

ОСЕТЉИВОСТ НА ИНСУЛИН КОД БОЛЕСНИКА С ИНЦИДЕНТАЛОМОМ НАДБУБРЕГА

Миомира ИВОВИЋ, Светлана ВУЈОВИЋ, Зорана ПЕНЕЗИЋ,
Милош ЖАРКОВИЋ, Милка ДРЕЗГИЋ

Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Интензивна примена дијагностичких визуелизационих метода (ултразвук, компјутеризована томографија и магнетна резонанција) последњих деценија довела је до случајног откривања тумора надбубрежних жлезда, чиме је отворено ново раздобље у клиничкој проблематици патологије ових жлезда. Тумори откривени на овај начин, а без претходне сумње на примарно обољење надбубрега, осамдесетих година прошлог века добијају назив инциденталоме. Поједине студије су забележиле смањену осетљивост на инсулин код болесника с инциденталомом надбубрега.

Циљ рада Циљ рада је био да се процени осетљивост на инсулин код испитаника с инциденталомом надбубрежних жлезда.

Метод рада Испитана су 22 болесника са случајно откривеним туморима надбубрега, а контролну групу чинила су 33 здрава испитаника. За процену осетљивост на инсулин коришћен је кратки тест подношљивости инсулина (*Insulin Tolerance Test – ITT*) код свих испитаника. За одређивање нивоа гликемије примењен је метод гликозооксидазе. За статистичку анализу употребљен је *ANCOVA* уз коваријацију с индексом телесне масе (ИТМ).

Резултати Осетљивост на инсулин је значајно смањена код болесника с инциденталомом надбубрега и пре и после кориговања ИТМ ($4,95 \pm 0,59$ према $6,62 \pm 0,48$; $p = 0,015$) и не може се објаснити само хиперкортицизмом у оквиру супклиничког Кушинговог синдрома, јер је највећи број болесника с инциденталомом без функционалне хиперактивности (83%).

Закључак Добијени налази упућују на то да је код болесника с инциденталомом надбубрежних жлезда, осим основних ендокринолошких тестова, потребно обавити и тестове за процену осетљивост на инсулин.

Кључне речи: инциденталоме надбубрега; осетљивост на инсулин

УВОД

Последњих неколико деценија анатомске студије надбубрежних жлезда, као и велике аутопсијске серије показују значајну учесталост налаза клинички немих тумора надбубрега. Данас примена модерних, сензитивних, неинвазивних визуелизационих (*imaging*) дијагностичких метода, као што су ултразвук (УЗ), компјутеризована томографија (СТ) и магнетна резонанција (МР), омогућава откривање ових тумора код многих болесника [1]. Према дефиницији, тумори надбубрега препознати наведеним техникама које су извођене без претходне сумње на болест ових жлезда представљају инциденталоме надбубрега [2]. Код болесника с инциденталомима надбубрега нема клиничких знакова или симптома болести надбубрежне жлезде, али детаљнија анамнеза и пажљив физикални преглед могу открити суптилне знаке прекомерног лучења хормона. Досадашњи резултати испитивања показују да 70-90% инциденталоме представљају бенигне нехиперсекреционе аденоме. Диференцијалнодијагностички би у обзир долазиле клинички неме секреционе форме (Кушингов синдром, феохромоцитом, хипералдостеронизам или хиперандрогенизам), затим примарна адренална неоплазија, метастазе у самим надбубрежним жлездама, инфилтрационе болести, инфекција, крвављење, цисте, липоми, липосаркоми, мијелолипоми, лимфангиоми, хемангиоми, ганглионеуриноми и друго [1, 2].

Артеријска хипертензија и гојазност су значајно заступљене код болесника с инциденталомом, као и дијабетес мелитус тип 2, што заједно указује на јасну удруженост с одликама метаболичког синдрома [3-

5]. Упркос новим студијама које то потврђују, питање директне повезаности метаболичког синдрома и инциденталоме остаје и даље неразјашњено [6]. Данас се резистенција на инсулин дефинише као стање чија је основна одлика оштећен биолошки одговор на инсулин, било ендогени или егзогени. Резистенција на инсулин одражава како промене у метаболизму угљених хидрата, масти и протеина, тако и промене у растењу, диференцијацији, синтези ДНК и регулисању транскрипције гена [1].

Мерење нестајања гликозе из плазме после примене интравенске инјекције инсулина (*Insulin Tolerance Test – ITT*) је широко коришћено за процену активности инсулина код људи *in vivo*. Питање поузданости овог теста је досад неколико пута постављано. Главна критика везана за примену овог теста јесте у чињеници да снижење нивоа гликозе у плазми изазвано инсулином условљава одговор контрарегулационих хормона, што, опет, успорава нестајање гликозе. Смањење вредности гликозе у плазми би представљало резултат интеракције инсулина и гликагона с једне, и катехоламина, хормона раста и кортизола с друге стране. С обзиром на то да контрарегулациони одговор настаје 15-20 минута после интравенске примене инсулина, снижење нивоа гликозе у првих 15 минута био би последица преузимања гликозе стимулисаног инсулином од стране ткива, као и производње гликозе у јетри изазване инсулином [7]. Поређењем процене активности инсулина *in vivo* изведене из *ITT* и еугликемијских и хипергликемијских гликозних кламп-студија као општеприхваћеног референтног метода за процену осетљивости на инсулин, Бонора (*Bonora*) и сарадници [7] су показали висок степен корелације налаза. Накнадне студи-

је процене осетљивости на инсулин кратким ИТТ уз смањење дозе инсулина на 0,05 IU/kg телесне тежине потврдиле су сигурност, валидност и репродуцибилност овог метода [8]. Ови резултати указују на погодност и једноставност краткотрајног ИТТ у брзој процени активности инсулина *in vivo* када гликозне клап-студије нису изводљиве, као у серијама са великим бројем испитаника. Грулет (*Grulet*) и сарадници [9] су у својој студији са болесницама са синдромом полицистичних јајника применом овог теста показали смањену осетљивост на инсулин код свих испитаница, независно од степена гојазности.

Новији резултати проспективних испитивања инциденталоме надбубрега код великог процента болесника показују високе вредности инсулина током гладовања и после оптерећења гликозом [3, 10]. Осим тога, висок проценат поремећаја подношења гликозе (61%) забележен је код болесника са адреналним нефункцијским инциденталомима [4]. Инсулин, као моћан митогени чинилац, делује специфично на кору надбубрега стимулацијом стероидогенезе и пролиферације ћелија, остварујући ефекат и преко инсулинских и рецептора *IGF1* (*insulin-like growth factor 1*) [10]. С друге стране, још није у потпуности разјашњено да ли су инциденталоме надбубрега директно повезани са смањеном осетљивошћу на инсулин [11]. У сваком случају, значајан проценат смањене осетљивости на инсулин (преко 50%) код болесника с инциденталомима надбубрега, како оних са доказаним супклиничким хиперкортицизмом, тако и код болесника са „немим” несекреторним тумором, потврђује потребу испитивања осетљивости на инсулин приликом постављања дијагнозе и ендокринолошке процене болесника с инциденталомом надбубрега.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се процени осетљивост на инсулин код болесника с инциденталомом надбубрежних жлезда.

МЕТОД РАДА

Испитивану групу су чинила 22 болесника (14 жена), просечне старости од 53,31±26,5 година и просечног индекса телесне масе (ИТМ) од 25,84±3,65 kg/m², са случајно откривеним тумором надбубрега при ехосонаографском прегледу трбуха. Налаз је потврђен компјутеризованом томографијом (СТ), односно нуклеарном магнетном резонанцијом (NMR). На основу података из анамнезе, увида у документацију, физичког налаза, електрокардиографског прегледа, радиограма плућа и срца, нивоа гликемије наште и основних биохемијских налаза искључена су друга хронична обољења. Код свих болесника у испитиваној групи, поред наведених прегледа, обављено је функционално испитивање хиперсекреције дијагностикованог тумора надбубрега у склопу стандардне процедуре испитивања болесника с инциденталомом надбубрежних жлезда [12]. Ова проце-

дура обухвата следеће: одређивање нивоа катехоламина у 24-часовном урину, преконоћни нискодозни дексаметазонски супресиони тест, одређивање *PR*A и алдостерона у напру. Контролну групу чинила су 33 здрава испитаника (25 жена), просечне старости од 33,4±14,22 године и просечног ИТМ од 26,5±21,2 kg/m². Одлике испитаника приказане су у табели 1.

ТАБЕЛА 1. Одлике испитаника (вредности су представљене као средња вредност и стандардна девијација).

TABLE 1. Characteristics of studied groups (values were presented as median and standard deviation).

Параметар Parameter	Болесници с инциденталомима Patients with incidentalomas	Контролна група Control group
Број испитаника Number of patients	22	33
Пол (ж/м) Sex (f/m)	14/8	25/8
Старост (године) Age (years)	53.31±26.5	33.4±14.22
Индекс телесне масе (kg/m ²)* Body Mass Index (kg/m ²)*	25.84±3.65	26.5±21.2
Осетљивост на инсулин** Insulin sensitivity**	4.95±0.587	6.62±0.477

* $p=0.105$; ** $p=0.015$

Као метод за процену осетљивости на инсулин код свих испитаника примењен је ИТТ. Тест је почињао у осам часова ујутро *i.v.* инјекцијом брзоделујућег инсулина у дози од 0,05 IU/kg телесне тежине (*Inutral HM, ICN Jugoslavija*). Узорци крви за одређивање гликемије узимани су пре и три, шест, девет, 12, 15, 20 и 30 минута по примени инсулина. Мера осетљивости на инсулин је одређивана као брзина промене вредности гликемије у периоду од трећег до 15. минута у самом тесту [7, 13]. Осетљивост на инсулин је израчунавана на основу $\Delta G/G$ индекса, а затим коригована у односу на ИТМ. За одређивање вредности гликемије примењен је метод гликозооксидазе.

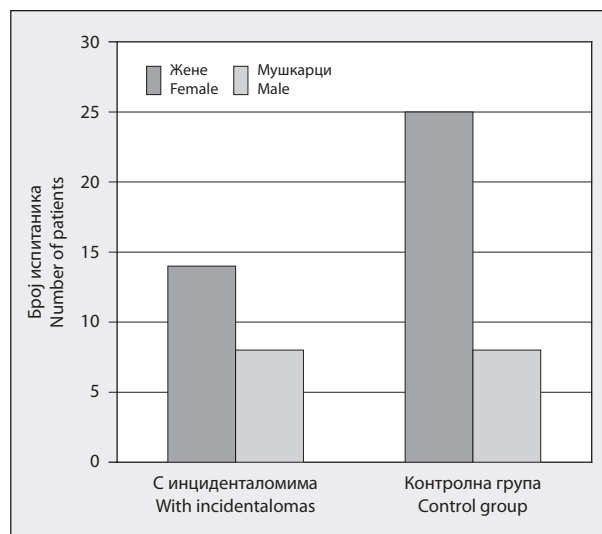
Добијени резултати представљени су дескриптивним статистичким параметрима аритметичке средине и стандардне девијације, а у испитивању статистичке значајности коришћени су *ANCOVA* (анализа коваријансе), Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) *U*-тест и *t*-тест. Резултати осетљивости на инсулин добијени су у коваријацији с ИТМ.

РЕЗУЛТАТИ

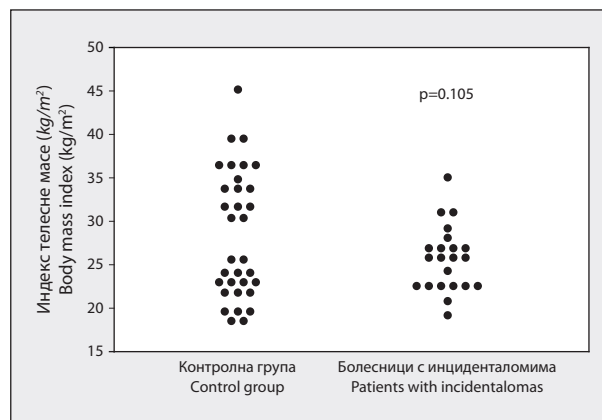
Дефинисањем одлика испитаника пре планираног испитивања запажено је да је у обе групе било више жена: 63,6% код испитаника с инциденталомом надбубрега и 75,7% у контролној групи (Графикон 1). Вредности ИТМ се нису значајно разликовале код испитаника две групе ($p>0,05$) (Графикон 2). Приликом извођења ИТТ теста примењена доза инсулина по килограму телесне тежине није се разликовала између испитиваних група. Добијене вредности осетљивости на инсулин показују статистички значајно ниже вредности код болесника с инциденталомом надбубрега него код здравих испитаника

($4,95 \pm 0,58$ према $6,62 \pm 0,47$; $p=0,015$; $p<0,05$) (Графикон 3). Статистички значајна разлика је добијена и после корекције ИТМ ($p=0,034$; $p<0,05$).

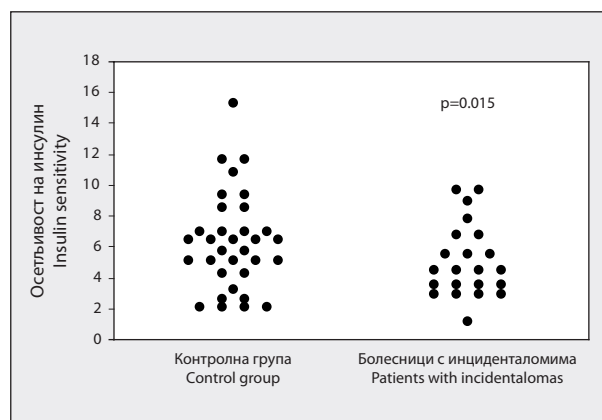
У групи болесника с инциденталомом надбубрежне жлезде урађено је наведено функционално испитивање ради оцене секреторне активности препознатог тумора. На основу резултата испитивања код



ГРАФИКОН 1. Заступљеност полова код испитаника.
GRAPH 1. Sex prevalence in both groups.



ГРАФИКОН 2. Вредности индекса телесне масе код испитаника.
GRAPH 2. Body mass index in both groups.



ГРАФИКОН 3. Осетљивост на инсулин код испитаника.
GRAPH 3. Insulin sensitivity in both groups.

три болесника је потврђен супклинички Кушингов синдром, а код једног феохромоцитом. Код осталих 18 болесника дијагностикован је нехиперсекрциони тумор надбубрежне жлезде.

У оквиру процене осетљивости на инсулин поређене су вредности у подгрупи болесника са супклиничким Кушинговим синдромом наспрам подгрупе са несекрционим тумором. Добијени резултати нису показали статистички значајну разлику у осетљивости на инсулин између ове две подгрупе испитаника ($p=0,159$; $p>0,05$), мада је реч о малом броју болесника са супклиничким хиперкортицизмом.

ДИСКУСИЈА

У оквиру функционалног испитивања болесника с инциденталомом надбубрега највећи број протокола предлаже потврду или искључивање хиперкортицизма, хипералдостеронизма и феохромоцитом, док вредност дехидроепиандростерон-сулфата, према неким студијама, може допринети диференцијалној дијагнози малигне од бенигне лезије [1, 2]. Досадашња испитивања су показала да највећи проценат инциденталома представљају нехиперсекрционе аденоме (70-90%) [1, 2, 5]. Уочена је значајна повезаност ових аденома с хипертензијом, гојазношћу и неподношењем гликозе [5, 14]. Студија која је поредила метаболичке параметре код болесника с нехиперсекрционим аденомима надбубрега наспрам особа оболелих од Кушинговог синдрома и здравих испитаника показала је да су жене са Кушинговим синдромом, али и с нефункционалним инциденталомом, гојазне (са центрипеталним типом гојазности) у односу на здраве испитанике [15]. Такође је утврђено да 80% болесница с хиперкортицизмом и 50% с нехиперсекрционим аденомом болује од артеријске хипертензије, уз повишен ниво триглицерида и снижен ниво *HDL* (*high-density lipoprotein* – липопротеин велике густине) холестерола, у односу на здраве испитанике. Истовремено, поређењем површине испод криве за гликемију у тесту оралног оптерећења гликозом утврђене су значајно веће вредности, како код Кушинговог синдрома, тако и код нехиперсекрционог инциденталом надбубрега.

Метаболички синдром представља врло чест налаз у општој популацији и дефинише се као скуп класичних кардиоваскуларних ризика, међу којима су дијабетес тип 2, артеријска хипертензија, повишене вредности триглицерида и снижене вредности *HDL* фракције холестерола. Центрипетална гојазност и резистенција на инсулин, које се налазе у основи овог синдрома, такође представљају факторе ризика за настанак кардиоваскуларних обољења. Овој групи фактора данас је прикључена читава палета нових, који уједно представљају и типичне одлике метаболичког синдрома. Међу њима су биомаркери хроничног благог запаљења (*C*-реактивни протеин – *CRP*), повишеног оксидантнoг стреса – оксидисани *LDL* (*low-density lipoprotein* – липопротеин мале густине), фибринолизе (инхибитор активације плазминогена – *PAI-1*), ендотелне дисфункције (*E*-селектин). Особе с метаболичким синдромом имају ве-

лики ризик за развој атеросклерозе и последичних кардиоваскуларних поремећаја [14]. Главно место осетљивости на инсулин, односно резистенције у метаболичком синдрому, као и кључна улога у развоју атеросклерозне болести отварају питање њене повезаности с инциденталомима коре надбубрежне жлезде [14, 16].

Наша студија је обухватила укупно 55 испитаника, од чега 22 болесника с инциденталомом надбубрега и 33 здраве особе. Код свих испитаника је одређивана осетљивост на инсулин применом ИТТ, а добијени резултати после корекције ИТМ су корелирани. Иако је став да су данас подједнако заступљена оба пола [1], у нашој студији значајно је био већи број жена с инциденталомом (14:8). Сличне резултате приказује Касперлик-Залуска (*Kasperlik-Zaluska*) са сарадницима [17] у студији са 208 болесника с инциденталомом, где је број жена био два и по пута већи, као и Амброси (*Ambrosi*) и сарадници [3] у студији са 813 болесника, где су жене чиниле 60% испитаника. Није утврђена значајна разлика у ИТМ између две групе испитаника ($p=0,105$; $p>0,05$).

Резултати које смо добили испитивањем показују смањену осетљивост на инсулин код болесника с инциденталомом надбубрега у односу на контролну групу, што је у складу с налазом Мидорикаве (*Midorikawa*) и сарадника [6]. Код 12 болесника с инциденталомом после хируршког лечења дошло је до побољшања осетљивости на инсулин, а овај налаз аутори су забележили не само код болесника са супклиничким Кушинговим синдромом, већ и код болесника са тзв. нефункционалним аденомом. Трезоло (*Trezolo*) и сарадници [18] су у својој студији са 41 болесником с инциденталомом такође показали значајно мању осетљивост на инсулин него код здравих испитаника, док је блага хиперкортизолемија дијагностикована код само 12 болесника, чиме они делом објашњавају забележену смањену осетљивост на инсулин. У нашој групи је после испитивања код три болесника дијагностикован супклинички Кушингов синдром, а код једног феохромоцитом. Код осталих 18 болесника забележени су клинички и лабораторијски нехиперсекрециони тумори. После коварирања с ИТМ (с обзиром на компоненту осетљивости на инсулин зависну од ИТМ), код наших болесника с инциденталомом надбубрега утврђена је статистички значајно мања осетљивост на инсулин него код здравих испитаника ($p=0,034$). Добијени налази се не могу објаснити само хиперкортицизмом у оквиру супклиничког Кушинговог синдрома, јер је највећи број болесника са несекреционим инциденталомом (83%), што је потврђено после поређења добијених вредности осетљивости на инсулин код болесника са потврђеним супклиничким Кушинговим синдромом и болесника са нехиперсекреционим туморима надбубрега ($p=0,159$). Наши резултати су у сагласности с резултатима студије Фернандес-Реал (*Fernandez-Real*) и сарадника [5] са 64 испитаника са нехиперсекреционим аденомима надбубрега, где је код 61% болесника забележено смањено подношење гликозе, које је нешто мање у односу на налазе описане код болесника с Кушинговим синдромом.

ЗАКЉУЧАК

На основу резултата добијених у нашој студији може се закључити да смањена осетљивост на инсулин код болесника с инциденталомом надбубрега (како оних са супклиничким Кушинговим синдромом, тако и оних са несекреционим туморима) указује на потребу ових испитивања уз остале ендокринолошке анализе које предвиђа протокол испитивања инциденталома. Будући да главно место у метаболичком синдрому има осетљивост на инсулин као могући „окидач“ за настанак каскаде догађаја који су последица осетљивости на инсулин, јасно је због чега треба код сваког болесника с инциденталомом надбубрежних жлезда проценити осетљивост на инсулин.

ЛИТЕРАТУРА

- Alloio B. Adrenal incidentalomas In: Margioris AN, Chrousos GP, editors. Adrenal disorders. New Jersey: Humana Press Totowa; 2001; p.249-61.
- Montero F, Arnaldi G. Investigation protocol: adrenal enlargement. Clin Endocrinol 1999; 50:141-6.
- Ambrosi B, Passini E, Re T, Barbetta L. The clinical evaluation of silent adrenal masses. J Endocrinol Invest 1997; 20:90-107.
- Reincke M, Fanacht M, Vath S, Mora P, Alloio B. Adrenal incidentalomas: a manifestation of the metabolic syndrome? Endocr Res 1996; 22(4):755-61.
- Fernandez-Real JM, Ricart Engel W, Simos R, Salinas I, Webb SM and the Study Group Incidental Adrenal Adenoma. Study of glucose tolerance in consecutive patients harbouring incidental adrenal tumours. Clin Endocrinol 1998; 49:53-61.
- Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, Suzuki T, Watanabe T. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection. Clin Endocrinol 2001; 54:797-804.
- Bonora E, Moghetti P, Zaccaro C, et al. Estimates of *in vivo* insulin action in man: comparison of insulin tolerance test with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68(2):374-8.
- Gelding SV, Robinson S, Lowe S, Nithyananthan R, Johnston DG. Validation of the low dose short insulin tolerance test for evaluation of insulin sensitivity. Clin Endocrinol 1994; 40:611-5.
- Grulet H, Hecart AC, Delmer B, et al. Roles of LH and insulin resistance in lean and obese polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 1993; 38:621-6.
- Pack K, Chrousos GP. Pheochromocytoma: Progress in diagnosis, therapy and genetics. In: Margioris AN, Chrousos GP editors. Adrenal disorders. New Jersey: Humana Press Totowa; 2001; p.379-91.
- Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Boscaro M. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(2):520-6.
- National Institutes of Health. State of the science conference statement: management of the clinically inapparent adrenal mass (incidentaloma) February 4-6, 2002; Final statement July 16, 2002.
- Akinmokun A, Selby PL, Ramaiya, Alberti KG. The short insulin tolerance test for determination of insulin sensitivity: a comparison with euglycaemic clamp. Diabet Med 1992; 9:432-7.
- Bonora E. The metabolic syndrome and cardiovascular disease. Ann Med 2006; 38(1):64-80.
- Garrapa GGM, Pantanetti P, Arnaldi G, Mantero F, Faloa E. Body composition and metabolic features in women with adrenal incidentaloma or Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:5301-6.
- Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M, Amaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. Clin Endocrinol 2004; 61(6):768-77.
- Kasperlik-Zaluska AA, Roslonowska E, et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. Clin Endocrinol 1997; 46:29-37.
- Trezolo M, Pia A, Osella G, Reimondo G, Bovio S. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(3):998-1003.

INSULIN SENSITIVITY IN PATIENTS WITH ADRENAL INCIDENTALOMA

Miomira IVOVIĆ, Svetlana VUJOVIĆ, Zorana PENEZIĆ, Miloš ŽARKOVIĆ, Milka DREZGIĆ
Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Clinical Center of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION Frequent use of modern imaging methods (such as ultrasound, CT and MRI) results in high incidence of accidentally discovered adrenal mass. Adrenal incidentalomas are accidentally discovered adrenal tumors by imaging methods without any prior suspicion of adrenal disease. Some studies have shown decreased insulin sensitivity in patients with adrenal incidentaloma.

OBJECTIVE The objective of our study was to assess the insulin sensitivity in patients with adrenal incidentaloma.

METHOD A total of 22 patients with accidentally discovered adrenal mass confirmed by CT/MRI were evaluated in our study. Average age was 53.31 ± 26.5 years and average BMI 25.84 ± 3.65 kg/m². Control group consisted of 33 healthy subjects. Insulin sensitivity was assessed by short ITT (insulin tolerance test). Blood samples were taken before, 3, 6, 9, 12, 15, 20 and 30 minutes after i.v. bolus of regular insulin (0.05 IU/kg BW). Glycemia was determined by glucose oxidase method. Statistical analysis was done by ANCOVA, using BMI as covariate.

RESULTS Our results showed significantly lower insulin sensitivity in patients with adrenal incidentalomas comparing to the control group (4.95 ± 0.58 vs. 6.62 ± 0.47 , $p=0.015$).

CONCLUSION Our patients with adrenal incidentalomas manifested lower insulin sensitivity what suggested further follow up and assessment of insulin sensitivity during endocrine evaluation of these patients.

Key words: adrenal incidentaloma; insulin sensitivity

Miomira IVOVIĆ
Institut za endokrinologiju, dijabetes i
bolesti metabolizma
Klinički centar Srbije
Dr Subotića 13, 11000 Beograd
Tel.: 011 361 6317
Faks: 011 265 8357
E-mail: mibaiv@eunet.yu