni czasu. Podczas obserwacji trwającej średnio 5.5 ± 1.7 lat zauważono, że 31% pacjentów z nieaktywnymi guzami nadnerczy rozwinęło subkliniczną hiperkortyzolemię zdefiniowaną jako brak hamowania poniżej 50 nmol/l w teście z 1 mg deksametazonu. 21% pozostałych ocenionych chorych miało podwyższone wydalanie kortyzolu z moczem. Co więcej, wrażliwość tkanek na insulinę pogorszyła się u wszystkich pacjentów z przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy na przestrzeni czasu poddanego ewaluacji(126). Badanie prospektywne przeprowadzone przez Podbregar i kol. przez 10,5 roku śledziło zdrowie 67 pacjentów z nieaktywnymi hormonalnie guzami nadnerczy. W przypadku 22% chorych potwierdzono rozwój łagodnej autonomicznej hiperkortyzolemii, a pacjenci z nadwagą i otyłością mieli większe ryzyko jej rozwoju(127). Z drugiej strony, przegląd systematyczny i metaanaliza literatury przygotowane przez Elhassana i kol. obejmujące 32 badania o łącznej populacji 4121 pacjentów nie wykazały istotnej tendencji nieaktywnych hormonalnie guzów nadnerczy do zmiany rozmiaru oraz wykazywania aktywności biochemicznej, jednak podkreśliły podwyższone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych oraz metabolicznych w tej grupie, ze szczególnym uwzględnieniem cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, otyłości i dyslipidemii(128). Wspomniane schorzenia współwystępowały częściej u pacjentów z łagodną autonomiczną produkcją kortyzolu niż u chorych z guzami nieaktywnymi(128).

Wyniki, które zaprezentowali Costa i kol., pokazały także inne oblicze problemu: według ich danych blisko jedna trzecia pacjentów z cukrzycą typu II nie osiągała prawidłowego hamowania w teście z 1 mg deksametazonu; wyniki te należy jednak interpretować ostrożnie,

ponieważ autorzy nie odnieśli się do obrazowania nadnerczy i/lub przysadki u badanej grupy, a poza tym, jak wspomniano we wstępie, sama cukrzyca może prowadzić do braku hamowania w teście *overnight* jako czynnik prowokujący hiperkortyzolemię nienowotworową(129). Chiodini i kol. udowodnili z kolei, że u hospitalizowanych chorych subkliniczna hiperkortyzolemia występuje częściej u chorych z rozpoznaniem cukrzycy niż bez, a wśród pacjentów tych szczególnie często występują także inne składowe zespoły metabolicznego (dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze) i zachodzi konieczność leczenia insulinami(130). Metaanaliza, którą przygotowali Aresta i kol., dodatkowo podkreśliła, że szczególnie pacjenci z zaawansowaną klinicznie cukrzycą wykazują łagodną hiperkortyzolemię(131).

Zaburzenia metabolizmu glukozy, insulinooporność i otyłość wśród pacjentów z nieczynnymi hormonalnie incidentalomami nadnerczy wydają się aspektami najdokładniej poznanymi, być może wskutek podejrzewanej współzależności ich występowania. Niemniej, spektrum zaburzeń metabolicznych nie dotyczy jedynie homeostazy glukozy, ale też dyslipidemii oraz hiperurykemii. Nie bez znaczenia wydaje się także rozwój nadciśnienia tętniczego, jednak prezentowany projekt nie był skupiony na ocenie akurat tego parametru. W związku z istotnie częstszym rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego w grupie badanej niż wśród kontroli w prezentowanej pracy warto jednak wspomnieć, iż pojawiają się dane potwierdzające, że pacjenci z niewydzielającymi guzami nadnerczy są bardziej narażeni na rozwój nadciśnienia tętniczego, także maskowanego, oraz wykazują zwiększoną sztywność tętnic obwodowych(132–134). W przedstawianym badaniu, odsetek pacjentów obciążonych nadciśnieniem tętniczym wynosił pośród chorych z nieczynnymi hormonalnie guzami nadnerczy 67.1%, co było porównywalne do wyników uzyskanych przez Adamską i kol. oraz Szychlińską i kol.: kolejno 69.5% oraz 56%(58,119). Ponadto, Szychlińska i kol. wykazali istotnie częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z niewydzielającymi guzami nadnerczy niż u zdrowych kontroli(58).

Tabuchi i kol. wskazali, że w grupie 150 pacjentów z przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy dyslipidemia dotyczyła 48.9% przypadków, natomiast wśród subpopulacji badania z guzami niewydzielającymi jej częstość wynosiła 48.5%(135). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania dyslipidemii, stężeniu TG i HDL-C między guzami niewydzielającymi, guzami wydzielającymi i guzami produkującymi kortyzol(135). Są to wartości zbliżone do danych dotyczących pacjentów włączonych do prezentowanego badania: 52.4% z nich zgłosiło rozpoznanie dyslipidemii i nie obserwowano istotnych

kliniycznie różnic między pacjentami z guzami niewydzielającymi a wykazującymi MACS. Co szczególnie ważne i kontrastujące, aż 65 (79.3%) pacjentów z grupy badanej miało TC powyżej górnej granicy normy. Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej, dostrzegalna różnica w stężeniu lipidów dotyczyła zestawienia chorych z guzami nadnerczy bez funkcji wydzielniczej z kontrolami z wołem obojętnym: w grupie kontrolnej obserwowano istotnie wyższe stężenie HDL-C oraz niższe TG; po korekcie wyników według płci i wieku, graniczna istotność statystyczna dotyczyła jedynie TG ($p=0.050$). Peppa i kol. raportowali podobne wnioski: w ich badaniu pacjenci z nieaktywnymi guzami nadnerczy charakteryzowali się wyższym stężeniem TG oraz niższym HDL-C niż zdrowi kontrole(136). W badaniu Kiszczak-Bochyńskiej i kol. u pacjentów z incidentaloma nadnercza odnotowano obniżony poziom HDL-C u 22.5% chorych, a podwyższony TG – u 37.6%; niemniej, badanie to nie zaprezentowało danych świadczących o podziale grupy badanej zgodnie z ewentualnie obecną nadprodukcją hormonów(118). W materiale prezentowanym w tym manuskrypcie, niski HDL-C miało 32.9%, natomiast wysokie TG – 28.0% pacjentów w grupie badanej.

Z drugiej strony, Androulakis i kol. nie zaobserwowali istotnych różnic stężeń głównych frakcji lipidów między grupą z niewydzielającymi guzami a grupą kontrolną; niemniej, ich materiał wskazał na statystycznie istotnie niższe stężenie lipoproteiny (a) w grupie kontrolnej (12.9 ± 2.4 mg/dl vs. 6.4 ± 0.5 mg/dl)(54). Szychlińska i kol. także nie obserwowali istotnych statystycznie różnic w stężeniu lipidów między porównywanymi grupami(58). Masserini i kol. zaprezentowali interesujące wyniki badań, które mogą posłużyć za uzupełnienie przywoływanych danych i podkreślić wieloczynnikowy charakter rozwoju zaburzeń lipidowych. W swoim projekcie oceniali wpływ subklinicznej hiperkortyzolemii oraz zaburzeń metabolizmu glukozy na profil lipidowy chorych z przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy(137). Według uzyskanych wyników, częstość występowania dyslipidemii u pacjentów w euglikemii była porównywalna między grupami ze stwierdzoną subkliniczną hiperkortyzolemią i bez niej. Co więcej, wśród chorych z guzami nadnerczy, którzy nie wykazywali łagodnej autonomicznej produkcji kortyzolu, odsetek dyslipidemii był istotnie wyższy w przypadku współwystępowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej(137). Wydaje się, że opisywane różnice w uzyskiwanych wynikach badań dodatkowych mogą wynikać z nie do końca poznanego, skomplikowanego i wieloczynnikowego podłoża patofizjologicznego, na które istotny wpływ mają zaburzenia metabolizmu glukozy.

Hiperurykemia u pacjentów z guzami nadnerczy wydaje się tematem stosunkowo słabo przebadanym. W materiale stanowiącym podstawy tej pracy stwierdzono istotnie wyższe

stężenie KM u pacjentów z nieaktywnymi guzami nadnerczy w porównaniu z kontrolami bez tego obciążenia; jednocześnie nie obserwowano znamiennych różnic między grupą badaną a pozostałymi dwiema analizowanymi grupami: pacjentami z guzami nadnercza i MACS oraz pacjentami z wolem obojętnym i guzem nadnercza bez MACS. Niemniej, po korekcie danych według wieku i płci, istotność statystyczna uzyskanych wyników nie została potwierdzona. Emral i kol. w swoim projekcie o podobnej liczbie pacjentów w grupie badanej (n=83) nie obserwowali istotnych zaburzeń i zależności(138). Yener i kol. zaprezentowali z kolei wyniki, według których poziom KM był istotnie wyższy u pacjentów z niewydzielających guzami nadnerczy niż w grupie kontrolnej, zarówno przed, jak i po korekcie wyników o BMI(139). Podobnie prezentowały się dane, które przedstawili Imga i kol.: pacjenci z nieczynnymi guzami nadnerczy cechowali się istotnie wyższym stężeniem KM niż zestawieni z nimi pacjenci bez tego obciążenia(140). Przedstawione informacje z całą pewnością wymagają uzupełnienia o nowe materiały, optymalnie pozyskane z badań na odpowiednio dużych grupach pacjentów. Zwłaszcza w erze epidemii chorób sercowo-naczyniowych i metabolicznych mogą okazać się klinicznie przydatne, szczególnie w związku z tym, że hiperurykemia może być postrzegana jako ważny czynnik ryzyka rozwoju schorzeń układu krążenia i nie tylko(42,43).

Biorąc pod uwagę częste współwystępowanie guzów nadnerczy z zespołem metabolicznym, a szczególnie cukrzycą i insulinoopornością, można zastanawiać się nad podstawami patofizjologicznymi tego związku oraz zadawać sobie pytanie na temat kolejności zdarzeń. Z jednej strony wiadomo, że insulinooporność łączy się z hiperinsulinemią, a insulina działa jako hormon anaboliczny zdolny do wywoływania silnego efektu promitotycznego(141,142). Już przed wieloma laty Reincke i kol. odkryli, że insulina wywierała na hodowle komórek raka kory nadnerczy *in vitro* efekt biologiczny porównywalny z insulinopodobnym czynnikiem wzrostu typu 1 oraz typu 2 i postulowali uznanie zmian ogniskowych nadnerczy za swoistą manifestację zespołu metabolicznego(143). Tsatsoulis zwrócił uwagę, że występowanie łagodnych guzów nadnerczy i tarczycy zależy od dwóch głównych ścieżek sygnałowych: przysadkowej związanej z aktywnością hormonów tropowych oraz insulinowej/zależnej od insulinopodobnych czynników wzrostu. Jednocześnie zasugerował, że obserwowany obecnie wzrost częstości występowania łagodnych nowotworów nadnerczy i tarczycy może wiązać się ze swojego rodzaju epidemią oporności na insulinę/hiperinsulinemii spowodowaną znaczącymi zmianami w stylu życia(144). Z drugiej strony wiadomo, jak podkreślili Giordano i kol. w swoim artykule poglądowym i na co zwrócono uwagę także w prezentowanej pracy, iż nawet niewielka autonomiczna produkcja kortyzolu wiąże się z rozwojem niekorzystnego profilu

metaboliczno-sercowego(145). Wydaje się zatem, iż w tym przypadku pytanie o sekwencję zdarzeń może być ważne pod kątem zrozumienia dokładnego tła opisywanych nieprawidłowości oraz biologii nowotworów i zaburzeń metabolicznych, jednak nie mniej istotne są implikacje kliniczne wynikające ze współwystępowania zmian ogniskowych nadnerczy i chorób cywilizacyjnych.

Adipocytokiny, pomimo wielu lat od odkrycia, wciąż pozostają czynnikami nieco zagadkowymi, a ocena ich poziomów nie weszła jeszcze na dobre do codziennej praktyki klinicznej. Pomimo tego, że pozycja przynajmniej niektórych adipokin wydaje się poniekąd ugruntowana w dziedzinach takich jak obesitologia czy zdrowie sercowo-naczyniowe, w innych dziedzinach – jak na przykład guzy nadnerczy – jest to zagadnienie nadal nowatorskie(146,147). Przykład prezentowanej pracy pokazuje, że adipokiny powiązane są siatką skomplikowanych współzależności zarówno między sobą nawzajem, jak i innymi parametrami poddawany ocenie. Prace badawcze dotyczące tematyki adipokin w niewydzielających guzach nadnerczy ukazywały się dotychczas względnie rzadko, pozwalając na jedynie fragmentaryczne porównanie uzyskiwanych wyników. Przykładowo, Babińska i kol. wykazali, iż stężenie adiponektyny było niższe u pacjentów z nieaktywnymi guzami nadnerczy niż u grupy kontrolnej pozbawionej tego obciążenia, natomiast stężenie leptyny i rezystyny nie różniło się w sposób istotny statystycznie(148). W prezentowanej monografii, poziom adiponektyny porównywanej między grupą z guzami nadnerczy a kontrolą w postaci chorych z wolem guzkowym w eutyreozie znajdował się na progu istotności statystycznej i był niższy w grupie ze zmianami ogniskowymi nadnerczy, natomiast po korekcie o wiek i płeć utracił istotność statystyczną. Jednocześnie wykazano, iż stężenie prozapalnej rezystyny było istotnie wyższe w grupie z nieaktywnymi incidentaloma niż w grupie z wolem obojętnym bez guza nadnercza, zarówno przed jak i po korekcie o wiek i płeć. Istotnych statystycznie różnic w stężeniach adipokin nie wykryto pomiędzy różnymi porównywanymi grupami, w których skład wchodziły chorzy ze zmianami ogniskowymi nadnerczy, niezależnie od ich aktywności biochemicznej. Uzyskane wyniki mogły więc sugerować faktyczny silny efekt biologiczny samej obecności guza nadnercza. Badanie opublikowane przez Akkus i kol. podkreśliło porównywalnie niski poziom adiponektyny oraz wysoki rezystyny w grupie z nieczynnymi guzami nadnerczy zestawionej ze zdrowymi ochotnikami, co jest częściowo tożsame z rezultatami uzyskanymi wskutek oceny chorych zrekrutowanych do tego projektu(149). Jednocześnie Akkus i kol. zwrócili uwagę na podwyższoną koncentrację leptyny w przypadku chorych z guzami nadnerczy, czego nie stwierdzono w prezentowanej pracy(149). Z kolei

Ermetici i kol. porównali pacjentów z przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy ze zdrowymi kontrolami, stwierdzając, iż adiponektyna i rezystyna są wyższe w grupie z guzami; należy jednak zauważyć, że grupa ta nie była homogenna pod kątem aktywności wydzielniczej i zawierała także chorych z rozpoznaniem subklinicznej hiperkortyzolemii(150). Akkus i kol. ocenili ponadto w swoim materiale stężenia wisfatyny i omentyny, które również należą do rodziny adipocytokin, ale nie znaleźli istotności statystycznej. Niemniej, Sawicka-Gutaj i kol. porównali stężenie wisfatyny w łagodnych guzach nadnerczy oraz raku kory nadnerczy, dochodząc do interesującej konkluzji, iż istotnie wyższy poziom wisfatyny charakteryzował guzy złośliwe(151). Odkrycie to może okazać się w przyszłości użytecznym czynnikiem predykcyjnym dla zmian ogniskowych nadnerczy, zwłaszcza wiążących się z tak niepomyślną prognozą jak rak kory nadnercza.

Korzystając ze zgromadzonych danych na temat adipokin, oceniono główne trendy w ich rozkładzie. Prześladowano poziomy adipokin w zestawieniu ze znanymi czynnikami je modyfikującymi, takimi jak płeć, wiek, masa ciała czy stosowane leki. Przykładowo, jak donoszono już wcześniej na podstawie obserwacji na różnych grupach etnicznych, w grupie badanej stężenie leptyny było wyższe u pacjentów z podwyższoną masą ciała, natomiast adiponektyny odwrotnie – niższe(152–155). Wśród pacjentów z grupy badanej, stężenie leptyny korelowało dodatnio z insulinemią na czczo, co wcześniej potwierdzili w swoich materiałach także Zimmet i kol., Bungau i kol. oraz Yadav i kol.(156–158) Co więcej, Zimmet i kol. zasugerowali, iż stężenie insuliny na czczo może stanowić wyznacznik stężenia leptyny niezależnie od BMI oraz pomiarów antropometrycznych w populacjach obu płci(156). Ponadto, obecna była dodatnia korelacja między poziomem leptyny a wartością HOMA-IR. Moonishaa i kol. obserwowali dodatnią korelację stężenia leptyny zarówno z insuliną, jak i insulinoopornością wyliczoną na podstawie wskaźnika HOMA-IR u pacjentów z noworozpoznaną cukrzycą typu II(159). Yadav i kol. opisali dodatnią korelację między leptyną a HOMA-IR wśród ocenionej grupy pacjentów zdrowych, a Liu i kol. – u pacjentów obciążonych schizofrenią(158,160). Wang i kol. ocenili współzależność między leptyną a insulinoopornością wśród otyłych pacjentów tracących masę ciała wskutek zmiany stylu życia. W wyniku przeprowadzonej interwencji obserwowano istotną poprawę w zakresie wrażliwości na insulinę, a także spadek stężenia leptyny; poziom leptyny jako jedyny z ocenianych parametrów korelował w sposób niezależny z wartością HOMA-IR, co można rozumieć jako możliwy wpływ leptyny na modulację insulinooporności w związku ze spadkiem masy ciała(161).

W prezentowanym projekcie, stężenie adiponektyny w grupie badanej korelowało ujemnie z insuliną oraz HOMA-IR. Podobne wnioski przedstawili chociażby Yamamoto i kol. w swoim badaniu na populacji japońskiej, której przedstawiciele nie przyjmowali leków typowych dla farmakoterapii zespołu metabolicznego ani nie prezentowali istotnych obciążeń chorobowych, oraz częściowo Kim i kol. w badanej grupie pacjentów bez obciążeń przewlekłych(162,163). W badaniu przeprowadzonym przez Kou i kol., stężenie adiponektyny było istotnie niższe u chorych z nadciśnieniem tętniczym i insulinoopornością niż u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez insulinooporności i zdrowych kontroli(164).

W przedstawionej pracy stężenie rezystyny w grupie badanej korelowało dodatnio z HOMA-IR. Su i kol. opisali dodatnią korelację stężenia rezystyny z insulinoopornością wśród pacjentów obciążonych otyłością i cukrzycą typu II wykazujących hiperrezystynemię(165). Siddiqui i kol. obserwowali z kolei wyższe stężenie rezystyny u pacjentów obciążonych zaburzeniami metabolizmu glukozy niż u kontroli bez tych obciążeń, a poziom rezystyny korelował dodatnio z wartością HOMA-IR(166).

Co więcej, zarówno w grupie badanej, jak i wśród wszystkich analizowanych chorych, stężenie adiponektyny i leptyny było istotnie wyższe u kobiet niż u mężczyzn, co znajdowało potwierdzenie w dostępnej już literaturze medycznej(155,167–169). Podobnie jak wykazano już wcześniej w innych projektach, w grupie badanej stężenie adiponektyny rosło wraz z wiekiem(170,171). Na podstawie danych wszystkich analizowanych chorych obliczono, iż stężenie leptyny było istotnie wyższe u chorych przyjmujących metforminę lub statyny. Co ciekawe, w przypadku metforminy w przeszłości obserwowano odwrotny trend w modelach ludzkich, zwłaszcza wśród pacjentek cierpiących na zespół policystycznych jajników, co wykazali również Kong i kol. w swojej metaanalizie(172–174). Podobnie, Fruehwald-Schultes i kol. dowiedli, iż stężenie leptyny istotnie spadało u mężczyzn nieobciążonych otyłością, którym podawano metforminę(175). Niemniej, metaanaliza, którą przygotowali Ida i kol. wskazała, iż stężenie leptyny nie zmienia się istotnie u pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy typu II w porównaniu ze zdrowymi kontrolami(176). W odniesieniu do statyn, Singh i kol. wykazali zmniejszenie ekspresji leptyny w ludzkich komórkach tłuszczowych *in vitro* wskutek podaży leków z tej grupy, a Sun i kol. zaprezentowali dane wskazujące na spadek stężenia leptyny u pacjentów z chorobą wieńcową na skutek leczenia statynami(177,178). Z drugiej strony, Al-Azzam i kol. stwierdzili, iż leczenie atorwastatyną u pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy typu II nie niosło za sobą istotnych zmian w obserwowanym stężeniu leptyny, a

Sahebkar i kol. w swojej metaanalizie nie znaleźli wymiernego związku między przyjmowaniem statyn a zmianą stężenia leptyny(179,180).

Oceniając całokształt grupy analizowanej w prezentowanym badaniu, obserwowano istotnie podwyższone stężenie rezystyny u pacjentów przyjmujących metforminę. Podobne wnioski przedstawili Jung i kol. w swoim badaniu obejmującym chorych na cukrzycę typu II i leczonych metforminą(181). Tarkun i kol. obserwowali z kolei istotny spadek poziomu rezystyny w grupie kobiet obciążonych zespołem policystycznych jajników, które przyjmowały metforminę(182). Z kolei Kong i kol. oraz Sahebkar i kol. przygotowali metaanalizy przedstawiające wpływ metforminy i statyn na stężenie rezystyny, nie potwierdzając istotnego związku między przyjmowaniem wspomnianych leków a zmianą stężenia rezystyny(174,183). Zastanawiające było także, że w przypadku apeliny – adipocytokiny o znanym potencjale poprawy zdrowia sercowo-naczyniowego i funkcji układu krążenia – nie odnotowano żadnych wyraźnych trendów ani współzależności poza ujemną korelacją jej poziomu ze stężeniem rezystyny i adiponektyny, i to jedynie w obrębie grupy badanej. Wydaje się zatem, że w przypadku wpływu metforminy i statyn na poziom adipokin, uzyskiwane wyniki mogą nie być zależne jedynie od podaży leku lub jego braku, ale od skomplikowanych współzależności opartych o całokształt zdrowia kardiometabolicznego i obciążeń przewlekłych pacjentów. Adipokiny niosą ze sobą wielki potencjał diagnostyczny, prognostyczny i być może leczniczy, jednak obecna wiedza na ich temat z całą pewnością wymaga uzupełnienia ze względu na mnogie interakcje między wieloma, niekiedy nieoczywistymi, czynnikami. Szczególnie badania nad adipokinami w guzach nadnerczy to obszar wciąż niepoznany i wymagający dalszej skrupulatnej oceny.

Nie da się ukryć, iż ograniczeniem tego badania jest liczba uczestników, zwłaszcza wśród grup kontrolnych. Ma to związek ze swoistym rozkładem pacjentów w trzeciorzędowym ośrodku klinicznym: pacjenci z wolem guzkowym w stadium eutyreozy zazwyczaj nie wymagają opieki w centrum wysokospecjalistycznym, a jeżeli poddawani są tyroidektomii lub strumektomii, bardzo rzadko pozostają w eutyreozie i nie wymagają substytucji hormonami tarczycy. W przypadku rozpoznania MACS, trudno jednoznacznie z góry przewidzieć, ilu pacjentów będzie spełniać kryteria rozpoznania tej jednostki; co więcej, już dostępne dane statystyczne opisujące występowanie MACS różnią się zależnie od ocenianej populacji. Przypadki łączące wole guzkowe obojętne oraz guzy nadnercza bez MACS również występują w sposób losowy, co uniemożliwia zaplanowanie ich całkowitej liczebności z wyprzedzeniem. Kolejnym ograniczeniem tego badania są istotne różnice w charakterystyce podstawowej grupy badanej oraz grupy kontrolnej (pacjenci z wolem obojętnym, bez guza nadnercza) dotyczące wieku oraz

płci badanych. Niemniej, w trakcie analizy statystycznej skorygowano obliczenia z uwzględnieniem tych odrębności, aby ukazać możliwie jak najbardziej spójne i prawdopodobne wyniki analizy. Jednocześnie wydaje się, że prezentowane wyniki mogłyby być pełniejsze, gdyby pod uwagę wzięto także dodatkowe parametry, takie jak na przykład wartość ciśnienia tętniczego albo rozkład tkanki tłuszczowej w ciele.

Niemniej, niewątpliwym silnym punktem przedstawionego badania jest zestawienie jednorodnej grupy badanej z ostrożnie dobraną grupą kontrolną oraz grupami dodatkowo porównywanymi, a także szczególna dbałość o homogenność i przejrzystość danych wśród analizowanych grup. Grupa badana zestawiona została nie z jedną, ale trzema innymi grupami, co pozwoliło na prześledzenie różnic i podobieństw na przykładzie czterech różnych subpopulacji chorych, wykazując niekiedy zaskakujące zależności. Jednocześnie charakterystyka opisowa grupy badanej podkreśliła zasadność i konieczność oceny glikemii na czczo i lipidogramu u pacjentów rutynowo hospitalizowanych z powodu incidentaloma nadnercza, ponieważ wielu pacjentów spełniało kryteria rozpoznania zaburzeń gospodarki węglowodanowej i/lub dyslipidemii, nie mając tego świadomości i formalnej diagnozy. Ponadto, w prezentowanym projekcie porównano parametry używane w konwencjonalnej, szerokodostępnej diagnostyce – lipidogram, glikemię i insulinemię na czczo, kwas moczowy – z oznaczeniami dużo bardziej nowatorskimi w postaci panelu adipocytokin. Analiza statystyczna z uwzględnieniem korekty wykazała, iż charakterystyka podstawowa grup jest porównywalna, dając jednolite tło dla prześledzenia trendów bardziej zaawansowanych parametrów – stężenia adipokin. Co więcej, aby dodatkowo poszerzyć obecną wiedzę na temat adipokin, zestawiono je kolejno między sobą, a także oceniono ich stężenia w całej populacji badania z uwzględnieniem zmiennych takich jak przyjmowane leki czy wiek. Stanowi to szczególnie cenny wgląd w zależności metaboliczne, pozwalając na swego rodzaju zintegrowanie nauk podstawowych z naukami klinicznymi. Uzyskane wyniki sugerują, że nawet guzy nadnerczy bez ewidentnej aktywności hormonalnej według obecnych standardów diagnostycznych tak naprawdę mogą wpływać na zdrowie metaboliczne i sercowo-naczyniowe. To z kolei może prowadzić do ponownej walidacji i modyfikacji dotychczas przestrzeganych zaleceń dotyczących oceny i leczenia incidentaloma. Niemniej, zanim to nastąpi, konieczne jest przeprowadzenie kolejnych, najlepiej prospektywnych badań.

8. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonego badania można wnioskować, iż:

- Wybrane zaburzenia metaboliczne i sercowo-naczyniowe występują wśród pacjentów z nieczynnymi hormonalnie przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy stosunkowo często, dotyczy to zwłaszcza nadciśnienia tętniczego, otyłości, zaburzeń metabolizmu glukozy oraz dyslipidemii.
- Grupa badana i grupa kontrolna różniły się w sposób istotny w zakresie stężenia jednej z adipokin – rezystyny – będącej czynnikiem prozapalnym i obciążającym profil sercowo-metaboliczny, a także, w mniejszym stopniu, pod względem wybranych parametrów lipidowych. Pacjenci z grupy badanej byli istotnie częściej obciążeni nadciśnieniem tętniczym oraz częściej stosowali metforminę.
- Wśród pacjentów z nieczynnymi hormonalnie przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy obserwowano istotne zależności między stężeniami wybranych adipokin a parametrami takimi jak płeć, wiek, wybrane obciążenia chorobowe, BMI, a także wynikami badań dodatkowych. Podkreśla to wpływ działania adipokin na homeostazę ustroju w tej grupie chorych i/lub wpływ ocenionych parametrów na syntezę adipokin. W grupie wszystkich analizowanych pacjentów obserwowano istotne zależności między stężeniami wybranych adipokin a płcią czy wybranymi stosowanymi przewlekle lekami, co zaznaczało złożoną i wieloczynnikową regulację wydzielania adipokin.
- Wybrane adipokiny korelowały między sobą, tworząc system skomplikowanych połączeń biologicznych i wpływając w ten sposób na homeostazę ustroju, co szczególnie dostrzegalne było w grupie badanej obejmującej pacjentów z przypadkowo wykrytymi nieczynnymi hormonalnie guzami nadnerczy.

9. Piśmiennictwo

1. Lee JA, Duh QY. Functioning and Non-functioning Adrenal Tumors. *General Surgery* [Internet]. 2009 [cited 2023 Jul 14];1687–98. Available from: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-1-84628-833-3_167
2. Papierska L, Cichocki A, Sankowski AJ, Ćwikła JB. Adrenal incidentaloma imaging – the first steps in therapeutic management. *Pol J Radiol* [Internet]. 2013 [cited 2023 Aug 22];78(4):47. Available from: </pmc/articles/PMC3908507/>
3. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, Tabarin A, Sahdev A, Newell-Price J, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2023 Jun 15 [cited 2023 Jul 17];8:15. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ejendo/lvad066>
4. Hsu SW, Shu K, Lee WC, Cheng YT, Chiang PH. Adrenal myelolipoma: A 10-year single-center experience and literature review. *Kaohsiung J Med Sci*. 2012 Jul 1;28(7):377–82.
5. Spartalis E, Drikos I, Ioannidis A, Chrysikos D, Athanasiadis DI, Spartalis M, et al. Metastatic Carcinomas of the Adrenal Glands: From Diagnosis to Treatment. *Anticancer Res* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Aug 30];39(6):2699–710. Available from: <https://ar.iiarjournals.org/content/39/6/2699>
6. Wang Y, Ren Y, Ma L, Li J, Zhu Y, Zhao L, et al. Clinical Features of 50 Patients With Primary Adrenal Lymphoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Sep 24;11:549336.
7. George C, Ioannis P, Dimitra-Rafailia B, Dimitrios G, Alexandros K, Konstantinos I, et al. Giant nonfunctioning adrenal tumors: Two case reports and review of the literature. *J Med Case Rep* [Internet]. 2018 Nov 10 [cited 2023 Aug 30];12(1):1–6. Available from: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-018-1876-8>
8. Lenh B Van, Duc NM, Tra My TT, Minh TN, Bang LV, Linh LT, et al. Non-functioning adrenocortical carcinoma. *Radiol Case Rep* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Aug 30];16(6):1329. Available from: </pmc/articles/PMC8049877/>
9. Constantinescu G, Preda C, Constantinescu V, Siepmann T, Bornstein SR, Lenders JWM, et al. Silent pheochromocytoma and paraganglioma: Systematic review and proposed definitions for standardized terminology. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022 Oct 17 [cited 2023 Aug 30];13. Available from: </pmc/articles/PMC9618947/>

10. Mannelli M, Lenders JWM, Pacak K, Parenti G, Eisenhofer G. Subclinical Pheochromocytoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 [cited 2023 Aug 30];26(4):507. Available from: [/pmc/articles/PMC3413196/](#)
11. Jebasingh FK, Naik D, Chandramohan A, Paul MJ. Posterior gastric diverticulum mimicking adrenal adenoma on imaging. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2014 Dec 22 [cited 2023 Aug 30];2014. Available from: [/pmc/articles/PMC4275693/](#)
12. Feng Y, Zhang Z. Gastric diverticulum simulating a left adrenal mass: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2023 Aug 30];10(4):2477. Available from: [/pmc/articles/PMC4579981/](#)
13. Frey S, Caillard C, Toulgoat F, Drui D, Hamy A, Mirallié. Non-adrenal tumors of the adrenal area; what are the pitfalls? *J Visc Surg*. 2020 Jun 1;157(3):217–30.
14. Kanthan R, Senger JL, Kanthan S. Three uncommon adrenal incidentalomas: A 13-year surgical pathology review. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2012 Apr 27 [cited 2023 Aug 30];10(1):1–11. Available from: <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7819-10-64>
15. Mathison DA, Waterhouse CA. Cushing's syndrome with hypertensive crisis and mixed adrenal cortical adenoma-pheochromocytoma (Corticomedullary adenoma). *Am J Med* [Internet]. 1969 Oct 1 [cited 2023 Aug 29];47(4):635–41. Available from: <http://www.amjmed.com/article/0002934369901934/fulltext>
16. Yoshida S, Babaya N, Ito H, Hiromine Y, Taketomo Y, Niwano F, et al. Mixed Corticomedullary Tumor Accompanied by Unilateral Aldosterone-Producing Adrenocortical Micronodules: A Case Report. *J Endocr Soc* [Internet]. 2021 Oct 10 [cited 2023 Aug 29];5(10). Available from: [/pmc/articles/PMC8415316/](#)
17. Delivanis DA, Athimulam S, Bancos I. Modern Management of Mild Autonomous Cortisol Secretion. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Jul 17];106(6):1209–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31206616/>
18. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2023 Aug 30];175(2):G1–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27390021/>
19. Berlińska A, Świątkowska-Stodulska R, Sworczak K. Factors Affecting Dexamethasone Suppression Test Results [Internet]. Vol. 128, *Experimental and Clinical Endocrinology*

- and Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*; 2020 [cited 2021 Jul 17]. p. 667–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31652475/>
20. Czapla-Iskrzycka A, Świątkowska-Stodulska R, Sworczak K. Comorbidities in Mild Autonomous Cortisol Secretion - A Clinical Review of Literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [Internet]. 2022 Sep 16 [cited 2023 Jul 17];130(9):567–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35817047/>
 21. Favero V, Aresta C, Parazzoli C, Cairoli E, Eller-Vainicher C, Palmieri S, et al. The degree of cortisol secretion is associated with diabetes mellitus and hypertension in patients with nonfunctioning adrenal tumors. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2023 Aug 30];22(1):1–8. Available from: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-023-01836-1>
 22. Kelsall A, Iqbal A, Newell-Price J. Adrenal incidentaloma: cardiovascular and metabolic effects of mild cortisol excess. *Gland Surg* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Aug 30];9(1):9404–9104. Available from: <https://gs.amegroups.org/article/view/34957/html>
 23. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2023 Jul 17];20(2). Available from: </pmc/articles/PMC5866840/>
 24. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *DMM Disease Models and Mechanisms* [Internet]. 2009 May [cited 2023 Aug 30];2(5–6):231–7. Available from: </pmc/articles/PMC2675814/>
 25. Tenenbaum A, Fisman EZ. “The metabolic syndrome... is dead”: These reports are an exaggeration. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2011 Jan 27 [cited 2023 Aug 30];10(1):1–4. Available from: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2840-10-11>
 26. Cheng AYY, Leiter LA. Metabolic syndrome under fire: Weighing in on the truth. *Can J Cardiol* [Internet]. 2006 [cited 2023 Aug 30];22(5):379. Available from: </pmc/articles/PMC2560531/>
 27. Hirode G, Wong RJ. Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011-2016. *JAMA* [Internet]. 2020 Jun 6 [cited 2023 Jul 17];323(24):2526. Available from: </pmc/articles/PMC7312413/>
 28. Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2023 Feb 21 [cited 2023 Jul 17];147(8):E93–621. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIR.0000000000001123>

29. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocr Rev* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Aug 30];43(4):611–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34676866/>
30. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [cited 2023 Aug 30]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
31. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BMK, Colao A. Complications of Cushing’s syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2023 Jul 17];4(7):611–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27177728/>
32. Arnaldi G, Scandali VM, Trementino L, Cardinaletti M, Appolloni G, Boscaro M. Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing’s syndrome. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2010 Sep [cited 2023 Jul 17];92 Suppl 1(SUPPL. 1):86–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20829625/>
33. Samra JS, Clark ML, Humphreys SM, MacDonald IA, Bannister PA, Frayn KN. Effects of Physiological Hypercortisolemia on the Regulation of Lipolysis in Subcutaneous Adipose Tissue. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1998 Feb 1 [cited 2023 Jul 17];83(2):626–31. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jcem.83.2.4547>
34. Sabatine MS. PCSK9 inhibitors: clinical evidence and implementation. *Nature Reviews Cardiology* 2018 16:3 [Internet]. 2018 Nov 12 [cited 2023 Aug 30];16(3):155–65. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41569-018-0107-8>
35. Hajar R. PCSK 9 Inhibitors: A Short History and a New Era of Lipid-lowering Therapy. *Heart Views* [Internet]. 2019 [cited 2023 Aug 30];20(2):74. Available from: </pmc/articles/PMC6686613/>
36. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2023 Jul 17];157. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31518657/>
37. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Jul 17];21(17):1–34. Available from: </pmc/articles/PMC7503727/>
38. Tam CS, Xie W, Johnson WD, Cefalu WT, Redman LM, Ravussin E. Defining insulin resistance from hyperinsulinemic-euglycemic clamps. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Jul [cited 2023 Aug 31];35(7):1605–10. Available from: </pmc/articles/PMC3379600/>

39. Rössner SM, Neovius M, Mattsson A, Marcus C, Norgren S. HOMA-IR and QUICKI: decide on a general standard instead of making further comparisons. *Acta Paediatr* [Internet]. 2010 Nov [cited 2023 Aug 31];99(11):1735–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20545928/>
40. Trujillo JM, Nuffer W, Smith BA. GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab* [Internet]. 2021 [cited 2023 Aug 30];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33767808/>
41. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med* [Internet]. 2012 Jul [cited 2023 Sep 1];125(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22626509/>
42. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, Filipiak KJ, Domienik-Karłowicz J, Kostka-Jeziorny K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J* [Internet]. 2018 Oct 30 [cited 2023 Aug 30];25(5):545–64. Available from: https://journals.viamedica.pl/cardiology_journal/article/view/CJ.2018.0116
43. Borghi C, Domienik-Karłowicz J, Tykarski A, Widecka K, Filipiak KJ, Jaguszewski MJ, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update. *Cardiol J* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 1];28(1):1–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33438180/>
44. Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, Facchetti R, Carugo S, Dell’Oro R, et al. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens* [Internet]. 2014 [cited 2023 Sep 1];32(6):1237–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24675682/>
45. Grayson PC, Young Kim S, Lavalley M, Choi HK. Hyperuricemia and Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2011 Jan [cited 2023 Sep 1];63(1):102. Available from: </pmc/articles/PMC3016454/>
46. Huang G, Xu J, Zhang T, Cai L, Liu H, Yu X, et al. Hyperuricemia is associated with metabolic syndrome in the community very elderly in Chengdu. *Scientific Reports* 2020 10:1 [Internet]. 2020 May 26 [cited 2023 Sep 1];10(1):1–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-65605-w>
47. Shirasawa T, Ochiai H, Yoshimoto T, Nagahama S, Watanabe A, Yoshida R, et al. Cross-sectional study of associations between normal body weight with central obesity and

- hyperuricemia in Japan. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2020 Jan 6 [cited 2023 Sep 1];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31906920/>
48. Li F, Chen S, Qiu X, Wu J, Tan M, Wang M. Serum Uric Acid Levels and Metabolic Indices in an Obese Population: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Metab Syndr Obes* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 1];14:627. Available from: </pmc/articles/PMC7886379/>
 49. Tsushima Y, Nishizawa H, Tochino Y, Nakatsuji H, Sekimoto R, Nagao H, et al. Uric Acid Secretion from Adipose Tissue and Its Increase in Obesity. *J Biol Chem* [Internet]. 2013 Sep 9 [cited 2023 Sep 1];288(38):27138. Available from: </pmc/articles/PMC3779712/>
 50. Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, Nishida M, Nozaki S, Funahashi T, et al. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: Visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism*. 1998 Aug 1;47(8):929–33.
 51. Klein BEK, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care* [Internet]. 2002 Oct [cited 2023 Sep 1];25(10):1790–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12351479/>
 52. Fabbrini E, Serafini M, Colic Baric I, Hazen SL, Klein S. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. *Diabetes* [Internet]. 2014 Mar [cited 2023 Sep 1];63(3):976–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24353177/>
 53. Bisht M, Bist S. Febuxostat: A Novel Agent for Management of Hyperuricemia in Gout. *Indian J Pharm Sci* [Internet]. 2011 Nov [cited 2023 Sep 1];73(6):597. Available from: </pmc/articles/PMC3480742/>
 54. Androulakis II, Kaltsas GA, Kollias GE, Markou AC, Gouli AK, Thomas DA, et al. Patients With Apparently Nonfunctioning Adrenal Incidentalomas May Be at Increased Cardiovascular Risk Due to Excessive Cortisol Secretion. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2023 Jul 17];99(8):2754–62. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-4064>
 55. Lopez D, Luque-Fernandez MA, Steele A, Adler GK, Turchin A, Vaidya A. “Non-Functional” Adrenal Tumors and the Risk of Incident Diabetes and Cardiovascular Outcomes: A Cohort Study. *Ann Intern Med* [Internet]. 2016 Oct 10 [cited 2023 Jul 17];165(8):533. Available from: </pmc/articles/PMC5453639/>

56. Yener S, Ertlav S, Secil M, Akinci B, Demir T, Kebapcilar L, et al. Increased Risk of Unfavorable Metabolic Outcome during Short-Term Follow-Up in Subjects with Nonfunctioning Adrenal Adenomas. *Medical Principles and Practice* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2023 Jul 17];21(5):429–34. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000336589>
57. Krzyzewska K, Niemczuk E, Myśliwiec BJ, Junik R. Glucose metabolism disorders in patients with non-functioning adrenal adenomas — single-centre experience. *Endokrynol Pol* [Internet]. 2017 Aug 10 [cited 2023 Jul 17];68(4):416–21. Available from: https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.a2017.0034/43507
58. Szychlińska M, Rzeczowska M, Gontarz-Nowak K, Matuszewski W, Zbieta Bandurska-Stankiewicz E. Do Non-Functional Adrenal Adenomas Affect Metabolic Profile and Carotid Intima-Media Thickness? A Single Centre Study from Poland. *Journal of Clinical Medicine* 2023, Vol 12, Page 4612 [Internet]. 2023 Jul 11 [cited 2023 Jul 17];12(14):4612. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/14/4612/htm>
59. Araujo-Castro M, Mínguez Ojeda C, Sánchez Ramírez MN, Gómez Dos Santos V, Pascual-Corrales E, Fernández-Argüeso M. Adrenalectomy improves blood pressure control in nonfunctioning adrenal incidentalomas and glycemic and lipid control in patients with autonomous cortisol secretion. *Endocrine* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Jul 17];78(1):142–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35751779/>
60. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* [Internet]. 1994 Dec 1 [cited 2023 Jun 22];372(6505):425–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7984236/>
61. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* [Internet]. 1995 [cited 2023 Jun 23];270(45):26746–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7592907/>
62. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 1998 Oct 20 [cited 2023 Jun 23];251(2):471–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9792798/>

63. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* [Internet]. 2001 Jan 18 [cited 2023 Jun 23];409(6818):307–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11201732/>
64. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative Review: The Role of Leptin in Human Physiology: Emerging Clinical Applications. *Ann Intern Med* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2023 Jul 17];152(2):93. Available from: </pmc/articles/PMC2829242/>
65. Kolaczynski JW, Considine R V., Ohannesian J, Marco C, Opentanova I, Nyce MR, et al. Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans: a link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes* [Internet]. 1996 [cited 2023 Jul 17];45(11):1511–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8866554/>
66. Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, Dyleva Y, Barbarash O. Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. *Diabetes Metab Syndr Obes* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jul 17];12:191. Available from: </pmc/articles/PMC6354688/>
67. Tsai JP. The association of serum leptin levels with metabolic diseases. *Tzu-Chi Medical Journal* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2023 Sep 1];29(4):192. Available from: </pmc/articles/PMC5740690/>
68. Ghadge AA, Khaire AA. Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome. *Cytokine*. 2019 Sep 1;121:154735.
69. Osegbe I, Okpara H, Azinge E. Relationship between serum leptin and insulin resistance among obese Nigerian women. *Ann Afr Med* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Sep 1];15(1):14. Available from: </pmc/articles/PMC5452686/>
70. Zimmet PZ, Collins VR, De Courten MP, Hodge AM, Collier GR, Dowse GK, et al. Is there a relationship between leptin and insulin sensitivity independent of obesity? A population-based study in the Indian Ocean nation of Mauritius. *International Journal of Obesity* 1998 22:2 [Internet]. 1998 Jan 27 [cited 2023 Sep 1];22(2):171–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/0800559>
71. Kumar R, Mal K, Razaq MK, Magsi M, Memon MK, Memon S, et al. Association of Leptin With Obesity and Insulin Resistance. *Cureus* [Internet]. 2020 Dec 20 [cited 2023 Sep 1];12(12). Available from: </pmc/articles/PMC7815269/>
72. Li WC, Hsiao KY, Chen IC, Chang YC, Wang SH, Wu KH. Serum leptin is associated with cardiometabolic risk and predicts metabolic syndrome in Taiwanese adults. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2011 Apr 28 [cited 2023 Sep 1];10(1):1–8. Available from: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2840-10-36>

73. Luo JD, Zhang GS, Chen MS. Leptin and Cardiovascular Disease. *Circulation* [Internet]. 2008 Jun 24 [cited 2023 Sep 1];9:E34. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741645>
74. Landecho MF, Tuero C, Valentí V, Bilbao I, de la Higuera M, Frühbeck G. Relevance of leptin and other adipokines in obesity-associated cardiovascular risk [Internet]. Vol. 11, *Nutrients*. MDPI AG; 2019 [cited 2021 Mar 17]. p. 2664. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/11/2664>
75. Upadhyay J, Farr OM, Mantzoros CS. The role of leptin in regulating bone metabolism. *Metabolism* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 Jul 17];64(1):105. Available from: </pmc/articles/PMC4532332/>
76. Roujeau C, Jockers R, Dam J. New pharmacological perspectives for the leptin receptor in the treatment of obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014 Oct 13;5(SEP):112243.
77. Paz-Filho G, Mastronardi CA, Licinio J. Leptin treatment: facts and expectations. *Metabolism* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 Jul 17];64(1):146–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25156686/>
78. Fisman EZ, Tenenbaum A. Adiponectin: A manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2014 Jun 23 [cited 2023 Sep 1];13(1):1–10. Available from: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2840-13-103>
79. Nguyen TMD. Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology. *Int J Prev Med* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 17];11(1):136. Available from: </pmc/articles/PMC7554603/>
80. Straub LG, Scherer PE. Metabolic Messengers: adiponectin. *Nature Metabolism* 2019 1:3 [Internet]. 2019 Mar 14 [cited 2023 Jul 17];1(3):334–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s42255-019-0041-z>
81. Kim JY, Barua S, Jeong YJ, Lee JE. Adiponectin: The potential regulator and therapeutic target of obesity and alzheimer's disease. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–20.
82. Yamauchi T, Kadowaki T. Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases. Vol. 32, *International Journal of Obesity*. 2008. p. S13–8.
83. Liu C, Feng X, Li Q, Wang Y, Li Q, Hua M. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*

- [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Jul 17];86:100–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27498215/>
84. Salvator H, Grassin-Delyle S, Brollo M, Couderc LJ, Abrial C, Victoni T, et al. Adiponectin Inhibits the Production of TNF- α , IL-6 and Chemokines by Human Lung Macrophages. *Front Pharmacol*. 2021 Aug 23;12:718929.
 85. Ziemke F, Mantzoros CS. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2023 Sep 1];91(1):258S. Available from: </pmc/articles/PMC2793112/>
 86. Esfahani M, Movahedian A, Baranchi M, Goodarzi MT. Adiponectin: an adipokine with protective features against metabolic syndrome. *Iran J Basic Med Sci* [Internet]. 2015 [cited 2023 Sep 1];18(5):430. Available from: </pmc/articles/PMC4475650/>
 87. Singhal A, Punia VS, Bharti A, Mittal S, Mishra PR, Kumar P. A Study of Correlation of Adiponectin Levels in Metabolic Syndrome. *EMJ Diabetes 2022* [Internet]. 2022 Nov 14 [cited 2023 Sep 1]; Available from: <https://www.emjreviews.com/diabetes/article/a-study-of-correlation-of-adiponectin-levels-in-metabolic-syndrome/>
 88. Ghadge AA, Khaire AA, Kuvalekar AA. Adiponectin: A potential therapeutic target for metabolic syndrome. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018 Feb 1;39:151–8.
 89. Chruściel P, Sahebkar A, Rembek-Wieliczko M, Serban MC, Ursoniu S, Mikhailidis DP, et al. Impact of statin therapy on plasma adiponectin concentrations: A systematic review and meta-analysis of 43 randomized controlled trial arms. *Atherosclerosis* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Jul 17];253:194–208. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27498397/>
 90. Duan X, Zhou M, Zhou G, Zhu Q, Li W. Effect of metformin on adiponectin in PCOS: A meta-analysis and a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Jul 17];267:61–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34717078/>
 91. Lee S, Lee HC, Kwon YW, Lee SE, Cho Y, Kim J, et al. Adenylyl Cyclase-Associated Protein 1(CAP1) is a Receptor for Human Resistin and Mediates Inflammatory Actions of Human Monocytes. *Cell Metab* [Internet]. 2014 Mar 3 [cited 2023 Jul 17];19(3):484. Available from: </pmc/articles/PMC3969988/>
 92. Tarkowski A, Bjersing J, Shestakov A, Bokarewa MI. Resistin competes with lipopolysaccharide for binding to toll-like receptor 4. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2010 Jun [cited 2023 Jul 17];14(6b):1419. Available from: </pmc/articles/PMC3829009/>

93. Lazar MA. Resistin- and obesity-associated metabolic diseases. *Hormone and Metabolic Research* [Internet]. 2007 Oct [cited 2023 Jul 17];39(10):710–6. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-2007-985897>
94. Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2012 Feb [cited 2023 Jul 17];165(3):622. Available from: </pmc/articles/PMC3315035/>
95. T A, H S, M F, M A, A K, N H, et al. Physiological significance of resistin and resistin-like molecules in the inflammatory process and insulin resistance. *Curr Diabetes Rev* [Internet]. 2006 Nov 14 [cited 2023 Jul 17];2(4):449–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18220647/>
96. Rachwalik M, Hurkacz M, Sienkiewicz-Oleszkiewicz B, Jasiński M. Role of resistin in cardiovascular diseases: Implications for prevention and treatment. *Adv Clin Exp Med* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Aug 29];30(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34286515/>
97. Singh AK, Gupta V, Gupta V, Kumar S, Srivastava N, Jafar T, et al. Association of Circulating Resistin with Metabolic Risk Factors in Indian Females Having Metabolic Syndrome. *Toxicol Int* [Internet]. 2011 Apr [cited 2023 Sep 1];18(2):168. Available from: </pmc/articles/PMC3183627/>
98. Deb A, Deshmukh B, Ramteke P, Bhati FK, Bhat MK. Resistin: A journey from metabolism to cancer. *Transl Oncol* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Sep 1];14(10):101178. Available from: </pmc/articles/PMC8319804/>
99. O’Dowd BF, Heiber M, Chan A, Heng HHQ, Tsui LC, Kennedy JL, et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene*. 1993 Dec 22;136(1–2):355–60.
100. Chandrasekaran B, Dar O, McDonagh T. The role of apelin in cardiovascular function and heart failure. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2008 Aug 1 [cited 2023 Sep 1];10(8):725–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.ejheart.2008.06.002>
101. Japp AG, Cruden NL, Barnes G, Van Gemeren N, Mathews J, Adamson J, et al. Acute Cardiovascular Effects of Apelin in Humans. *Circulation* [Internet]. 2010 Apr 27 [cited 2023 Sep 1];121(16):1818–27. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circulationaha.109.911339>

102. Wysocka MB, Pietraszek-Gremplewicz K, Nowak D. The Role of Apelin in Cardiovascular Diseases, Obesity and Cancer. *Front Physiol* [Internet]. 2018 May 23 [cited 2023 Sep 1];9(MAY):557. Available from: [/pmc/articles/PMC5974534/](#)
103. Siddiquee K, Hampton J, McAnally D, May LT, Smith LH. The apelin receptor inhibits the angiotensin II type 1 receptor via allosteric trans-inhibition. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2023 Jun 26];168(5):1104. Available from: [/pmc/articles/PMC3594671/](#)
104. Zhang ZZ, Wang W, Jin HY, Chen X, Cheng YW, Xu Y Le, et al. Apelin Is a Negative Regulator of Angiotensin II-Mediated Adverse Myocardial Remodeling and Dysfunction. *Hypertension* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jun 26];70(6):1165–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28974565/>
105. Girault-Sotias PE, Gerbier R, Flahault A, de Mota N, Llorens-Cortes C. Apelin and Vasopressin: The Yin and Yang of Water Balance. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021 Nov 22 [cited 2023 Jul 17];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34880830/>
106. Hu G, Wang Z, Zhang R, Sun W, Chen X. The Role of Apelin/Apelin Receptor in Energy Metabolism and Water Homeostasis: A Comprehensive Narrative Review. *Front Physiol*. 2021 Feb 10;12:632886.
107. Saadi HAH, Safar zad M, Poursharifi N, Tatari M, Marjani A. Serum Apelin Level in Type 2 Diabetic Mellitus Patients and Its Association With Metabolic Syndrome Components. *J Endocrinol Metab* [Internet]. 2023 Jun 30 [cited 2023 Sep 1];13(2):81–7. Available from: <https://www.jofem.org/index.php/jofem/article/view/876/284284660>
108. Li C, Cheng H, Adhikari BK, Wang S, Yang N, Liu W, et al. The Role of Apelin–APJ System in Diabetes and Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022 Mar 9 [cited 2023 Sep 1];13. Available from: [/pmc/articles/PMC8959308/](#)
109. Onalan E, Yakar B, Barım AO, Gursu MF. Serum apelin and resistin levels in patients with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Endokrynol Pol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Sep 1];71(4):319–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32716043/>
110. Fournel A, Drougard A, Duparc T, Marlin A, Brierley SM, Castro J, et al. Apelin targets gut contraction to control glucose metabolism via the brain. *Gut* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2023 Jul 17];66(2):258–69. Available from: <https://gut.bmj.com/content/66/2/258>

111. Huang Z, Luo X, Liu M, Chen L. Function and regulation of apelin/APJ system in digestive physiology and pathology. *J Cell Physiol* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Jul 17];234(6):7796–810. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30390294/>
112. Frier BC, Williams DB, Wright DC. The effects of apelin treatment on skeletal muscle mitochondrial content. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2009 Dec [cited 2023 Jul 17];297(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19793954/>
113. Hang K, Ye C, Xu J, Chen E, Wang C, Zhang W, et al. Apelin enhances the osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells partly through Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2019 Jun 25 [cited 2023 Jul 17];10(1):1–10. Available from: <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-019-1286-x>
114. de Oliveira AA, Vergara A, Wang X, Vederas JC, Oudit GY. Apelin pathway in cardiovascular, kidney, and metabolic diseases: Therapeutic role of apelin analogs and apelin receptor agonists. *Peptides (NY)*. 2022 Jan 1;147:170697.
115. Schloetelburg W, Ebert I, Petritsch B, Weng AM, Dischinger U, Kircher S, et al. Adrenal wash-out CT: moderate diagnostic value in distinguishing benign from malignant adrenal masses. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2022 Feb 2 [cited 2023 Sep 1];186(2):183. Available from: </pmc/articles/PMC8679842/>
116. Di Dalmazi G. Update on the risks of benign adrenocortical incidentalomas. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 Sep 3];24(3):193–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28248753/>
117. Kolańska K, Owecki M, Nikisch E, Sowiński J. High prevalence of obesity in patients with non-functioning adrenal incidentalomas. *Neuroendocrinol Lett* [Internet]. 2010 [cited 2023 Sep 4];31(3):20588242–310310. Available from: www.nel.edu
118. Kiszczak-Bochyńska E, Oszywa B, D-F A, Kurowska D-F M, Malicka D-F J, Dudzińska D-F M, Tarach D-F JS. Prace Oryginalne • Original Papers Family Medicine & Primary Care Review 2014; 16, 3: 242-244 Features of metabolic syndrome in patients with adrenal incidentalomas Cechy zespołu metabolicznego u pacjentów z incydentaloma nadnerczy.
119. Adamska A, Ulychnyi V, Siewko K, Popławska-Kita A, Szelachowska M, Adamski M, et al. Cardiovascular risk factors in mild adrenal autonomous cortisol secretion in a Caucasian population. *Endocr Connect* [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 3];11(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35900803/>

120. Ivović M, Marina L V., Vujović S, Tančić-Gajić M, Stojanović M, Radonjić N V., et al. Nondiabetic patients with either subclinical Cushing's or nonfunctional adrenal incidentalomas have lower insulin sensitivity than healthy controls: Clinical implications. *Metabolism*. 2013 Jun 1;62(6):786–92.
121. Khan U. Nonfunctioning and Subclinical Cortisol Secreting Adrenal Incidentalomas and their Association with Metabolic Syndrome: A Systematic Review. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 [cited 2023 Sep 2];23(3):332. Available from: [/pmc/articles/PMC6683688/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37212980/)
122. Brox-Torrecilla N, García Cano AM, Valderrábano P, Quintero Tobar A, Escobar-Morreale HF, Araujo-Castro M. Prevalence and incidence of type 2 diabetes mellitus in patients with adrenal incidentalomas: a study of 709 cases. *Endocrine* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2023 Sep 3];81(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37212980/>
123. Muscogiuri G, Sorice GP, Prioleta A, Mezza T, Cipolla C, Salomone E, et al. The size of adrenal incidentalomas correlates with insulin resistance. Is there a cause-effect relationship? *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2011 [cited 2023 Sep 3];74(3):300–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21070314/>
124. Bleier J, Pickovsky J, Apter S, Fishman B, Dotan Z, Tirosh A, et al. The association between adrenal adenoma size, autonomous cortisol secretion and metabolic derangements. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Sep 3];96(3):311–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34877671/>
125. Vassiliadi DA, Ntali G, Vicha E, Tsagarakis S. High prevalence of subclinical hypercortisolism in patients with bilateral adrenal incidentalomas: a challenge to management. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2023 Sep 3];74(4):438–44. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2265.2010.03963.x>
126. Papanastasiou L, Alexandraki K, Androulakis II, Fountoulakis S, Kounadi T, Markou A, et al. Concomitant alterations of metabolic parameters, cardiovascular risk factors and altered cortisol secretion in patients with adrenal incidentalomas during prolonged follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Sep 3];86(4):488–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27992961/>
127. Podbregar A, Kocjan T, Rakuša M, Popović P, Garbajs M, Goricar K, et al. Natural history of nonfunctioning adrenal incidentalomas: a 10-year longitudinal follow-up

- study. *Endocr Connect* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 3];10(6):637–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34010150/>
128. Elhassan YS, Alahdab F, Prete A, Delivanis DA, Khanna A, Prokop L, et al. Natural History of Adrenal Incidentalomas with and without Mild Autonomous Cortisol Excess A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2019 Jul 16;171(2):107–16.
 129. Costa DS, Conceição FL, Leite NC, Ferreira MT, Salles GF, Cardoso CRL. Prevalence of subclinical hypercortisolism in type 2 diabetic patients from the Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *J Diabetes Complications*. 2016 Aug 1;30(6):1032–8.
 130. Chiodini I, Torlontano M, Scillitani A, Arosio M, Bacci S, Di Lembo S, et al. Association of subclinical hypercortisolism with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in hospitalized patients. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2005 Dec [cited 2023 Sep 3];153(6):837–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16322389/>
 131. Aresta C, Soranna D, Giovanelli L, Favero V, Parazzoli C, Gennari L, et al. When to Suspect Hidden Hypercortisolism in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Endocrine Practice* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Sep 3];27(12):1216–24. Available from: <http://www.endocrinepractice.org/article/S1530891X21011484/fulltext>
 132. Kim JH, Min Joo Kim, Lee JH, Yoon JW, Shin CS. Nonfunctioning Adrenal Incidentalomas are not Clinically Silent: A Longitudinal Cohort Study. *Endocrine Practice*. 2020 Dec 1;26(12):1406–15.
 133. Yılmaz F, Sözel H, Keleş M, Yılmaz Ü. Frequency of masked hypertension in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas with normal and high normal blood pressure. *Ir J Med Sci* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Sep 16];191(4):1631–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34368927/>
 134. Akkan T, Altay M, Ünsal Y, Dağdeviren M, Beyan E. Nonfunctioning adrenal incidentaloma affecting central blood pressure and arterial stiffness parameters. *Endocrine* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 Sep 16];58(3):513–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29043559/>
 135. Tabuchi Y, Otsuki M, Kasayama S, Kosugi K, Hashimoto K, Yamamoto T, et al. Clinical and endocrinological characteristics of adrenal incidentaloma in Osaka region, Japan. *Endocr J*. 2016 Jan 31;63(1):29–35.
 136. Peppas M, Boutati E, Koliaki C, Papaefstathiou N, Garoflos E, Economopoulos T, et al. Insulin resistance and metabolic syndrome in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas: a cause-effect relationship? *Metabolism*. 2010 Oct 1;59(10):1435–41.

137. Masserini B, Morelli V, Palmieri S, Eller-Vainicher C, Zhukouskaya V, Cairoli E, et al. Lipid abnormalities in patients with adrenal incidentalomas: role of subclinical hypercortisolism and impaired glucose metabolism. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2015 Jun 14 [cited 2023 Mar 28];38(6):623–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25608646/>
138. Emral R, Aydoğan Bİ, Köse AD, Demir Ö, Çorapçioğlu D. Could a nonfunctional adrenal incidentaloma be a risk factor for increased carotid intima-media thickness and metabolic syndrome. *Endocrinol Diabetes Nutr* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 Sep 4];66(7):402–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898604/>
139. Yener S, Comlekci A, Akinci B, Secil M, Demir T, Ertlav S, et al. Non-functioning adrenal incidentalomas are associated with elevated D-dimer levels. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2009 [cited 2023 Sep 4];32(4):338–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19636203/>
140. İmga NN, Elalmis OU, Tuna MM, Dogan BA, Sahin D, Gursoy T, et al. Comparison of echocardiographic findings in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas. *Kaohsiung J Med Sci*. 2017 Jun 1;33(6):295–301.
141. Draznin B. Mechanism of the mitogenic influence of hyperinsulinemia. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2011 [cited 2023 Sep 3];3(1):10. Available from: </pmc/articles/PMC3125332/>
142. Draznin B. Mitogenic action of insulin: friend, foe or “frenemy”? *Diabetologia* [Internet]. 2010 Feb [cited 2023 Sep 3];53(2):229–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19851749/>
143. Reincke M, Faßnacht M, Väh S, Mora P, Allolio B. Adrenal incidentalomas: a manifestation of the metabolic syndrome? *Endocr Res* [Internet]. 1996 [cited 2023 Mar 28];22(4):757–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8969938/>
144. Tsatsoulis A. The Role of Insulin Resistance/Hyperinsulinism on the Rising Trend of Thyroid and Adrenal Nodular Disease in the Current Environment. *Journal of Clinical Medicine* 2018, Vol 7, Page 37 [Internet]. 2018 Feb 26 [cited 2023 Sep 3];7(3):37. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/7/3/37/htm>
145. Giordano R, Guaraldi F, Berardelli R, Karamouzis I, D’Angelo V, Marinazzo E, et al. Glucose metabolism in patients with subclinical Cushing’s syndrome. *Endocrine* [Internet]. 2012 [cited 2023 Sep 4];41(3):415–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22391939/>

146. Zorena K, Jachimowicz-Duda O, Ślęzak D, Robakowska M, Mrugacz M. Adipokines and obesity. Potential link to metabolic disorders and chronic complications [Internet]. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020 [cited 2021 Mar 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32443588/>
147. Ouchi N. Adipocytokines in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *J Atheroscler Thromb* [Internet]. 2016 Jun 6 [cited 2023 Sep 4];23(6):645. Available from: </pmc/articles/PMC7399288/>
148. Babinska A, Kaszubowski M, Sworzak K. Adipokine and cytokine levels in non-functioning adrenal incidentalomas (NFAI). *Endocr J*. 2018;65(8):849–58.
149. Akkus G, Evran M, Sert M, Tetiker T. Adipocytokines in Non-functional Adrenal Incidentalomas and Relation with Insulin Resistance Parameters. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* [Internet]. 2019 Oct 11 [cited 2023 Sep 4];19(3):326–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30306882/>
150. Ermetici F, Malavazos AE, Corbetta S, Morricone L, Dall’Asta C, Corsi MM, et al. Adipokine levels and cardiovascular risk in patients with adrenal incidentaloma. *Metabolism* [Internet]. 2007 May [cited 2023 Sep 4];56(5):686–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17445545/>
151. Sawicka-Gutaj N, Komarowska H, Gruszczyński D, Derwich A, Klimont A, Ruchała M. Serum Visfatin/NAMPT as a Potential Risk Predictor for Malignancy of Adrenal Tumors. *J Clin Med* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Sep 4];11(19). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36233428/>
152. Al Maskari MY, Alnaqdy AA. Correlation between Serum Leptin Levels, Body Mass Index and Obesity in Omanis. *Sultan Qaboos Univ Med J* [Internet]. 2006 Dec 1 [cited 2023 Sep 4];6(2):27. Available from: </pmc/articles/PMC3074914/>
153. Paul RF, Hassan M, Shehzad Nazar H, Gillani S, Afzal N, Qayyum I. Effect Of Body Mass Index On Serum Leptin Levels. *J Ayub Med Coll Abbottabad* [Internet]. 2011 [cited 2023 Sep 4];23(3). Available from: <http://www.ayubmed.edu.pk/JAMC/23-3/Rubina.pdf>
154. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, et al. Plasma Adiponectin Levels in Overweight and Obese Asians. *Obes Res* [Internet]. 2002 Nov 1 [cited 2023 Sep 4];10(11):1104–10. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/oby.2002.150>
155. Boyne MS, Bennett NR, Cooper RS, Royal-Thomas TY, Bennett FI, Luke A, et al. Sex-differences in adiponectin levels and body fat distribution: Longitudinal observations in Afro-Jamaicans. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Nov 1;90(2):e33–6.

156. Zimmet PZ, Collins VR, De Courten MP, Hodge AM, Collier GR, Dowse GK, et al. Is there a relationship between leptin and insulin sensitivity independent of obesity? A population-based study in the Indian Ocean nation of Mauritius. *International Journal of Obesity* 1998 22:2 [Internet]. 1998 Jan 27 [cited 2023 Sep 16];22(2):171–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/0800559>
157. Bungau S, Behl T, Tit DM, Banica F, Bratu OG, Diaconu CC, et al. Interactions between leptin and insulin resistance in patients with prediabetes, with and without NAFLD. *Exp Ther Med* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Sep 16];20(6):1–1. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2020.9327/abstract>
158. Yadav A, Jyoti P, Jain SK, Bhattacharjee J. Correlation of Adiponectin and Leptin with Insulin Resistance: A Pilot Study in Healthy North Indian Population. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* [Internet]. 2011 [cited 2023 Sep 16];26(2):193. Available from: </pmc/articles/PMC3107404/>
159. Moonishaa TM, Nanda SK, Shamraj M, Sivaa R, Sivakumar P, Ravichandran K. Evaluation of Leptin as a Marker of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Appl Basic Med Res* [Internet]. 2017 [cited 2023 Sep 16];7(3):176. Available from: </pmc/articles/PMC5590380/>
160. Liu Z, Zhang Y, Wang J, Xia L, Yang Y, Sun L, et al. Association of higher plasma leptin levels with HOMA-IR index, high sensitivity C-reactive protein and glycolipid metabolism in patients with chronic schizophrenia: A multi-center cross-sectional study. *Front Psychiatry* [Internet]. 2022 Aug 25 [cited 2023 Sep 16];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36090349/>
161. Wang TN, Chang WT, Chiu YW, Lee CY, Lin K Der, Cheng YY, et al. Relationships between changes in leptin and insulin resistance levels in obese individuals following weight loss. *Kaohsiung J Med Sci*. 2013 Aug 1;29(8):436–43.
162. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)* [Internet]. 2002 [cited 2023 Sep 16];103(2):137–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12149104/>
163. Kim JY, Shin HW, Jeong IK, Cho SW, Min SJ, Lee SJ, et al. The relationship of adiponectin, leptin and ghrelin to insulin resistance and cardiovascular risk factors in human obesity. *Korean Journal of Medicine* [Internet]. 2005 [cited 2023 Sep 16];631–41. Available from: <http://dx.doi.org/>

164. Kou H, Deng J, Gao D, Song A, Han Z, Wei J, et al. Relationship among adiponectin, insulin resistance and atherosclerosis in non-diabetic hypertensive patients and healthy adults. <https://doi.org/10.1080/10641963.2018.1425414> [Internet]. 2018 Oct 3 [cited 2023 Sep 16];40(7):656–63. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10641963.2018.1425414>
165. Su KZ, Li YR, Zhang D, Yuan JH, Zhang CS, Liu Y, et al. Relation of Circulating Resistin to Insulin Resistance in Type 2 Diabetes and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2019 Nov 19;10:487071.
166. Siddiqui K, Scaria Joy S, George TP. Circulating resistin levels in relation with insulin resistance, inflammatory and endothelial dysfunction markers in patients with type 2 diabetes and impaired fasting glucose. *Endocrine and Metabolic Science*. 2020 Nov 1;1(3–4):100059.
167. Couillard C, Mauriège P, Prud'homme D, Nadeau A, Tremblay A, Bouchard C, et al. Plasma leptin concentrations: gender differences and associations with metabolic risk factors for cardiovascular disease. *Diabetologia* [Internet]. 1997 [cited 2023 Sep 4];40(10):1178–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9349599/>
168. Hellström L, Wahrenberg H, Hruska K, Reynisdottir S, Arner P. Mechanisms behind gender differences in circulating leptin levels. *J Intern Med* [Internet]. 2000 [cited 2023 Sep 4];247(4):457–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10792559/>
169. Ohman-Hanson RA, Cree-Green M, Kelsey MM, Bessesen DH, Sharp TA, Pyle L, et al. Ethnic and Sex Differences in Adiponectin: From Childhood to Adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2023 Sep 4];101(12):4808–15. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-1137>
170. Muratsu J, Kamide K, Fujimoto T, Takeya Y, Sugimoto K, Taniyama Y, et al. The Combination of High Levels of Adiponectin and Insulin Resistance Are Affected by Aging in Non-Obese Old Peoples. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jan 7;12:805244.
171. Obata Y, Yamada Y, Takahi Y, Baden MY, Saisho K, Tamba S, et al. Relationship between serum adiponectin levels and age in healthy subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2013 Aug [cited 2023 Sep 16];79(2):204–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22963459/>
172. Upadhyaya P, Rehan HS, Seth V. Serum leptin changes with metformin treatment in polycystic ovarian syndrome: correlation with ovulation, insulin and testosterone levels. *EXCLI J* [Internet]. 2011 [cited 2023 Sep 16];10:9. Available from: </pmc/articles/PMC5109014/>

173. Morin-Papunen LC, Koivunen RM, Tomás C, Ruokonen A, Martikainen HK. Decreased Serum Leptin Concentrations during Metformin Therapy in Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1998 Jul 1 [cited 2023 Sep 16];83(7):2566–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jcem.83.7.4944>
174. Kong W, Niu X, Zeng T, Lu M, Chen L. Impact of Treatment with Metformin on Adipocytokines in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2015 Oct 16 [cited 2023 Sep 19];10(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26473366/>
175. Fruehwald-Schultes B, Oltmanns KM, Toschek B, Sopke S, Kern W, Born J, et al. Short-term treatment with metformin decreases serum leptin concentration without affecting body weight and body fat content in normal-weight healthy men. *Metabolism* [Internet]. 2002 [cited 2023 Sep 19];51(4):531–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11912566/>
176. Ida S, Murata K, Kaneko R. Effects of metformin treatment on blood leptin and ghrelin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2023 Sep 19];9(5):526–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27380451/>
177. Singh P, Zhang Y, Sharma P, Covassin N, Soucek F, Friedman PA, et al. Statins decrease leptin expression in human white adipocytes. *Physiol Rep* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Sep 16];6(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29372612/>
178. Sun YM, Li J, Luan Y, Wang LF. Effect of statin therapy on leptin levels in patients with coronary heart disease. *Peptides (NY)*. 2010 Jun 1;31(6):1205–7.
179. Al-Azzam SI, Alkhateeb AM, Alzoubi KH, Alzayadeen RN, Ababneh MA, Khabour OF. Atorvastatin treatment modulates the interaction between leptin and adiponectin, and the clinical parameters in patients with type II diabetes. *Exp Ther Med* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2023 Sep 16];6(6):1565–9. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2013.1347/abstract>
180. Sahebkar A, Giua R, Pedone C. Impact of statin therapy on plasma leptin concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2016 [cited 2023 Sep 19];82(6):1674–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27509867/>
181. Jung HS, Youn BS, Cho YM, Yu KY, Park HJ, Shin CS, et al. The effects of rosiglitazone and metformin on the plasma concentrations of resistin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* [Internet]. 2005 [cited 2023 Sep 20];54(3):314–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15736108/>

182. Tarkun I, Dikmen E, Çetinarslan B, Cantürk Z. Impact of treatment with metformin on adipokines in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur Cytokine Netw* [Internet]. 2010 Dec [cited 2023 Sep 20];21(4):272–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21126943/>
183. Sahebkar A, Giorgini P, Ludovici V, Pedone C, Ferretti G, Bacchetti T, et al. Impact of statin therapy on plasma resistin and visfatin concentrations: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Pharmacol Res* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Sep 19];111:827–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27468651/>

10. Streszczenie pracy w języku polskim

Przypadkowo wykryte zmiany ogniskowe nadnerczy, znane także jako incidentaloma lub przypadkowiaki nadnerczy, są częstym i istotnym klinicznie problemem w endokrynologii. Przez wiele lat uważano, iż zaburzenia metaboliczne typowe są dla endokrynopatii jawnych klinicznie lub subklinicznych, nie dotyczą jednak guzów niewydzielających. Niemniej, dane z ostatnich lat pokazują, że profil metaboliczny pacjentów z nieaktywnymi hormonalnie guzami nadnerczy może być niekorzystny: obserwowano zwiększone ryzyko rozwoju insulinooporności, cukrzycy, miażdżycy i innych powikłań sercowo-naczyniowych oraz metabolicznych. Celem pracy była ocena podstawowych parametrów biochemicznych, wskaźników insulinooporności oraz adipokin u pacjentów z przypadkowo wykrytymi nieczynnymi hormonalnie guzami nadnerczy. Do prezentowanego badania prospektywnego zrekrutowano łącznie 170 pacjentów. Po implementacji kryteriów wyłączenia, przeanalizowano łącznie 141 z nich: grupę badaną składającą się z chorych z nieczynnymi hormonalnie incidentaloma nadnerczy (n=82), grupę kontrolną składającą się z pacjentów z wolem obojętnym w eutyreozie bez guzów nadnerczy (n=21), a także dwie grupy o odmiennej charakterystyce podstawowej wykorzystane do dodatkowych porównań: grupa #1: pacjenci z guzem nadnercza, bez rozpoznania wola obojętnego, u których stwierdzono MACS (n=20); grupa #2: pacjenci z guzem nadnercza oraz wolem obojętnym, u których wykluczono MACS (n=18). Pacjenci z guzami nadnerczy zostali ocenieni pod kątem aktywności hormonalnej guzów. U wszystkich zrekrutowanych osób oznaczono panel podstawowych badań laboratoryjnych i wyliczone pochodne im współczynniki (KM, TC, HDL-C, LDL-C, TG, glukoza, insulina, HOMA-IR, QUICKI), a także oznaczono wybrane adipokiny: adiponektynę, leptynę, rezystynę oraz apelinę. Średnie stężenie glukozy na czczo oraz TC w grupie badanej przekraczało górną granicę referencyjną normy (kolejno 104.3 ± 29.9 mg/d i 191.3 ± 48.8 mg/dl). Uwagę zwracała dysproporcja między odsetkiem pacjentów zgłaszających przy przyjęciu rozpoznanie dyslipidemii (52.4%) a uzyskanymi wynikami lipidowymi, które sugerowały jej znacznie częstsze występowanie, szczególnie w zakresie TC (79.3% wyników poza normą). Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w zakresie glikemii i insulinemii na czczo pomiędzy porównywanymi grupami, jednak uwagę zwracał statystycznie większy odsetek pacjentów leczonych metforminą w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (p=0.040). Całkowita liczba pacjentów wykazujących stężenie glukozy na czczo >99 mg/dl była o blisko 50% większa niż pacjentów zgłaszających przy przyjęciu rozpoznanie nieprawidłowej glikemii na czczo/cukrzycy (n=36 vs. n=24). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między

grupami w oparciu o wyliczone wskaźniki insulinooporności. Stężenie adipocytokin było zmienne zależnie od wieku, płci, BMI, przyjmowanych leków, wybranych parametrów lipidogramu oraz wykładników insulinooporności, a same adipocytokiny wykazywały także różne konstelacje zależności między sobą. W grupie badanej dostrzegalna była ujemna korelacja między stężeniem adiponektyny i apeliny ($r=-0.306$, $p=0.005$), a także między stężeniem rezystyny i apeliny ($r=-0.434$, $p<0.001$). Stężenie rezystyny różniło się istotnie między grupą badaną a grupą kontrolną ($p<0.001$), a zależność ta utrzymywała się po korekcie uzyskanych wyników z uwzględnieniem płci i wieku ($p<0.001$). Uzyskane wyniki sugerują, że nawet guzy nadnerczy bez ewidentnej aktywności hormonalnej według współczesnych standardów diagnostycznych tak naprawdę mogą wpływać na zdrowie metaboliczne i sercowo-naczyniowe.

11. Streszczenie pracy w języku angielskim – *summary*

Accidentally found adrenal tumors, also known as adrenal incidentaloma, are a common and clinically relevant problem in endocrinology. For many years, metabolic complications were perceived as typical for clinically overt or subclinical endocrine disorders, but not for nonsecreting tumours. However, data collected in recent years shows that the metabolic profile of patients with hormonally inactive tumors can be unfavorable, with the risk of developing insulin resistance, diabetes, atherosclerosis, as well as other cardiovascular and metabolic complications. This study was aimed to assess basic laboratory parameters, insulin resistance surrogates, and adipokines in patients with incidentally discovered non-secreting adrenal tumors. 170 patients were recruited for this prospective study. After applying exclusion criteria, a total of 141 subjects were analyzed: the studied group with non-functioning adrenal incidentaloma (n=82), the control group consisting of patients with multinodular goiter in euthyrosis without adrenal tumors (n=21), and two additional groups with distinct basal characteristics that were later used for additional comparisons: group #1 – patients with adrenal tumors, without multinodular goiter, diagnosed with MACS (n=20); group #2 – patients with adrenals tumors and multinodular goiter in euthyrosis, without MACS (n=18). Patients with adrenal tumors were evaluated for hormonal activity. All recruited individuals were evaluated in terms of basic laboratory parameters and their derivative indices (uric acid, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, glucose, insulin, HOMA-IR, QUICKI), as well as adipokines: adiponectin, leptin, resistin, and apelin. The mean fasting glucose and total cholesterol in the studied group exceeded the upper limit of the laboratory norm (104.3 ± 29.9 mg/d and 191.3 ± 48.8 mg/dl). There was a noticeable disproportion between the number of participants who claimed dyslipidemia at admission and the patterns of their lipid profiles, with special attention to total cholesterol (79.3% of results outside of the norm). No noticeable differences were recorded in fasting glucose and fasting insulin were recorded; however, statistically more patients in the studied group were treated with metformin compared to the control group ($p=0.040$). The total number of patients with fasting glucose >99 mg/dl was almost 50% higher than the number of participants who declared impaired fasting glucose/diabetes (n=36 vs. n=24). No statistically significant differences were observed between the groups in terms of calculated insulin resistance. Adipocytokine concentrations differed according to age, sex, BMI, medications used, chosen circulating lipids and insulin resistance surrogates. In the studied group, there was a noticeable negative correlation between the concentration of adiponectin and apelin ($r=-0.306$, $p=0.005$), as well as between resistin and

apelin ($r=-0.434$, $p<0.001$). The level of resistin differed significantly between the studied group and the control group ($p<0.001$), and this relationship persisted after adjustment of the calculation for sex and age ($p<0.001$). The acquired results suggest that adrenal tumors without overt hormonal activity, as judged by modern clinical standards, could, in fact, affect metabolic and cardiovascular health.