

# Надбъбречни инциденталомии и кардио-метаболически заболявания: асоциация със сериозни клинични последици (част I)

*Надбъбречните инциденталомии представляват надбъбречни образувания, които се откриват случайно при изследвания по повод на други симптоми, несвързани с надбъбречната патология. Началото и еволюцията на надбъбречните инциденталомии са неизвестни и вероятно са асоциирани кардио-метаболически процеси. Все повече клинични и експериментални данни подкрепят тезата, че и функционалните, и нефункционалните инциденталомии са асоциирани с частично или напълно изразен метаболически синдром, въпреки че механизъмът на тази асоциация все още не е известен. Повишението на нивото на надбъбречните хормони – субклинично или изразено, и провъзпалителното състояние обясняват отчасти развитието на метаболическите нарушения. Асоциацията между надбъбречните инциденталомии и метаболически синдром има важно значение за определянето на оптималното клинично лечение на тези пациенти и повдига въпроси относно точния механизъм на тази зависимост.*

Терминът надбъбречен инциденталом се използва за описание на надбъбречни образувания, открити случайно по време на абдоминална ехография или компютърна томография по повод на екстраадренална симптоматика.<sup>1</sup> Надбъбречните инциденталомии се откриват все по-често поради широкото приложение на абдоминалните образни изследвания в диагностиката.<sup>1, 2</sup> Преобладаващата част от инциденталомите (70–94%) са доброкачествени и нефункционални аденоми.<sup>1, 2</sup> Останалите инциденталомии са функционални аденоми, характеризирани с продукция на глюкокортикоиди (1–29%), алдостерон (2–3%) и катехоламини (2–11%) и рядко – първични или метастатични тумори.<sup>1, 2</sup> При 5–20% от инциденталомите се наблюдава слабо изразена автономна кортизолова секреция, характеризираща се със субклиничен хиперкортизолизъм или субклиничен синдром на Кушинг.<sup>1, 2</sup>

Надбъбречните инциденталомии са свързани със значителни диа-

гностични и терапевтични проблеми.<sup>3</sup> Диагностиката им изисква прецизно образно или ендокринно изследване, за да бъдат разграничени бенигнените от малигнените, функционалните от нефункционалните форми.<sup>4</sup> Нови данни потвърждават асоциацията на надбъбречните инциденталомии с частично или напълно изразен метаболически синдром, което подчертава необходимостта от рутинно изследване на възможни съпътстващи кардио-метаболически рискови фактори при пациентите с надбъбречни инциденталомии.<sup>5-7</sup> Потенциалната зависимост между надбъбречните инциденталомии и компонентите на метаболически синдром е област, в която са необходими допълнителни изследвания и която е от изключителен интерес поради нарастващата честота на инциденталомите в застаряващата популация.

Данните показват, че хормонално активните надбъбречни инциденталомии са асоциирани с ня-

кои компоненти на метаболически синдром, като атерогенна дислипидемия, повишен тромбоембообразуващ потенциал, инсулинова резистентност, хипертония, чернодробна стеатоза и абдоминално затлъстяване поради множеството ефекти на надбъбречните хормони върху различни метаболически пътища.<sup>5-7</sup> Подобна асоциация е установена и между субклиничните кортизол-секретиращи инциденталомии и нефункционалните инциденталомии, което променя представите за клиничната терапия и проследяването на пациентите с надбъбречни инциденталомии.<sup>5-7</sup>

Механизъмът на тези взаимодействия не е изяснен. Възможно е също така надбъбречните инциденталомии да са резултат от хроничната хиперинсулинемия и следователно на метаболически синдром по начин, подобен на този, по който хиперинсулинемията участва в патогенезата на поликистозния овариален синдром.<sup>8, 9</sup>

## Нефункционални надбъбречни инициенталомии и метаболитен синдром

Диагнозата нефункционален надбъбречен инициенталом се поставя, когато при прецизно ендокринно изследване се изключи наличието на хормонална свръхсекреция. За изключване на повишена хормонална секреция се препоръчват следните изследвания: плазмен ренин, алостерон и отношение алдостерон/плазмена ренинона активност, циркаден кор-

тизолов ритъм, серумен кортизол и плазмен котрикопропин (егренокортикопропен хормон, АКТХ) преди и след супресивен тест с ниска доза дексаметазон, 24-часово ниво на кортизола в урината, надбъбречни андрогени, ниво на ванилманделинова киселина в урината и метанефрин и катехоламини в плазмата и урината.<sup>4</sup> Нефункционалните надбъбречни инициенталомии не прогресират задължително до функционални аденормии. Много дългосрочни клинични проучвания показват, че прогресията към функционален аденорм не е типична и не-

функционалните аденормии остават неактивни за продължителен период от време.<sup>4, 10-12</sup>

Все повече данни посочват асоциация между нефункционалните надбъбречни инициенталомии и някои компоненти на кардио-метаболитния риск – инсулинова резистентност, затлъстяване, хипертония, хипергликемия и дислипидемия.<sup>13-17</sup> Това доведе до промяна на терапевтичните концепции при тези пациенти. Тази зависимост изглежда „парадоксална“ и теоретично необяснима, тъй като инициенталомите обикновено остават

Автори	Брой изследвани пациенти	Тип надбъбречен инициенталом в зависимост от хормоналната активност	Кардио-метаболитни нарушения, асоциирани с надбъбречния инициенталом	Литературна справка
Fernandez-Real et al. (1998)	n = 64	Нефункционален надбъбречен инициенталом	Нарушен глюкозен толеранс	15
Rossi et al. (2000)	n = 12	Субклиничен синдром на Кушинг	Затлъстяване, хипертония, диабет, хиперинсулинемия на гладно, дислипидемия	24
Tauchmanová et al. (2002)	n = 28	Субклиничен синдром на Кушинг	Хипертония, хипергликемия на гладно, хиперинсулинемия на гладно, дислипидемия, хиперкоагулативитет, централно затлъстяване, повишена дебелина интима/медия	42
Terzolo et al. (2002)	n = 12	Субклиничен синдром на Кушинг (в сравнение с нефункционален надбъбречен инициенталом)	Нарушен глюкозен толеранс, понижена инсулинова чувствителност, хипертония	5
Emral et al. (2003)	n = 4	Субклиничен синдром на Кушинг (в сравнение с нефункционален надбъбречен инициенталом)	Затлъстяване, хипертония, диабет тип 2	43
Erbil et al. (2006)	n = 11	Субклиничен синдром на Кушинг (в сравнение с класически синдром на Кушинг)	Хипертония, затлъстяване, диабет, дислипидемия	44
Ivović et al. (2006)	n = 22	Нефункционален надбъбречен инициенталом	Нарушена инсулинова чувствителност	20
Zhanget al. (2006)	n = 24	Нефункционален надбъбречен инициенталом	Абдоминално затлъстяване, хипертония, дислипидемия, хипергликемия	6
Comlekci et al. (2009)	n = 376	Нефункционален надбъбречен инициенталом (предимно)	Захарен диабет тип 2, хипертония, хиперлипидемия	19
Yilmaz et al. (2009)	n = 32	Нефункционален надбъбречен инициенталом	Затлъстяване, хипертония, нарушен глюкозен толеранс	18
Wagnerova et al. (2009)	n = 92	Нефункционален надбъбречен инициенталом (предимно)	Затлъстяване, хипертония, диабет	17
Yener et al. (2009)	n = 49	Нефункционален надбъбречен инициенталом	Повишена дебелина интима/медия	21
Yener et al. (2009)	n = 45	Нефункционален надбъбречен инициенталом	Повишено ниво на D-димер	22
Peppas et al. (2010)	n = 29	Нефункционален надбъбречен инициенталом	Повишено ниво на глюкозата на гладно и след хранене, затлъстяване, хипертония, дислипидемия, чернодробна стеатоза, абнормно разпределение на мастната тъкан	13
Yener et al. (2010)	n = 40	Нефункционален надбъбречен инициенталом	Нарушение на кръвоток-медираната вазодилатация, повишено ниво на IL-18	23

Табл. 1. Преглед на клиничните данни относно зависимостта между надбъбречните инициенталомии (нефункционални инициенталомии и субклиничен синдром на Кушинг) и отделните компоненти на метаболитния синдром

неактивни. Критичният въпрос дали нефункционалните надбъбречни инциденталомии представляват допълнителен рисков фактор за развитие на метаболитен синдром или са клинично неязвен компонент на метаболитния синдром, свързан с хиперинсулинемията, остава без отговор.<sup>5-8</sup>

## Клинични данни

Клиничните данни показват, че нефункционалните надбъбречни инциденталомии са асоциирани с повишена честота на някои кардио-метаболитни рискови фактори. Имайки предвид асоциацията между нефункционалните надбъбречни инциденталомии и метаболитния синдром при възрастни, е важно да се извърши статистическо ажустирание по отношение на възрастта във всички проучвания, сравняващи пациенти с нефункционални надбъбречни инциденталомии и здрави контроли, за да се изключи ефекта на напредналата възраст.

В ново проучване с 92 пациенти с надбъбречни инциденталомии, предимно нефункционални, честотата на затлъстяването, хипертонията и диабета е 2- до 5-кратно по-висока в сравнение с общата популация.<sup>17</sup> Интересен е фактът, че изследваните параметри на метаболитния синдром не са в зависимост нито с вида на надбъбречната лезия (аденом или хиперплазия), нито с размера ѝ. В периода на проследяването оценката на риска за развитие на ендокринна хиперактивност или малигнена трансформация при пациенти с бенигнени нефункционални надбъбречни инциденталомии показва наличие на затлъстяване при 48% от пациентите, хипертония при 20% и диабет или нарушен глицеролен толеранс при 13%.<sup>18</sup> Somlekci et al.<sup>19</sup> изследват 376 последователни пациенти предимно с нефункционални надбъбречни инциденталомии и съобщават обща честота на захарния диабет тип 2 18.4%, на хипертонията – 54.9%, на хиперлипидемията – 59.6% и на ме-

таболитния синдром – 48.1%; всички тези състояния са по-чести при пациентите на средна и напреднала възраст. Клинично наблюдационно проучване на Zhang et al.<sup>6</sup> показва, че честотата на метаболитния синдром, абдоминалното затлъстяване, хипертонията, дислипидемията и хиперглицемията при пациенти с нефункционални надбъбречни инциденталомии е междинна по отношение на пациентите с активни инциденталомии и контроли. Тези резултати показват, че пациентите с нефункционални надбъбречни инциденталомии имат повишен кардио-метаболитен риск в сравнение с общата популация при ажустирание по отношение на възрастта, пола и индекса на телесната маса, но рискът им е по-нисък в сравнение с пациентите с изразена адренокортикална секреция.

Рерра et al.<sup>13</sup> показаха сигнификантна чернодробна и периферна инсулинова резистентност (повишено глицеролено ниво на гладно и нарушен глицеролен толеранс), а така също и повишена честота на някои компоненти на метаболитния синдром – хипертония, дислипидемия, чернодробна стеатоза и централно затлъстяване, при 20 пациенти с нефункционални надбъбречни инциденталомии в сравнение със 37 здрави контроли, съответни по пол, възраст и ИТМ (индекс на телесна маса). Подобни резултати представят Ivovic et al.,<sup>20</sup> които изследват инсулиновата чувствителност при 22 пациенти с нефункционални надбъбречни инциденталомии и заключават, че пациентите с нефункционални надбъбречни инциденталомии имат значително по-ниска инсулинова чувствителност в сравнение със здрави контроли. Fernandez-Real et al.<sup>15</sup> изследват глицеролен толеранс чрез перорален глицерозотолерантен тест при 64 последователни пациенти с нефункционални надбъбречни инциденталомии и съобщават обща честота на нарушен глицеролен толеранс при 39 пациен-

ти (61%), която е повишена спрямо общата популация. При останалите пациенти е наблюдавана нормална глицерозна хомеостаза, което показва, че някои пациенти имат изразено предразположение към развитието на метаболитна дисфункция при наличие на нефункционален надбъбречен инциденталом в сравнение с други. В същото проучване е установена позитивна корелация между периферната инсулинова чувствителност и надбъбречната чувствителност към АКТХ, което показва, че при нефункционален надбъбречен инциденталом инсулиновата резистентност затруднява действието на АКТХ на нивото на надбъбречната жлеза.<sup>15</sup>

Нови клинични проучвания изследваха ефекта на нефункционалните надбъбречни инциденталомии върху глобалния сърдечно-съдов риск чрез оценка на съдовата дисфункция и протромботичното състояние. Yener et al.<sup>12</sup> изследват дебелината интима-медия на общата сънна артерия (ИМТ) като белег за асимптоматична атеросклероза при пациенти с нефункционален надбъбречен инциденталом и съобщават за сигнификантно повишение на ИМТ при тези пациенти. В друго проучване на същите изследователи е установено сигнификантно по-високо ниво на пикочната киселина и D-димера при пациенти с нефункционални надбъбречни инциденталомии в сравнение със здрави контроли, което показва и допълнителни асоциации на инциденталомите с хиперурикемия и хиперкоагулабилитет.<sup>22</sup> Наскоро същите изследователи съобщиха за нарушение на кръвоток-медицираната вазодилатация (и следователно – ендотелна дисфункция) при 40 пациенти с нефункционални надбъбречни инциденталомии, а така също и повишени нива на проатерогенния цитокин интерлевкин 18, което демонстрира риска за настъпване на атеросклеротични усложнения при тези пациенти.<sup>23</sup> В табл. 1 са представени клинични

те данни, потвърждаващи асоциацията между нефункционалните надбъбречни инциденталомии и някои параметри на кардио-метаболическия риск.

Относително малко клинични данни има за ефекта на оперативното отстраняване на надбъбречните образувания върху параметрите на метаболическия синдром и дългосрочната сърдечно-съдова заболеваемост при пациенти с нефункционални надбъбречни инциденталомии. Vernini et al.<sup>14</sup> съобщават статистически сигнификантна редукция на телесното тегло и систолното артериално налягане при 9 пациенти с нефункционални надбъбречни инциденталомии 12 месеца след лапароскопска адреналектомия. Наблюдавано е и понижение на приеманите антихипертензивни и антидиабетни медикаменти при пациенти с нефункционални надбъбречни инциденталомии след адреналектомия.<sup>24</sup> Проучване от Япония показва, че след хирургична терапия на нефункционални надбъбречни инциденталомии плазменото глюкозно ниво и систолното артериално налягане сигнификантно са се понижали в сравнение със стойностите преди интервенцията.<sup>6</sup> Обратно, резултатите от ново проучване при 125 пациенти с нефункционални надбъбречни инциденталомии не показаха сигнификантно подобрение по отноше-

ние на дългосрочната атеросклеротична заболеваемост и смъртност след адреналектомия.<sup>25</sup>

Честотата на тежките сърдечно-съдови инциденти, включително сърдечно-съдова заболеваемост и периферна артериална болест, не се различава сигнификантно между пациентите на хирургична и консервативна терапия, докато честотата на хипертонията, нарушеният глюкозен толеранс, хиперлиридемията и затлъстяването е сходна в началото и след 5 години проследяване.<sup>25</sup> Въпреки различията в резултатите от проучванията, повечето автори смятат, че при всички пациенти с надбъбречни инциденталомии е полезно изследването за инсулинова резистентност и метаболическия синдром, дори при тези с бенигни нефункционални инциденталомии, тъй като това улеснява избора на подходяща терапия.

Наличните клинични данни потвърждават, че дори при пациенти с нефункционални надбъбречни инциденталомии разпространението на сърдечно-съдовите рискови фактори е повишено и някои от тези рискови фактори (диабет и хипертония) могат да бъдат редуцирани до нормата след хирургична интервенция.<sup>14</sup>

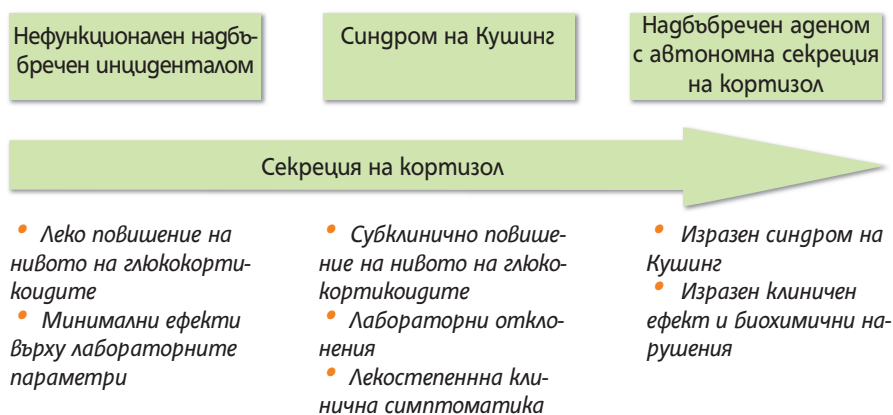
Според настоящите препоръки адреналектомията е терапия на избор при пациенти с нефункционал-

ни надбъбречни инциденталомии с размер над 4–6 cm. Индикации за хирургична интервенция може да има и при пациенти с по-малки тумори и съпътстващи рискови фактори (например повишен сърдечно-съдов риск).<sup>2, 26</sup> Хетерогенността на данните подчертава необходимостта от провеждане на проспективни проучвания с добър дизайн за оценка на дългосрочния сърдечно-съдов изход при пациентите с нефункционални надбъбречни инциденталомии и кардио-метаболическите ефекти на хирургичната терапия.

### Патофизиологични механизми

Секреторните характеристики на нефункционалните надбъбречни инциденталомии все още са обект на дискусии. Някои автори предполагат, че настоящата дефиниция за нефункционалните надбъбречни инциденталомии е базирана върху граничните критерии за оценка на секрецията на кортизол и алдостерон.<sup>27</sup> Бяха предложени нови гранични стойности, базирани на разпределението на стойностите при здрави лица, при които се установява повишена честота на аномална хормонална секреция.<sup>27</sup>

При пациентите с нефункционални надбъбречни инциденталомии относително често се наблюдават ензимни дефекти в синтетичните стероидни пътища, включително нарушение на продукцията на стероиди в тумора.<sup>27–29</sup> Промяната в ензимната активност засяга основно 21-хидроксилазата и 11 $\beta$ -хидроксилазата и често се изразява в абнормно повишен отговор към 17-хидроксипрогестерона (>30 nmol/L) след интравенозно приложение на АКТХ.<sup>27–29</sup> Не е известно дали тези нарушения на стероидния метаболизъм са резултат от пролиферацията на надбъбречния аденом (асоциран с тумора феномен) или тези пациенти са хетерозиготи или развиват късна форма на конгенитална надбъбречна хиперплазия (частичен 21-хидроксилазен дефицит), която може да доведе до



Фиг. 1. Клинични и биохимични аспекти на хиперкортизолизма при надбъбречен инциденталом. Секрецията на кортизол има непрекъснато разпределение при пациентите с надбъбречни инциденталомии – от нефункционални и свързани със субклиничен синдром на Кушинг до аденоми с автономна кортизолова продукция

развитие на надбъбречни тумори чрез хроничния стимулиращ ефект на АКТХ.<sup>30</sup>

Освен това изглежда, че нефункционалните надбъбречни инициенталомии секретират известно количество хормони и се характеризират с широк спектър хетерогенни и атипични нарушения. Въпреки че инициенталомии не продуцират адреналкортикални хормони в количество, което да доведе до изява на клинично заболяване, те се характеризират с лекостепенна промяна в стероидогенезата, която може да окаже ефект върху много други метаболитни пътища.<sup>31, 32</sup> Въпреки големия брой проучвания при надбъбречни инициенталомии, данните за стероидогенния капацитет на надбъбречните клетки и динамиката на кортизоловата секреция при нефункционални надбъбречни инициенталомии са оскъдни. На фиг. 1 е представен клиничния и биохимичния спектър на хиперкортизолизма, наблюдаван при инициенталомии. Maser-Gluth et al.<sup>32</sup> изследват нарушенията в стероидния метаболитизъм при пациенти с нефункционални надбъбречни инициенталомии чрез проследяване на чувствителни уринарни маркери за продукцията на алдостерон и кортизол при 29 пациенти с нефункционални надбъбречни инициенталомии, 6 пациенти със синдром на Кушинг и 35 здрави контроли.

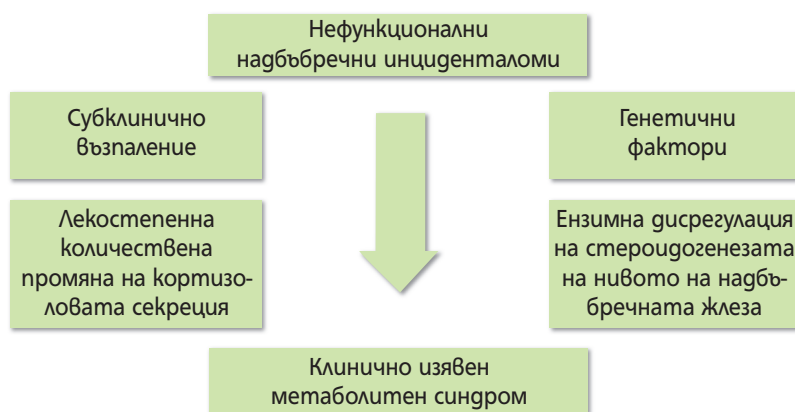
Въпреки че нивото на свободния кортизол в урината е нормално при пациентите с нефункционални надбъбречни инициенталомии, екскрецията на тетрахидрокортизол е значително повишена в сравнение с контроли. Също така отношението тетрахидрокортизол/свободен кортизол е гвукратно повишено при пациенти с нефункционални надбъбречни инициенталомии, което показва повишена активност на чернодробната 5 $\beta$ -редуктаза – ензим, който превръща кортизола в тетрахидрокортизол. Нивата на

тетрахидроалдостерона и алдостерон-18-глюкуронида в урината не се различават сигнификантно при пациенти с нефункционални надбъбречни инициенталомии в сравнение със здрави контроли, което показва интактна функция на *zona glomerulosa* при нефункционални надбъбречни инициенталомии.<sup>32</sup>

В друго наскоро публикувано проучване авторите определят възможни уринарни маркери на субклиничната ендокринна активност чрез анализа на 19 основни уринарни стероидни метаболити при 20 пациенти с нефункционални надбъбречни инициенталомии и 25 здрави контроли, съответни по пол, възраст и ИТМ.<sup>33</sup> При пациенти с нефункционални надбъбречни инициенталомии е повишено общото ниво на метаболитите на кортизола в урината и се наблюдава повишение на тетрахидро-метаболитите на кортизола и кортикоостерона, а така също и леко повишение на продукцията на етиохоланолон, метаболит на тестостерона. Повишените нива на тези вещества са признак за нарушението на функцията на 11 $\beta$ -хидроксистероид-дехидрогеназата и леко повишение на 5 $\beta$ -редуктазната активност. Тези данни показ-

ват, че пациентите с нефункционални надбъбречни инициенталомии се характеризират с повишени нива на някои прекурсори на глюкокортикоидния и минералкортикоидния биосинтетичен път, които не се изследват рутинно.<sup>24</sup>

Тези метаболити могат да имат важна патогенетична роля в отключването на хипертонията и другите кардио-метаболитни нарушения, наблюдавани при тези пациенти.<sup>24</sup> В подкрепа на тази хипотеза е описаната при нефункционални надбъбречни инициенталомии вариабилна експресия на функционални рецептори на АКТХ и цитохром P450, която е признак за разностепенна надбъбречна дисрегулация.<sup>24</sup> В интересно експериментално проучване на ензимите, участващи в ендогенния кортизолов синтез при пациенти с нефункционални надбъбречни инициенталомии, Midorikawa et al.<sup>34</sup> установяват, че нивото на продукцията на стероиди *in vitro* варира значително и по същество не се различава от тази при субклиничен или клинично изявен синдром на Кушинг. Тези данни обаче са получени *in vitro* и не могат да бъдат екстраполирани към условията *in vivo*. Изглежда, че разликата в клиничните и биохимичните изяви



Фиг. 2. Основни патогенетични механизми, определящи зависимостта между нефункционалните надбъбречни инициенталомии и метаболитния синдром: субклинична провъзпалителна среда (надбъбречна продукция на провъзпалителни цитокини), лекостепенни промени в кортизоловата секреция (повишена екскреция на стероидни метаболити с урината), ензимни нарушения на нивото на надбъбречната жлеза (нарушена активност на 21-хидроксиллазата, 11 $\beta$ -хидроксиллазата и 11 $\beta$ -хидроксистероид-дехидрогеназата, повишена активност на чернодробната 5 $\beta$ -редуктаза) и генетично предразположение. Необходими са допълнителни проучвания, които да потвърдят тези механизми

на надбъбречните инциденталомии се определят от взаимодействието между ендогенния стероидогенен потенциал на адренокортикалните клетки и други фактори *in vivo*, които все още не са добре известни.

При пациенти с надбъбречни инциденталомии, включително нефункционални, се установяват и ясно изразени пикове на кортизоловото ниво по време на перорален глюкозен тест, които по всяка вероятност са АКТХ-медицирани и се дължат на абнормния отговор на оста хипофиза-надбъбреци към приема на глюкоза.<sup>35</sup> Въз основа на тези данни може да се предположи, че пациентите с надбъбречни инциденталомии имат нарушен глюкозен толеранс поради повишена кортизолова активност при глюкозна натоварване. Нарушеният глюкозен толеранс обаче не е свързан с абнормни постпрандиални серумни нива на кортизола.<sup>35</sup>

Проинфламаторното състояние също се счита за подлежащ патогенетичен механизъм, свързващ нефункционалните надбъбречни инциденталомии с променените метаболитни пътища и по този начин повишава кардио-метаболитния риск. Ermetici et al.<sup>36</sup> изследват повишените плазмени нива на интерлевкин 6, резистин, моноцитен хемоатрактан-

тен протеин 1 и тумор-некротичен фактор алфа (TNF- $\alpha$ ) при 20 пациенти с нефункционални надбъбречни инциденталомии и 20 здрави контроли и установяват позитивна корелация между нивото на TNF- $\alpha$  и кортизоловото ниво след приложение на 1 mg дексаметазон.

Трябва да се отбележи, че нито един от пациентите не е страдал от диабет, затлъстяване или хипертония, на които би могло да се дължи повишеното ниво на цитокини, което означава, че повишеното ниво на проинфламаторните медиатори се дължи на наличието на надбъбречни инциденталомии. TNF- $\alpha$  и IL-6 действат като автономно продуцирани надбъбречни медиатори, които могат да регулират адренокортикалната стероидогенеза и да подобрят надбъбречната секреция на стероиди по автокринни и паракринни механизми.<sup>37</sup>

Въпреки че продуцираният в надбъбречната жлеза IL-6 действа основно като автокринен/паракринен сигнал, може да се изключи възможността тези малки количества IL-6 да оказват значителни системни ефекти, като развитие на затлъстяване и метаболитни нарушения. Освен това, повишените нива на резистина, установени при пациенти с нефункционални

надбъбречни инциденталомии, също имат отношение към нарушението на инсулиновата чувствителност при тези пациенти.<sup>36</sup> Патогенетичната роля на субклиничното възпаление по отношение на кардио-метаболитния профил на пациентите с нефункционални надбъбречни инциденталомии е ново откритие, което заслужава по-задълбочено изследване.

Не може да бъде изключено и действието на генетични фактори. Наскоро бе установено, че генотипът I/D на гена, кодиращ ангиотензин-конвертиращия ензим, е сигнификантно по-разпространен при пациенти с надбъбречни инциденталомии (предимно нефункционални) в сравнение с контролите.<sup>38</sup> Точният патофизиологичен механизъм, свързващ нефункционалните надбъбречни инциденталомии с повишения кардио-метаболитен риск, остава област на засилени клинични изследвания. На фиг. 2 са представени основните предполагаеми механизми, които имат отношение към тази зависимост.

*Следва продължение*

**Реферирано по:**  
*J Intern Med 2010; 268*  
**Реферирал:** *g-p Мая Живкова*