UNIWERSYTET
WARMIŃSKO-MAZURSKI
W OLSZTYNIE

Wydział: lekarski

Dziedzina: nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Dyscyplina naukowa: nauki medyczne

Lek. Magdalena Szychlińska

ROZPRAWA DOKTORSKA

Profil metaboliczny, obecność wczesnych zmian naczyniowych i ryzyko sercowo-naczyniowe pacjentów z nieczynnymi hormonalnie gruczolakami nadnerczy.

Metabolic profile, presence of early vascular changes and cardiovascular risk in patients with nonfunctional adrenal adenomas.

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych

Collegium Medicum

Uniwersytet Warmińsko Mazurski w Olsztynie

Promotor: **prof. dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska-Stankiewicz**

Promotor pomocniczy: **dr n. med. Wojciech Matuszewski**

Olsztyn 2024

Składam serdeczne podziękowania

Mojej Promotor – Prof. dr hab. n. med. Elżbiecie Bandurskiej-Stankiewicz

za ofiarowany czas, opiekę, cenne wskazówki oraz motywację do rozwoju.

Prace dedykuję moim Bliskim,

którzy we mnie wierzyli i wspierali w ciężkich chwilach,

a zwłaszcza moim dzieciom- Franiowi i Olkowi,

aby widzieli, że warto realizować swoje cele.

Spis treści

ŻYCIORYS 4
PUBLIKACJE 5
ZESTAWIENIE PUBLIKACJI 6
ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH 7
1. Wykaz publikacji będących przedmiotem rozprawy doktorskiej 7
2. Lista skrótów 8
3. Wprowadzenie 10
4. Cele pracy 12
5. Materiał i metody 12
5.1 Grupa badana 12
5.2 Kryteria włączenia do badania 12
5.3 Kryteria wyłączenia z badania 13
5.4 Grupa kontrolna 13
5.5 Przeprowadzone badania 13
5.6 Analiza statystyczna 13
5.7 Etyka badania 14
6. Omówienie prac składających się na rozprawę doktorską 14
6.1 Publikacja 1. 14
6.2 Publikacja 2. 16
6.3 Publikacja 3. 17
7. Wnioski 19
PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ 20
STRESZCZENIE 54
STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM 55
INFORMACJA O CHARAKTERZE UDZIAŁU KANDYDATA I WSPÓŁAUTORÓW 56
OŚWIADCZENIA KANDYDATA I WSPÓŁAUTORÓW 58
OŚWIADCZENIE KOMISJI BIOETYCZNEJ 72
ŹRÓDŁA FINANSOWANIA PRACY 75
PIŚMIENNICTWO 76

ŻYCIORYS

Imię i nazwisko: Magdalena Szychlińska

Data urodzenia: 26.10.1988 r.

Adres: 10-692 Olsztyn, ul. E. Mroza 23a/64

Telefon: 503 938 335

E-mail: szychlinskam@gmail.com

NPWZL: 1535222

WYKSZTAŁCENIE – wyższe; zawód – lekarz

Od 2017 r.	Studia doktoranckie, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie.
2007-2013 r.	Studia w trybie stacjonarnym na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Gdańsku, Gdański Uniwersytet Medyczny.
2004-2007 r.	V Liceum Ogólnokształcące im. Wspólnej Europy w Olsztynie

DOŚWIADCZENIE ZAWODOWE I NAUKOWE

Od 1.02.2022 r.	Poradnia endokrynologiczna. Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Olsztynie
1.02.2021 -31.12.2021 r.	Realizacja szkolenia specjalizacyjnego w dziedzinie Endokrynologii. Klinika Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie.
1.12.2013 – 31.01.2021 r.	Realizacja szkolenia specjalizacyjnego w dziedzinie Endokrynologii. Oddział Kliniczny Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie.
1.10.2013 - 31.10.2014 r.	Staż podyplomowy. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie.
2012 - 2013 r.	Członek Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych. Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku.

ZNAJOMOŚĆ JĘZYKÓW OBCYCH:

- j. angielski (biegle w piśmie i mowie)
- j. niemiecki (podstawowa)

CZŁONKOSTWO W TOWARZYSTWACH NAUKOWYCH

- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne

PUBLIKACJE

31.08.2023 r. - Could a nonfunctional adrenal incidentaloma be a risk factor for increased carotid intima-media thickness and 10-year cardiovascular mortality based on the SCORE algorithm? A Study from a Single Center in Poland w czasopiśmie „Endokrynologia Polska" 2023;74(6) Impact Factor ISI: 2.1; Punktacja MNiSW: 70.000

30.06.2023 r.- „A Brief Look at Hashimoto's Disease, Adrenal Incidentalomas, Obesity and Insulin Resistance-Could Endocrine Disruptors Be the Other Side of the Same Coin?" w czasopiśmie „Medicina- Lithuania" 2023; 59 (7), s. 1-10, Impact Factor ISI: 2.6; Punktacja MNiSW: 40.000

11.06.2023 r.- „Do Non-Functional Adrenal Adenomas Affect Metabolic Profile and Carotid Intima-Media Thickness? A Single Centre Study from Poland" w czasopiśmie „Journal of Clinical Medicine" 2023; 12(14), s. 1-12, Impact Factor ISI: 3.9; Punktacja MNiSW: 40.000

23.12.2020 r.- „Current Knowledge on Graves' Orbitopathy" w czasopiśmie „Journal of Clinical Medicine" 2020; 10 (1); s. 1-23; Impact Factor ISI: 4.242; Punktacja MNiSW: 40.000

2.11.2020 r.- „Diagnostic criteria for metabolic syndrome: A historical overview" w czasopiśmie „Polish Annals of Medicine" 2020; 27(2), s. 244–249, Punktacja MNiSW: 40.000.

14.04.2020 r.- „Differences in Risk Factors for Diabetic Retinopathy in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus Patients in North-East Poland" w czasopiśmie „Medicina-Lithuania" 56(4); s. 1-11, Impact Factor ISI: 2.43; Punktacja MNiSW: 40.000.

10.02.2020 r.- „Markers of Subclinical Cardiovascular Disease in Patients with Adrenal Incidentaloma" w czasopiśmie „Medicina- Lithuania" 2020; 56 (2), s. 1-14, Impact Factor ISI: 2.43; Punktacja MNiSW: 40.000.

27.11.2019r.- „ACTH-dependent Hypercortisolemia in a Patient with a Pituitary Microadenoma and an Atypical Carcinoid Tumour of the Thymus" w czaspiśmie „Medicina-Lithuania" 2019; 55 (12), s. 1-10, Impact Factor ISI: 1.205; Punktacja MNiSW: 40.000.

27.08.2016 r. - „Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with chronic kidney disease." w czasopiśmie "Journal of Nephrology" 2017; 30, s. 781-786, Impact Factor ISI: 2.724; Punktacja MNiSW: 25.000

ZESTAWIENIE PUBLIKACJI

Lekarz Magdaleny Szychlińskiej

Rodzaj publikacji	**Liczba**	**Impact Factor**	**Punktacja MNiSW**
Prace oryginalne włączone do rozprawy doktorskiej	2	6.0	110
Prace poglądowe włączone do rozprawy doktorskiej	1	2.43	40
Prace, które nie zostały włączone do rozprawy doktorskiej	6	13.201	225
Razem	**9**	**21.631**	**375**

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Tytuł: „Profil metaboliczny, obecność wczesnych zmian naczyniowych i ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z nieczynnymi hormonalnie gruczolakami nadnercza.”

Doktorant: Lek. Magdalena Szychlińska

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska-Stankiewicz

Promotor pomocniczy: Dr n. med. Wojciech Matuszewski

Rozprawa na podstawie cyklu trzech publikacji.

1. Wykaz publikacji będących przedmiotem rozprawy doktorskiej

Praca poglądowa:

Szychlińska M, Baranowska-Jurkun A, Matuszewski W, Wołos-Kłosowicz K, Bandurska-Stankiewicz E. Markers of Subclinical Cardiovascular Disease in Patients with Adrenal Incidentaloma. Medicina-Lithuania. 2020; 56(2):69.

IF: 2.43. MNiSW: 40.000.

https://doi.org/10.3390/medicina56020069

Prace oryginalne:

Szychlińska M, Rzeczkowska M, Gontarz-Nowak K, Matuszewski W, 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; 12(14):4612.

IF: 3.9. MNiSW: 40.000.

https://doi.org/10.3390/jcm12144612

Szychlińska M, Rzeczkowska M, Matuszewski W, Bandurska-Stankiewicz E. Could a nonfunctional adrenal incidentaloma be a risk factor for increased carotid intima-media thickness and 10-year cardiovascular mortality based on the SCORE algorithm? A Study from a Single Center in Poland. Endokrynologia Polska. 2023;74(6)

https://doi: 10.5603/ep.95139

IF: 2.1. MNiSW: 70.000.

Łącznie: IF= 8.43 MNiSW= 150 (w dniu 09.01.2024 r.)

2. Lista skrótów

ACTH- hormon adrenokortykotropowy (ang. adrenocorticotropic hormone, ACTH)

ACS- autonomiczne wydzielanie kortyzolu (ang. autonomic cortisol secretion, ACS)

ADA- Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. American Diabetes Association, ADA)

AI- gruczolak nadnercza (ang. adrenal incidentaloma, AI)

AIx - wskaźnik wzmocnienia ciśnienia skurczowego (ang. augmentation index, AIx)

ARO- aktywność reninowa osocza (ang. plasma renin activity, PRA)

BMI- wskaźnik masy ciała (ang. body mass index, BMI)

CCA- tętnica szyjna wspólna (ang. common carotid artery, CAA)

CIMT- grubość kompleksu błona środkowa–śródbłonek tętnicy szyjnej wspólnej (ang. carotid intima-media thickness, CIMT)

CT- tomografia komputerowa (ang. computed tomography)

CVD- choroba sercowo-naczyniowa (ang. cardiovascular disease, CVD)

CVR- ryzyko sercowo-naczyniowe (ang. cardiovascular risk, CVR)

DHEAS- siarczan dehydroepiandosteronu (ang. dehydroepiandrosterone, DHEAS)

DM- cukrzyca (ang, diabetes mellitus, DM)

E/A- stosunek wczesnorozkurczowej do późnorozkurczowej prędkości napływu przez zastawkę mitralną (ang. ratio of peak early to late diastolic transmitral flow velocity, E/A)

EASD - Europejskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą (ang. European Association for the Study of Diabetes, EASD)

EDD - wymiar końcowoskurczowy (ang. end-diastolic diameter, EDD)

EFT – grubość nasierdziowej tkanki tłuszczowej (ang. epicardial fat thickness, EFT)

ESC- Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. European Society od Cardiology, ESC)

ESD - końcoworozkurczowy (ang. end-systolic diameter ESD)

ESH- Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. European Society od Hypertension, ESH)

FMD- dylatacja tętnicy w odpowiedzi na niedokrwienie (ang. flow-mediated vasodilatation, FMD)

eGFR - wskaźnika filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate, eGFR)

HDL-C – cholesterol – lipoproteina o dużej gęstości (ang. high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)

HOMA-IR-wskaźnik insulinooporności HOMA (ang. Homeostasis Model Assesment - Insulin Resistance, HOMA-IR)

HT- nadciśnienie tętnicze (ang. hypertension)

IDF- Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (ang. The International Diabetes Federation, IDF)

IGF- insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. insulin-like grow factor, IGF)

IGT- nieprawidłowa tolerancja glokozy (ang. impraired glucose tolerance, IGT)

IVSs - grubość przegrody międzykomorowej (ang. diastolic interventricular septum thickness, IVSd)

IVRT- czas rozkurczu izowolumetrycznego (ang. Isovolumic relaxation time, IVRT)

LDL-C – cholesterol - lipoproteina o niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)

LVMI- wskaźnik masy lewej komory (ang. left ventricular mass index, LVMI)

NFAI- nieczynny hormonalnie gruczolak nadnercza (ang. non-funcional adrenal incidentaloma, NFAI)

OGTT- test obciążenia 75 gram glukozy (ang. oral glucose tolerance test, OGTT)

pACS- prawdopodobne autonomiczne wydzielanie kortyzolu (ang. possible autonomic cortisol secretion, pACS)

PWd - grubość tylnej ściany lewej komory (ang. posterior wall thickness at diastole, PWd)

PWV - szybkość fali tętna (ang. pulse wave velocity, PWV)

SCORE- skala oceny ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (ang. Systematic COronary Risk Evaluation, SCORE)

SCORE2- skala oceny ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych 2 (ang. Systematic COronary Risk Evaluation 2)

3. Wprowadzenie

Przypadkowiak nadnercza (ang. adrenal incidentaloma, AI) to bezobjawowa zmiana w nadnerczu o średnicy powyżej 1 cm, stwierdzona w badaniach obrazowych wykonywanych z przyczyn innych niż patologia nadnerczy. W związku z szacunkową częstością ich występowania w przedziale 3-10% stały się one istotnym problemem w codziennej praktyce klinicznej [1–3]. Mechanizmy patogenetyczne leżące u podstaw wystąpienia AI są nadal w dużej mierze nieznane. Sugeruje się związek występowania AI z hiperinsulinemią i układem insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF). Insulinooporność i kompensacyjna hiperinsulinemia poprzez aktywację receptorów insuliny i IGF-1 mogą odgrywać rolę we wzroście guza nadnerczy [4].

Blisko 80% zmian w obrębie nadnerczy to łagodne, nieczynne hormonalnie gruczolaki nadnercza (ang. non-functional adrenal incidentaloma, NFAI). Najczęstszym zaburzeniem endokrynnym wśród pacjentów z AI jest hiperkortyzolemia z częstością występowania od 5% do 30% [1,2,5,6]. W diagnostyce hiperkortyzolemii rekomenduje się wykonanie nocnego testu z 1 mg deksametazonu. Stężenie kortyzolu w surowicy krwi <1,8 μg/dl (50 nmol/l) wyklucza hiperkortyzolemię, 1,9-5 μg/dl (51-138 nmol/l) wskazuje na prawdopodobne autonomiczne wydzielanie kortyzolu (ang. possible autonomic cortisol secretion, pACS), a >5 μg/dl (138 nmol/l) bez objawów klinicznych zespołu Cushinga wskazuje na autonomiczne wydzielanie kortyzolu (ang. autonomic cortisol secretion, ACS) [1,2]. Diagnostyka subklinicznej hiperkortyzolemii budzi wiele kontrowersji w związku z niejednoznacznymi kryteriami rozpoznania oraz trudnymi do uchwycenia zaburzeniami metabolicznymi towarzyszącymi tej diagnozie. Ocena objawów klinicznych jest wysoce kontrowersyjnym kryterium, gdyż zależy od doświadczenia i subiektywnej opinii badającego lekarza. W związku z tym Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne rekomenduje wykonanie dodatkowych badań mogących wskazywać na obecność hiperkortyzolemii takich jak: stężenie kortyzolu w teście z 1 mg dexametazonu ≥ 3,4 μg/dl, poranne stężenie ACTH < 5 pg/ml, zwiększone dobowe wydalanie wolnego kortyzolu, stężenie kortyzolu o godz. 23^{00}–24^{00} ≥ 5,4 μg/dl, obniżenie stężenia siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S). Przypuszcza się, że wydzielanie kortyzolu jest *continuum* pomiędzy prawidłowym stężeniem kortyzolu w surowicy krwi a jawną hiperkortyzolemią oraz wykazuje znaczną zmienność u danego pacjenta [1]. Stosowanie zatem sztywnych kryteriów odcięcia powoduje nieuniknione błędy w diagnostyce hiperkortyzolemii.

Ważnym aspektem rozpoznania AI jest ich związek ze zwiększoną częstością występowania czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (ang. cardiovascular disease, CVD). W grupie pacjentów z AI częściej stwierdza się otyłość, nadciśnienie tętnicze (ang. hypertension, HT), zaburzenia metabolizmu węglowodanów i hiperlipidemię. Część autorów uważa,

że hiperkortyzolemia, nawet postać subkliniczna, ma wpływ na zwiększoną częstość występowania tych schorzeń u pacjentów z AI [6–9].

Gruczolaki nadnercza wydzielające nawet niewielkie ilości glikokortykosteroidów mogą prowadzić do zmian morfologicznych i funkcjonalnych mięśnia sercowego oraz naczyń krwionośnych. Wykazano, że wśród bezobjawowych pacjentów z gruczolakami nadnercza obserwuje się wczesne stadia remodelingu w układzie sercowo-naczyniowym [7,9]. Zmiany zachodzące w naczyniach wyprzedzają w czasie rozwój chorób układu krążenia i mogą przekładać się na podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe (ang. cardiovascular risk, CVR) i śmiertelność wśród osób z AI. Zatem NFAI mogą stanowić niezależny od tradycyjnych czynnik CVR.

Grubość błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej (ang. carotid intima-media thickness, CIMT) mierzona za pomocą ultrasonografii jest markerem zaawansowania uogólnionej miażdżycy, powszechnie stosowanym do oceny ryzyka wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów z różnymi czynnikami ryzyka [10-12]. CIMT i blaszka miażdżycowa odzwierciedlają zaawansowanie miażdżycy całego drzewa tętniczego. Na wartości CIMT mogą wpływać wiek, otyłość brzuszna, podwyższone ciśnienie krwi, hiperlipidemia i insulinooporność [13,14]. Progresja CIMT o 0,1 mm koreluje ze wzrostem ryzyka zawału mięśnia sercowego o 10–15% i ryzykiem udaru niedokrwiennego o 13–18% i jest bezpośrednio związana ze zwiększoną sztywnością tętnic [15,16]. Z analizy dostępnych badań wynika, że badanie CIMT jest nieinwazyjnym, łatwo dostępnym badaniem pomocnym w ocenie powikłań naczyniowych.

Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. European Society od Cardiology, ESC) zalecaj stosowanie modeli oceny ryzyka wieńcowego (ang. Systematic coronary risk evaluation, SCORE) w celu oszacowania 10-letniego ryzyka CVD. Wytyczne ESC stwierdzają, że kluczowa jest umiejętność oceny CVR z odpowiednią dokładnością [17,18]. W związku z tym rekomenduje się stosowanie algorytmu SCORE jako narzędzia z wyboru dla populacji europejskiej, chyba że zostanie ona automatycznie sklasyfikowana jako grupa wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka na podstawie udokumentowanej CVD, cukrzycy czy choroby nerek.

W dostępnym piśmiennictwie istnieje niewiele danych oceniających CVR wśród pacjentów z NFAI. Należy podkreślić, że u pacjentów z NFAI powszechnie występuje nadwaga i otyłość, HT, zaburzenia metabolizmu węglowodanów i lipidów, co utrudnia stworzenie grupy badawczej wolnej od tradycyjnych czynników CVR. W dotychczasowych badaniach oceniających obecność powikłań sercowo-naczyniowych nie wykluczano pacjentów z klasycznymi czynnikami CVR, w przeciwieństwie do przedstawionego badania. W naszej pracy analizie poddano wyłącznie pacjentów bez cukrzycy oraz z wyrównanym ciśnieniem tętniczym. Ponadto przeprowadzona

dodatkowo ocena CVR według algorytmu SCORE i SCORE2 wyróżnia nasze badanie na tle pozostałych projektów.

4. Cele pracy

1. Analiza częstości występowania zaburzeń metabolicznych u pacjentów z nieczynnymi hormonalnie gruczolakami nadnerczy.
2. Ocena obecności wczesnych zmian morfologicznych naczyń krwionośnych pod postacią zwiększenia grubości kompleksu błona środkowa–śródbłonek tętnicy szyjnej wspólnej u pacjentów z nieczynnymi hormonalnie gruczolakami nadnercza.
3. Określenie u pacjentów z nieczynnymi hormonalnie gruczolakami nadnerczy ryzyka sercowo-naczyniowego według algorytmu SCORE i SCORE 2.
4. Analiza potencjalnych zależności pomiędzy grubością kompleksu błona środkowa-śródbłonek tętnicy szyjnej wspólnej a parametrami metabolicznymi i hormonalnymi u pacjentów z nieczynnymi hormonalnie gruczolakami nadnerczy.
5. Analiza zależności między ryzykiem sercowo-naczyniowym obliczanym według algorytmu SCORE i SCORE 2 a parametrami metabolicznymi i hormonalnymi u pacjentów z nieczynnymi hormonalnie gruczolakami nadnerczy.

5. Materiał i metody

5.1 Grupa badana

Do badania włączono 46 osób z rozpoznaniem AI hospitalizowanych w Oddziale Klinicznym Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym w Olsztynie w okresie od stycznia 2020 do grudnia 2020.

5.2 Kryteria włączenia do badania

- wiek pomiędzy 18 a 69 rokiem życia;
- obecność AI potwierdzona w badaniu tomografii komputerowej (CT);
- prawidłowa aktywność hormonalna guza oceniona na podstawie prawidłowego dobowego rytmu kortyzolu (godz. 8^{00}, 23^{00}), stężenia hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) w godzinach porannych >5 pg/ml, stężenia kortyzolu w krótkim teście supresji z 1 mg deksametazonu poniżej 1,8 ug/dl, prawidłowego dobowego wydalania metoksykatecholamin w moczu (3-krotnie) lub stężenia katecholamin w osoczu, stężenia androgenów nadnerczowych (siarczan dehydroepiandrostendionu, androstendion),

wskaźnika stanowiącego iloraz stężenia aldosteronu oraz aktywności reninowej osocza (ARO) poniżej 30 ng/dl/ml/h;

5.3 Kryteria wyłączenia z badania

- czynny hormonalnie gruczolak nadnerczy;
- cukrzyca wszystkich typów;
- przewlekła choroba nerek (wskaźnik filtracji kłębuszkowej <60 ml / min);
- choroba niedokrwienna serca;
- niewydolność serca;
- niewyrównane nadciśnienie tętnicze;
- choroba naczyń mózgowych;
- choroba tętnic obwodowych;
- ostre i przewlekłe choroby zapalne;
- nowotwór złośliwy;
- podejrzenie lub rozpoznanie zaburzeń psychicznych;
- stosowanie leków, które mogą mieć wpływ na osi podwzgórze-przysadka-nadnercza;
- ciąża;

5.4 Grupa kontrolna

Grupę kontrolną stanowiło 44 osób dobranych odpowiednio pod względem wieku, płci i wskaźnika masy ciała (ang. body mass index, BMI). Obecność guza nadnercza wykluczono na podstawie badania ultrasonograficznego jamy brzusznej.

5.5 Przeprowadzone badania

W obu grupach przeprowadzono badanie podmiotowe uwzględniające dane niezbędne do obliczenia wskaźnika CVR SCORE (wiek, płeć, palenie tytoniu) oraz badanie przedmiotowe wraz z pomiarami antropometrycznymi (masa ciała, wzrost, obwód talii). Badania laboratoryjne obejmowały pomiary stężenia sodu, potasu, kreatyniny, glukozy oraz insuliny na czczo, lipidogramu, test obciążenia 75g glukozy (ang. oral glucose tolerance test, OGTT). Wskaźnik insulinooporności wyliczono według formuły Homeostasis Model Assesment - Insulin Resistance (HOMA-IR). Za pomocą ultrasonografii przeprowadzono pomiary CIMT. CVR zostało oszacowane za pomocą algorytmu oceny ryzyka wieńcowego (SCORE, SCORE2).

5.6 Analiza statystyczna

Do celów statystycznych wykorzystano program Statistica 13.0 PL dla systemu Windows. Dla wszystkich analizowanych parametrów obliczono średnią i odchylenie standardowe (średnia ± SD). Dane jakościowe przedstawiono jako wskaźniki struktury (%). Normalność rozkładu

uzyskanych wyników obliczono za pomocą testu Shapiro-Wilka. Do oceny istotności statystycznej różnic pomiędzy analizowanymi grupami wykorzystano test t-Studenta. Jeżeli zmienne nie spełniały kryteriów normalności, wykonywano test U Manna-Whitneya. Do określenia różnic dla zmiennych kategorycznych wykorzystano test chi-kwadrat. Do oceny korelacji pomiędzy parametrami zastosowano współczynnik korelacji rang Spearmana. Poziom istotności wszystkich przeprowadzonych analiz statystycznych przyjęto na poziomie p= 0,05.

5.7 Etyka badania

Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną przy Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie (nr zgody 17/2020). Pisemna, świadoma zgoda każdego uczestnika została uzyskana przed włączeniem do badania.

6. Omówienie prac składających się na rozprawę doktorską

Cele rozprawy zostały zrealizowane w trzech prac opublikowanych w 2020 i 2023 roku (wykaz publikacji) na łamach polskich i zagranicznych czasopism naukowych. Składają się na nią dwie prace oryginalne [publikacja 2, publikacja 3] oraz jeden artykuł poglądowy [publikacja 1]. Prace oryginalne mają charakter badawczy i zawierają omówienie wyżej wymienionych celów rozprawy. W artykule poglądowym opisano na podstawie aktualnego piśmiennictwa wyniki badań oceniających obecność zaburzeń morfologicznych i czynnościowych w układzie sercowo-naczyniowym u osób z gruczolakami nadnerczy.

6.1 Publikacja 1.

Praca poglądowa pt. ***Markers of Subclinical Cardiovascular Disease in Patients with Adrenal Incidentaloma*** opublikowana w *Medicina-Lithuania* stanowi wprowadzenie do prac oryginalnych oraz przedstawia zależności pomiędzy obecnością gruczolaków nadnerczy a powstawaniem zmian morfologicznych i funkcjonalnych mięśnia sercowego oraz naczyń krwionośnych.

Z definicji nieczynne hormonalnie gruczolaki nadnercza wydzielające niewielkie ilości glikokortykosteroidów mogą nieść za sobą konsekwencje metaboliczne i odgrywać rolę w powstawaniu wczesnych stadiów remodelingu w układzie sercowo-naczyniowym [7-9]. Złożone mechanizmy obejmujące uszkodzenie nabłonka, powstanie stanu zapalnego, stres oksydacyjny i fibroproliferację prowadzą do zmian funkcjonalnych i strukturalnych w mięśniu sercowym oraz w naczyniach krwionośnych. Zmiany te mogą przekładać się na obserwowane podwyższone CVR i śmiertelność wśród osób z AI [19-23].

W analizowanych pracach w grupach pacjentów z AI stwierdzono wzrost CIMT ilustrującej zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w postaci przerostu błony środkowej i zmian miażdżycowych

śródbłonka [24-26] oraz wzrost podatności naczyń tętniczych pod postacią szybkości fali tętna (ang. pulse wave velocity, PWV) [27,28] czy wskaźnika wzmocnienia ciśnienia skurczowego (ang. augmentation index, AIx) na tętnicy obwodowej oraz centralnej [26,27]. Ponadto wykazano zaburzenia funkcji śródbłonka po postacią niższych wartości dylatacji tętnicy w odpowiedzi na niedokrwienie (ang. flow-mediated vasodilatation, FMD) u pacjentów z przypadkowiakami nadnercza wydzielającymi kortyzol w porównaniu do grup NFAI i kontrolnej. Pacjenci z grupy NFAI mieli niższe wartości FMD w porównaniu do grupy kontrolnej [29]. Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że zmniejszenie wartości FMD koreluje z zaburzeniami funkcji endotelium i jest związana z występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych w przyszłości [30,31].

Ilość publikacji dotyczących pomiarów echokardiograficznych wśród pacjentów z AI jest ograniczona. Nieliczne dostępne badania potwierdziły obecność cech przerostu lewej komory serca w tej grupie osób: zwiększony wymiar końcowoskurczowy (ang. *end-diastolic diameter,* EDD) i końcoworozkurczowy (ang. *end-systolic diameter* ESD) lewej komory, zwiększoną grubość przegrody międzykomorowej (ang. diastolic interventricular septum thickness, IVSd) i tylnej ściany lewej komory (ang. posterior wall thickness at diastole, PWd) czy wskaźnik masy lewej komory (ang. left ventricular mass index, LVMI) [23,32-36]. LVM był większy u pacjentów z pACS w porównaniu do grup NFAI [35].

Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory zwykle poprzedza przerost mięśnia sercowego i może być wczesnym wskaźnikiem zaburzeń na poziomie mikro- i makrokrążenia. U pacjentów z AI zaobserwowano zaburzenia relaksacji pod postacią obniżenia stosunku maksymalnej prędkości fali wczesnorozkurczowego do fali poźnorozkurczowego napływu mitralnego (wskaźnik E/A) [24,28,34] oraz wydłużenia czasu rozkurczu izowolumetrycznego (ang. isovolumic relaxation time, IVRT) [24,33]. Ponadto wśród pacjentów z AI wykazano wyższą grubość nasierdziowej tkanki tłuszczowej (ang. epicardial fat thickness, EFT) będącej prawdopodobnie nowym czynnikiem ryzyka i rozwoju zespołu metabolicznego i CVD [35,36].

Zatem analizując dostępne piśmiennictwo zwraca uwagę ważny problem kliniczny, jakim jest wpływ obecności NFAI na rozwój zmian w układzie sercowo-naczyniowym, zarówno na poziomie funkcjonalnym, jak i morfologicznym. Zmiany te mogą zwiększać CVR i śmiertelność w pacjentów z NFAI. Dotychczas uznawane za nieczynne hormonalnie gruczolaki nadnerczy, w nie do końca poznanym mechanizmie, mogą stanowić niezależny czynnik CVR. Diagnostyka AI powinna uwzględniać nie tylko czynność hormonalną, ale także ocenę obecności powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów. Wskazane są dalsze badania w celu oceny wpływu adrenalektomii na redukcję CVR u pacjentów z NFAI.

6.2 Publikacja 2.

Pierwsza praca oryginalna pt. ***Do Non-Functional Adrenal Adenomas Affect Metabolic Profile and Carotid Intima-Media Thickness? A Single Centre Study from Poland*** opublikowana w czasopiśmie *Journal of Clinical Medicine* ocenia wpływ nieczynnych hormonalnie AI na profil metaboliczny i powstawanie wczesnych zmian morfologicznych naczyń krwionośnych oraz analizuje zależności pomiędzy wskaźnikami hormonalnymi a CIMT.

Wprowadzenie

Nadmiar kortyzolu, zarówno egzogennego, jak i endogennego, wiąże się z występowaniem powikłań metabolicznych. Wśród pacjentów z AI stwierdzano częstsze wstępowanie otyłości brzusznej, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń metabolizmu węglowodanów i lipidów [7-9,37-40]. Każde z zaburzeń składające się za rozpoznanie zespołu metabolicznego jest uważane za czynnik ryzyka zachorowalności i śmiertelności z powodu CVD, ale w przypadku ich współwystępowania ryzyko staje się znacząco wyższe niż wynikałoby z poszczególnych składowych osobno [41]. Gruczolaki nadnercza wydzielające niewielkie ilości glikokortykosteroidów mogą prowadzić do zmian morfologicznych i funkcjonalnych mięśnia sercowego oraz naczyń krwionośnych. Wśród bezobjawowych pacjentów z gruczolakami nadnercza można zaobserwować wczesne stadia przebudowy układu sercowo-naczyniowego [26,28,32-33]. Grubość CIMT mierzona za pomocą ultrasonografii, nieinwazyjnej i łatwo dostępnej metody diagnostycznej, jest markerem zaawansowania uogólnionej miażdżycy, szeroko stosowanym w ocenie ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów z różnymi czynnikami ryzyka [10–15].

Wyniki

W grupie badawczej wykazano istotnie wyższe stężenie sodu, wyższe ciśnienie skurczowe oraz rozkurczowe. Średni wiek grupy NFAI wynosił 58 ± 8 lat, a częstość występowania HT w tej grupie była istotnie wyższa niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 56% vs. 27%). Była ona także wyższa od średniej populacyjnej ustalonej na podstawie dostępnych badań kohortowych. W grupie osób z NFAI stwierdzono wyższe stężenie glukozy w 2 godz. OGTT oraz częstsze występowanie nieprawidłowej tolerancji glukozy (ang. impaired glucose tolerance, IGT). W grupie badawczej obserwowano wyższe stężenie insuliny na czczo w porównaniu z grupą kontrolną. Co istotne, korelacja pomiędzy stężeniem insuliny na czczo a stężeniem kortyzolu w teście z 1 mg deksametazonu była bliska osiągnięcia istotności statystycznej ($r = 0,254$; $p = 0,08$). Prawdopodobnie z uwagi na niewystarczającą liczebność badanych grup nie wykazano wyższej wartości HOMA-IR w grupie NFAI w porównaniu z grupą kontrolną. Nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania otyłości brzusznej w analizowanych grupach. Jednak pomimo dobrania grup pod

względem BMI, obwód talii w grupie NFAI był istotnie większy niż w grupie kontrolnej. Nie wykazano różnic w częstości występowania dyslipidemii. W przedstawionej pracy nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zespołu metabolicznego pomiędzy grupami. U 7 pacjentów z NFAI zespół metaboliczny rozpoznano na podstawie obecności otyłości brzusznej, HT i nieprawidłowej glikemii na czczo. Ponadto u jednej osoby stwierdzono niski poziom HDL-C. W grupie badawczej stwierdzono większą wartość CIMT, a także znamienne statystyczne dodatnie korelacje między CIMT a wiekiem, obwodem talii i ciśnieniem rozkurczowym. Znamienną statystycznie dodatnią korelację wykazano między CIMT a stężeniem kortyzolu w surowicy po hamowaniu 1 mg deksametazonu.

Podsumowanie

NFAI związane są z częstszym występowaniem zaburzeń metabolicznych i wczesnych zmian naczyniowych w postaci podwyższonej wartości CIMT. Z przeprowadzonego badania wynika, że NFAI z prawidłowym hamowaniem kortyzolu w teście z 1 mg deksametazonu mogą powodować niekorzystne konsekwencje zarówno metaboliczne, jak i naczyniowe. Dokładna ocena pacjentów z NFAI pod kątem obecności zaburzeń metabolicznych i powikłań naczyniowych pozwoli wyodrębnić osoby, u których wskazane jest wdrożenie prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego.

6.3 Publikacja 3.

Druga praca oryginalna pt. ***Could a nonfunctional adrenal incidentaloma be a risk factor for increased carotid intima-media thickness and 10-year cardiovascular mortality based on the SCORE algorithm? A Study from a Single Center in Poland*** opublikowana w czasopiśmie *Endokrynologia Polska* skupia się na ocenie związku pomiędzy NFAI, wartością CIMT i ryzykiem sercowo-naczyniowym w oparciu o modele predykcyjne SCORE dla Europy.

Wprowadzenie

Ważnym aspektem rozpoznania AI jest ich związek ze zwiększoną częstością występowania czynników ryzyka CVD. Wśród pacjentów z AI częściej występuje otyłość, HT, cukrzyca, zaburzenia metabolizmu węglowodanów i hiperlipidemia [7-9,42-44]. Zauważono, że zwiększona częstość występowania wymienionych u osób na AI wynikać może z hiperkortyzolemii, także jej postaci subklinicznej [45,46]. Ponieważ choroby układu krążenia są tak powszechne w populacji ogólnej i stanowią główną przyczynę zgonów w krajach rozwiniętych, szczególne zainteresowanie budzą badania oceniające CVR u pacjentów z AI. Wytyczne ESC zalecają stosowanie SCORE w celu oszacowania 10-letniego ryzyka CVD. W wytycznych podkreśla się za kluczową umiejętność oceny CVR z odpowiednią dokładnością [17,18]. Biorąc pod uwagę rosnącą liczbę osób z AI, istotna

wydaje się w tej grupie pacjentów ocena CVR celem wdrożenia odpowiednich, wczesnych modeli terapeutycznych.

Wyniki

W grupie badawczej wykazano istotnie większy obwód talii, wyższe ciśnienie skurczowe oraz rozkurczowe, wyższe stężenie sodu, insuliny na czczo i glukozy w 2 godz. OGTT, wyższy eGFR, większą wartość CIMT oraz wyższe CVR obliczone według wskaźnika SCORE. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w SCORE2 pomiędzy grupami ze względu na wyższą wartość CVR w grupie kontrolnej. W grupie badawczej SCORE wyniosło 7.1 ± 6.7, SCORE2 7.3 ± 5.95 umieszczając osoby z NFAI w grupie wysokiego CVR. Ze względu na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie wieku, płci, nikotynizmu, stężeniu lipidów, wydaje się, że różnica w SCORE wynikała głównie z wartości skurczowego ciśnienia krwi. W grupie badawczej częściej występowało HT oraz IGT. Stwierdzono znamienne statystyczne dodatnie korelacje między CIMT a wiekiem, obwodem talii, wartością ciśnienia rozkurczowego oraz CVR obliczonego za pomocą wskaźnika SCORE. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy CIMT a skurczowym ciśnieniem krwi, stężeniem glukozy we krwi na czczo i w 2 godz. OGTT, stężeniem lipidów lub paleniem tytoniu. Znamienną statystycznie dodatnią korelację wykazano między CIMT a stężeniem kortyzolu w surowicy po hamowaniu 1 mg deksametazonu, natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic w grubości CIMT pomiędzy grupami pod względem płci.

Podsumowanie

NFAI są związane ze zwiększoną wartością CIMT i CVR ocenionym za pomocą algorytmu SCORE. U bezobjawowych pacjentów z NFAI można zaobserwować wczesne etapy przebudowy układu sercowo-naczyniowego. Na podstawie wyników uzyskanych w naszym badaniu można stwierdzić, że standard opieki nad pacjentem z AI powinien uwzględniać ocenę zarówno aktywności hormonalnej, jak i obecności subklinicznej postaci CVD. Ocena zmian morfologicznych i czynnościowych w układzie sercowo-naczyniowym mogłaby ułatwić wyodrębnienie pacjentów z wysokim CVR. Pomiar CIMT mógłby pełnić funkcję wstępnego wskaźnika ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego, umożliwiając wdrożenie określonej terapii w wybranej grupie pacjentów.

7. Wnioski

1. Nieczynne hormonalnie gruczolaki nadnerczy mają istotny wpływ na występowanie zaburzeń metabolicznych pod postacią otyłości brzusznej, nadciśnienia tętniczego i nieprawidłowej tolerancji glukozy.
2. Wśród pacjentów z nieczynnymi hormonalnie gruczolakami nadnerczy obserwujemy wczesne stadia remodelingu w układzie naczyniowym pod postacią zwiększenia grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej wspólnej.
3. U pacjentów z nieczynnymi hormonalnie gruczolakami stwierdza się wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe obliczone według algorytmu SCORE.
4. Nieczynne hormonalnie gruczolaki nadnerczy mogą stanowić niezależny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.
5. Nowatorskie wyniki badań przedstawionych w omówionych pracach wykazały, że pozornie nieczynne hormonalnie gruczolaki nadnerczy stanowią istotny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. Temat ten wymaga dalszych wieloośrodkowych badań, co pozwoli na ustalenie działań prewencyjnych i terapeutycznych w tej grupie osób.

PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

medicina

MDPI

Review

Markers of Subclinical Cardiovascular Disease in Patients with Adrenal Incidentaloma

Magdalena Szychlińska *, Angelika Baranowska-Jurkun, Wojciech Matuszewski, Katarzyna Wołos-Kłosowicz and Elżbieta Bandurska-Stankiewicz

Clinic of Endocrinology, Diabetology and Internal Medicine, School of Medicine, Collegium Medicum, University of Warmia and Mazury in Olsztyn, 10-900 Olsztyn, Poland; angelika_b1990@o2.pl (A.B.-J.); wmatuszewski82@wp.pl (W.M.); kat.wolos@gmail.com (K.W.-K.); bandurska.endo@gmail.com (E.B.-S.)
* Correspondence: szychlinskam@gmail.com

Received: 26 December 2019; Accepted: 5 February 2020; Published: 10 February 2020

check for updates

Abstract: Due to the growing availability of imaging examinations the percentage of patients with incidentally diagnosed adrenal tumors has increased. The vast majority of these lesions are benign, non-functioning adenomas, although according to various estimates even up to 30%–50% of patients with adrenal incidentaloma may present biochemical hypercortisolemia, without typical clinical features of Cushing's syndrome. Adrenal adenomas secreting small amounts of glucocorticoids may cause morphological and functional changes in the myocardium and blood vessels. Early stages of cardiovascular remodeling may be observed among asymptomatic patients with adrenal adenoma. Vascular changes precede the development of cardiovascular diseases and can increase morbidity and mortality in patients with adrenal incidentaloma. This risk may result not only from the traditional risk factors. Seemingly hormonally inactive adrenal tumors can indeed produce small amounts of glucocorticoids that have metabolic implications. Therefore, evaluation of patients with incidental adrenal findings presenting with subclinical cardiovascular disease seems of particular importance.

Keywords: adrenal incidentalomas; hypercortisolism; cardiovascular risk markers

1. Introduction

Adrenal incidentaloma (AI) is an abnormal tissue mass in the adrenal gland with diameter ≥1 cm, found during imaging examinations performed for non-endocrine reasons. AI is a significant problem in everyday clinical practice. According to various estimates its incidence ranges from 3% to 10% and increases with age. In AI patients 50%–60% adenomas are right, 30%–40% left, and 10%–15% are bilaterally localized [1–4].

The vast majority of these lesions are benign, hormonally inactive adenomas. Nevertheless, pheochromocytoma, aldosteronism, or overt cortisol excess due to hyperfunction may be observed in patients with AI. Cortisol excess is the most frequent endocrine dysfunction among patients with AI with a prevalence ranging from 5% to 30%, primary aldosteronism has a median prevalence of 2% (range 1.1%–10%) [3–8]. Pheochromocytoma is discovered in approximately 5% of patients with AI [9]. Mansmann et al. found 41% of AI to be adenomas, 19% metastases, 10% adrenal cortical carcinoma (ACC), 9% myelolipomas, and 8% pheochromocytomas, with other benign lesions, such as adrenal cysts, ganglioneuromas, hematomas, and infectious or infiltrative lesions representing rare pathologies [10]. ACC is rare finding and can be functional or nonfunctional with regard to hormone synthesis and clinical features. Risk of ACC increases with the diameter of a tumor. ACC represent 2% of all tumors ≤4 cm in diameter and 25% of the tumors >6 cm [11,12].

The pathogenesis of AI is still unknown. Some observations showed that AI is more frequent in older patients. That led to the notion that these tumors may be a manifestation of the ageing

adrenal and could represent focal hyperplasia in response to ischemic injury [13]. There are hypotheses that insulin through the mitogenic action on adrenal cortex could contribute to the development of these tumors [14,15]. Additionally, alterations in the glucocorticoid feedback sensitivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis may lead to subtle but chronic trophic stimulation of the adrenals by repeatedly inappropriately higher adrenocorticotropic hormone (ACTH) levels, particularly in response to stress, favoring nodular adrenal hyperplasia [16]. Germline or somatic genetic alterations are identified only in subgroups of sporadic tumors that are mainly functioning [17–19].

The presence of an AI has been associated with an increased incidence of several cardiovascular factors. Patients with AI can show a high prevalence of obesity, hypertension, diabetes mellitus, glucose intolerance, and dyslipidemia [2,20]. Cortisol potentiates cardiac angiotensin II and noradrenaline responsiveness and also stimulates the local renin-angiotensin system. High cortisol levels lead to endothelial damage, activation of inflammation, increased oxidative stress, and fibroproliferation, leading to functional and structural change in the heart and blood vessels [21,22].

2. Objective

The aim of the study is to discuss the selected cardiovascular risk (CVR) indicators in patients with AI.

3. Hormonal Evaluation

Current classification of AI based on cortisol secretion includes Cushing's syndrome (CS), autonomous cortisol secretion (ACS), possible autonomous cortisol secretion (pACS), and non-functional adrenal incidentaloma (NFAI) [6,7]. ACS, previously known as subclinical Cushing's syndrome (SCS) or subclinical hypercortisolism (SH), is a condition of biochemical hypercortisolism in the absence of clinical symptoms of CS (Table 1) [23,24]. This definition was modified in 2016 by European Society of Endocrinology in order to distinguish CS and ACS as distinct conditions that significantly differ in morbidity and mortality rates. The risk of progression of ACS to overt CS is very low [11,25–28].

Table 1. Clinical presentations of Cushing's syndrome.

1.	Low effort tolerance, weakness.
2.	Abdominal obesity with fat deposits around the face (rounded face, "moon-shaped face"), in the midsection—especially on the back of the neck ("buffalo hump") and abdomen, supraclavicular fat pads.
3.	Skin thinning, dilatation of blood vessels on the face, plethora, wide, purple stretch marks on the abdomen, thighs, hips, breasts, armpits and elbow pits, acne, hirsutism, oily skin, easy bruising, petechiae, edema.
4.	Proximal muscle weakness.
5.	Metabolic disorders: osteoporosis, pathological fractures, glucose and lipid alterations, nephrolithiasis, fatty liver disease.
6.	Electrolyte disorders: hypokalemia, hypophosphatemia.
7.	Hypertension, heart failure, venous thrombosis.
8.	Gastric and duodenal ulcer.
9.	Menstrual disorders, decreased libido, impotence.
10.	Immunodeficiency: opportunistic infections, mycoses, severe infections.
11.	Psychiatric disorders: depression, euphoria, sleep disturbances, emotional lability, psychosis.

The recommended diagnostic test for hypercortisolism is 1 mg overnight dexamethasone suppression test: serum cortisol <1.8 μg/dL (50 nmol/L) excludes hypercortisolism, 1.9–5 μg/dL (51–138 nmol/L) suggests pACS, and >5 μg/dL (138 nmol/L) with the absence of CS symptoms suggests

ACS [6,7]. Diagnosis of ACS is highly challenging in view of the ambiguous diagnostic criteria and the accompanying metabolic disorders that are difficult to detect. The criterion of the absence of symptoms and signs is highly controversial because it relies entirely on the clinical evaluation and personal experience of single physicians.

It is suggested that cortisol secretion is a continuum between normal serum cortisol concentration and overt hypercortisolism and shows significant variability in one patient [11,29]. Thus, the use of stiff criteria causes unavoidable diagnostic errors. In addition, the reliability of other markers used in the diagnosis of ACS, such as morning ACTH levels or 24-h urinary free cortisol is low [11,30–32]. Certain diseases or medications can affect the results of dexamethasone suppression tests and may hinder diagnosis of hypercortisolism [33,34].

In 1%–29% of AI patients ACS can be observed, which probably correlates with increased risk of metabolic disorders and cardiovascular disease (CVD) in this group of patients [6,7,35]. Some studies indicate that even 30%–50% of patients with AI may present with biochemical hypercortisolism with no typical clinical features of CS [36].

ACS is associated with increased CVR and several metabolic disorders and may cause structural and functional abnormalities in myocardium and arterial wall architecture [37–45]. These patients have higher incidence of arterial hypertension, glucose metabolism impairment ranging from insulin resistance to diabetes mellitus, lipid metabolism alterations, hyperuricemia, overweight, and obesity [23,46,47]. Latest publications demonstrate higher CVR also in patients with NFAI [48,49]. It suggests that NFAI may secrete small amounts of glucocorticosteroids, which has metabolic consequences.

4. Intima-Media Thickness of the Carotid Artery

Carotid intima-media thickness (CIMT) measured with ultrasonography is a marker of the advancement of generalized atherosclerosis, including coronary artery disease [50]. CIMT is a valuable indicator of a cardiovascular event risk. CIMT progression of 0.1 mm correlates with 10%–15% increase of myocardial infarction risk and 13%–18% increase of stroke risk [51,52] and is directly associated with increased arterial stiffness [53].

In 2002 the study of Taumanova L. et al. that included 28 patients with SCS showed increased CIMT value compared to the control group. In 11 (39.3%) patients with no clinical symptoms of CVD, atherosclerosis in various stages was found. Up to 87.5% of patients with SCS had multiple CVR factors, and 64% had cardiovascular impairment [54].

Recent works have again tried to determine CVR in AI patients by assessing morphological and mechanical function of endothelium.

Androulakis I. et al. examining 60 normotensive euglycemic AI patients, have demonstrated significantly higher CIMT values in cortisol secreting AI compared to NFAI and controls. NFAI patients had higher CIMT values compared to the control group. Positive predictive value of 1 mg overnight dexamethasone suppression test was demonstrated in CVR estimating (sensitivity was 79.2%, specificity was 88%) [55]. Tuna M. et al. in a group of 28 patients with NFAI and Imga et al. among 51 patients with NFAI confirmed higher IMT values compared to the control group [56,57]. Evran M. et al. have also observed higher CIMT value in 81 patients with AI compared to the control [58]. A similar conclusion was formed by Cansu G.B. et al. based on the studies conducted in 35 NFAI patients with no traditional CVD risk factors. Higher CIMT values were also showed in comparison to the control group [59]. Emral R. et al. who examined 83 patients with AI have confirmed increased CIMT in patients with NFAI. CIMT showed a positive correlation with age, homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA), fasting glucose, fasting insulin, total cholesterol, and fibrinogen. Fasting glucose and insulin and HOMA were significantly higher in NFAI patients than in the control group. The incidence of metabolic syndrome in the NFAI group was higher than in controls [60].

5. Arterial Stiffness Index

Stiffness, elasticity, and distensibility of large and medium arteries are major parameters used to assess arteries condition. Increased arterial stiffness is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality and is an independent early risk factor for coronary artery disease and stroke in the general population [61]. Pulse wave analysis allows recording of arterial elasticity by measuring pulse wave velocity (PWV) or augmentation index (AIx) of peripheral or central arteries [62].

Cansu GB. et al. demonstrated higher PWV and peripheral and central AIx in patients with NFAI compared to the control group. PWV showed a positive correlation with total cholesterol, triglyceride, and insulin levels [59]. Similar conclusions were drawn by Akkan T. et al. who observed higher PWV and AIx adjusted for heart rate in NFAI patients. Authors have observed a negative correlation between PWV and 24-h urinary free cortisol levels [63]. In the study of Sbardella E. et al. significantly higher PWV in pACS patients was confirmed [64].

6. Assessment of Endothelial Function

An established method for assessing endothelial function is flow-mediated vasodilation (FMD) that measures arterial dilation in response to a transient period of ischemia. The decrease in FMD correlates with endothelial dysfunction and is associated with adverse future cardiovascular events [65,66].

In the previously mentioned study conducted by Androulakis I. et al. in 2014, lower FMD in cortisol-producing AI as compared to NFAI and controls was demonstrated. NFAI patients had lower FMD compared to the control group [55].

7. Echocardiography

Left ventricular hypertrophy (LVH) is an altered proportion of myocardial fibers, vessels, and intercellular substance. In addition to cardiac muscle hypertrophy, collagen type I fibers accumulation within myocardium increases muscle stiffness [67]. Left ventricular diastolic dysfunction usually precedes myocardial hypertrophy, thus being an early indicator of micro- and macrocirculatory disorders. Coronary artery disease may also play a role in the pathogenesis of LVH. Normal muscle tissue compensates for the ischemic tissue work [68]. The presence of LVH is associated with 2- to 3-fold increase of stroke, 2- to 3-fold increase of coronary heart disease, and 3-fold increase of peripheral artery disease [69]. It was demonstrated in numerous epidemiological studies that LVH is an independent risk factor for CVD morbidity and mortality [70,71].

Multiple publications assessing the amount and distribution of epicardial fat thickness (EFT) suggest its possible use as a CVD risk marker. EFT is being considered as the new risk factor for metabolic syndrome and CVD [72]. EFT positively correlates with components of metabolic syndrome and is increased in obesity, type 2 diabetes, or polycystic ovary syndrome [73]. It seems that EFT does not only reflect other risk factors, but through secretion of proinflammatory cytokines, vasoactive substances, adipokines, and growth factors may have an independent effect on cardiac muscle, coronary arteries, and formation of atherosclerotic plaque [74]. In addition, the higher the EFT volume, the smaller the coronary artery diameter and atherosclerotic plaque becomes less calcified and more unstable. This directly increases the risk of acute coronary syndrome [75,76]. A 1-SD increment in EFT is associated with a 33% greater risk of developing incident coronary heart disease [77]. Furthermore, correlation between EFT and increased left ventricular mass was established [56,78].

Echocardiography is the most important non-invasive method used for assessing cardiac morphology. Due to the presence of early morphological and functional changes in the myocardium in AI patients, it seems reasonable to perform this examination in this group.

Ermetici F. et al. in a group of 21 NFAI patients observed higher end-diastolic diameter (EDD), diastolic interventricular septum thickness IVSd, left ventricular mass index (LVMI), and lower mitral peak flow velocity in early diastole to peak flow velocity in late diastole ratio (E/A ratio) compared to the control group. Changes in echocardiography were greater in hypertensive AI patients than in the normotensive AI group.

The study did not reveal a correlation between echocardiographic parameters and hormonal activity of tumors [79]. In the study of Iacobellis G. et al. in a group of 46 AI patients, greater left ventricular mass (LVM) compared to controls was observed. LVM was higher in SH than in the NFAI group. No correlation between cortisol levels and LVM was found. Among NFAI and SH patients higher EFT was observed compared to the control group [80]. In the aforementioned study of Evran M. et al. in a group of 81 subjects with AI, higher heart rate, EDD, and end-systolic diameter (ESD) were observed in patients with NFAI and SCS as compared to controls. IVSd and posterior wall thickness at diastole (PWd) in NFAI and SCS patients were increased, and isovolumetric relaxation time (IVRT) was prolonged compared to the control group. Additionally, E/A ratio was <1 in up to 79% of NFAI patients, while in the control group it was only 36% of patients. No differences in the abovementioned parameters were observed between NFAI and SCS groups [58]. In the previously mentioned study conducted by Imga N.N. et al., higher values of LVM, IVSd, Pwd, IVRT, and EFT were demonstrated in comparison with the control group. In NFAI patients with no CVD left and right ventricular diastolic dysfunction and LVH were found. Importantly, this study showed a positive correlation between EFT and LVM, as well as between EFT and CIMT [55,81].

Sbardella E. et al. performed measurements of LVMI normalized to age and body surface area (LVMI/BSA) and to age, body surface area (BSA), glycated haemoglobin (HbA1c), LDL-cholesterol, and systolic blood pressure (LVMI/b2.7) in a group of 71 patients with AI. Morphological measurements showed significantly higher LVMI/BSA and LVMI/b2.7 in pACS than in the NFA group. Incidence of LVH was also higher in pACS than in the NFA group and it included both concentric and eccentric LVH. IVSd was higher in pACS than in the NFAI group. Left ventricular diastolic dysfunction estimated with the E/A ratio, was more common in patients with pACS. Decreased E/A ratio was found in NFAI patients, but it did not reach statistical significance ($p = 0.07$). In AI patients, both mean LVMI and incidence of LVH was higher in pACS than in the NFAI group [64]. Sokmen G. et al. in a group of 30 patients with NFAI also found significantly higher LVMI, IVSd, and Pwd, as compared to the control group [82].

8. Final Assessment of the Available CVD Markers in Patients with AI

Due to the widespread use of imaging examinations the proportion of patients with incidentally diagnosed adrenal tumors increases. That implies the need to establish a new diagnostic and therapeutic approach in this group. By definition, non-functional adrenal adenomas that produce small amounts of glucocorticoids may have metabolic consequences and play a role in the development of morphological and functional changes in the myocardium and blood vessels. Among asymptomatic NFAI patients, early stages of cardiovascular remodeling can be observed. Complex mechanisms of epithelial damage, inflammation, oxidative stress, and fibroproliferation lead to functional and structural changes in myocardium and blood vessels. It may increase CVR and mortality in AI patients [83]. Hormonal diagnostics of hypercortisolism, in particular ACS, is difficult, thus determining CVR in AI patients and incidence of subclinical CVD seems especially important. This may help to determine further therapeutic approaches.

In Table 2 we summarize all publications included in our review. In the investigated groups of AI patients an increased CIMT was observed, illustrating morphological changes in carotid arteries expressed by intimal hyperplasia and endothelial atherosclerosis, as well as increased PWV or AIx that are the indicators of arterial stiffness [54,55,58–60,63,64]. Endothelial dysfunction in the form of FMD was also observed [55]. The number of publications on echocardiographic measurements among AI patients is limited. The few available studies confirmed the presence of left ventricular hypertrophy features in this subject group: increased left ventricular EDD and ESD, IVSd, PWd, or LVMI [55,58,64,79–82]. Left ventricular diastolic dysfunction usually precedes myocardial hypertrophy, thus being an early indicator of micro- and macrocirculatory disorders. AI patients had impaired left ventricular relaxation demonstrated by decreased E/A ratio and prolonged IVRT [58]. One of the studies also demonstrated decreased E/A ratio in NFAI patients, but the level of statistical significance was not reached ($p = 0.07$) [82]. Additionally, among AI patients, higher EFT volume was shown, probably being a new risk factor for metabolic syndrome and cardiovascular disease [56,80,81].

Table 2. Characteristic of included studies.

Author	Study Design	Year	Country	Study Group	Number of Patients (M/F)	Inclusion Criteria	Control Group	Age (Years)	BMI(kg/m2)	Other Comorbidities		Clinical End-Points
										DM2 (%)	Hypertension (%)	
Tauchmanova et al. [23]	Cross-Sectional [a]	2000	Italy	SCS	28 (9/19)	Serum cortisol levels >3 µg/dL after 2 mg-DST	100 healthy controls matched for age, gender, and BMI	56	27	35.7	60.7	CIMT
Androulakis et al. [55]	Case-control [b]	2014	Greece	Normotensive, euglycemic AI (subgroups: CSAI, NFAI)	60 (21/39)	NFAI: serum cortisol level ≤1.09 µg/dL after a LDST; CSAI: serum cortisol levels >1.09 µg/dL after a LDDST	32 healthy controls	55.6 (CSAI) 54.6 (NFAI)	27.4 (CSAI) 26.6 (NFAI)	0	0	CIMT, FMD
Tuna et al. [57]	Cross-sectional	2014	Turkey	NFAI	28	Serum cortisol levels ≤1.8 µg/dL after a 1 mg-DST; if plasma cortisol suppression was inadequate, LDST was performed.	41 healthy controls	46.7	30	-	39.3	CIMT
Imga et al. [56]	Cross-sectional	2016	Turkey	NFAI	51 (15/36)	Serum cortisol levels ≤1.8 µg/dL after a 1 mg-DST; if plasma cortisol suppression was inadequate, LDST was performed.	35 healthy controls matched for age, gender, and BMI	52	30.32	5		CIMT, echocardiogr-aphy
Evran et al. [58]	Cross-sectional	2016	Turkey	AI-subgroups pACS, NFAI; patients without DM2, HT, coronary artery disease and dyslipidemia,	81	NFAI: serum cortisol levels ≤1.8 µg/dL after 1mg DST. SCS: serum cortisol levels >1.8 ug/dL and ACTH ≤10 ug/dL after LDST	33 healthy controls matched for age, gender, body mass index	49 (SCS) 52 (NFAI)	31.8 (SCS) 28.7 (NFAI)	0	0	CIMT, echocardiogr-aphy
Cansu et al. [59]	Case-control	2017	Turkey	NFAI without traditional CVD risk factors	35 (24/11)	Serum cortisol levels ≤1.8 µg/dL after 1mg-DST	35 healthy controls	52	-	-	-	CIMT, PWV, AIx
Akkan et al. [63]	Cross-sectional	2017	Turkey	NFAI without traditional cardiovascular risk factors	35 (15/20)	Serum cortisol levels ≤1.8 µg/dL after 1mg-DST	35 healthy controls	51	29.3	-	-	AIx, PWV
Emral et al. [60]	Case-control	2019	Turkey	AI	83	-	56 controls, matched for age, gender, BMI, waist circumference, systolic and diastolic BP, smoking, concomitant disease, and medications	-	-	-	-	CIMT
Sbardella et al. [64]	Cross-sectional	2018	Italy	pACS	71 (47/24)	pACS: cortisol levels 1.9–5 µg/dL after 1 mg-DST; confirmed with 2 mg-DST; NFAI: cortisol levels ≤1.8 µg/dL after 1 mg-DST	NFAI	67	26.3	12.7	63.4	PWV, echocardiogr-aphy

Table 2. *Cont.*

Author	Study Design	Year	Country	Study Group	Number of Patients (M/F)	Inclusion Criteria	Control Group	Age (Years)	BMI(kg/m2)	Other Comorbidities		Clinical End-Points
										DM2 (%)	Hypertension (%)	
Ermetici et al. [79]	Case-control	2008	Italy	NFAI without clinical or subclinical hypercortisolism	21	Cortisol levels ≤1.8 µg/dL after 1mg-DST	Controls 18 normotensive obese subjects matched for gender and body mass index (BMI) and 20 normotensive lean subjects	-	-	-	-	Echocardiogr-aphy
Iacobellis et al. [80]	Cross-sectional	2013	Italy	AI (subgroups: NFAI, ACS)	46	SCS: UFC level >70 ug/24 h; serum cortisol levels after 1 mg-DST >5 µg/dL; morning ACTH levels <10 pg/ml	30 healthy controls	62.6	28.8	-	-	Echocardiogr-aphy
Imga et al. [81]	Case-control	2017	Turkey	NFAI	70 (21/49)	Serum cortisol levels ≤1.8 µg/dL after 1mg-DST	51 healthy controls matched for age, gender, BMI	52.4	30.1	0	-	Echocardiogr-aphy
Sokmen et al. [82]	Cross-sectional	2018	Turkey	NFAI	30	Serum cortisol level ≤1.8 µg/dL after 1mg-DST	46 properly matched control subjects	51.8	34.3	3	5	Echocardiogr-aphy

ACTH—adrenocorticotropic hormone; ACS—autonomous cortisol secretion; AI—adrenal incidentaloma; AIx—augmentation index; BMI—body mass index; BP—blood pressure; CIMT—carotid intima-media thickness; CSAI—cortisol secreting adrenal incidentaloma; DM2—diabetes mellitus type 2; DST—dexamethason suppression test; FMD—flow-mediated vasodilation; HT—hypertension; LDST—long dexamethason suppression test (0.5 mg every 6 h for 2 days); NFAI—non-functional adrenal incidentaloma; pACS—possible autonomous cortisol secretion; PWV—pulse wave velocity; SCS—subclinical Cushing's syndrome; UFC—urinary free cortisol. [a] cross-sectional study—a type of observational study design. The investigator measures the outcome and the exposures in the study participants at a specific point in time. [b] case control study—a type of observational study design that looks back retrospectively to find the relative risk between a risk factor and an outcome.

It must be highlighted that our review has a few limitations. First, summarized studies were conducted in small groups, without randomization, many without properly matched controls. Second, groups with heterogeneous inclusion criteria were compared. The vast majority of publications referred to patients with metabolic syndrome components: insulin resistance, glucose or lipid metabolism impairment, hypertension, abdominal obesity. Recent studies have also included NFAI patients without traditional CVD risk factors.

It was suggested that increased CVR in AI patients may not only result from traditional risk factors. Some studies propose that abnormal dexamethasone suppression test may be an independent CVR factor [40,42,64]. Studies conducted so far indicate that both ACS and NFAI patients have an increased cardiovascular risk [39–45]. This conclusion should imply an adequate therapeutic approach. There is no conclusive data on the superiority of adrenalectomy over a non-operative approach. Surgical treatment is limited to adrenal tumors with clinically significant hormone excess, and lesions suspicious of malignancy [5–7]. There are, however, few reports on the possible improvement of classic CVR factors after adrenalectomy in NFAI patients. In this group after surgery weight loss, reduction of blood pressure, lipid and fasting glucose levels were observed [84–88]. Certainly, further research is needed to verify the effect of adrenalectomy on improving CVR factors in AI.

9. Conclusions

1. Due to the widespread use of imaging examinations the proportion of patients with incidentally diagnosed adrenal tumors increases. It implies the need to establish a new diagnostic and therapeutic approach in this group.
2. Recent studies show that AI that produce small amounts of glucocorticoids may have metabolic consequences and play a role in the development of morphological and functional changes in the myocardium and blood vessels.
3. Functional and structural changes of cardiac muscle tissue and blood vessels may increase CVR and mortality in patients with AI.
4. Diagnosis of AI should not only include hormonal activity but also the assessment of cardiovascular complications risk with the use of available markers.
5. Further research is warranted to uncover benefits and drawbacks of adrenalectomy and its effect on CVR reduction in patients with AI.

Author Contributions: Conceptualization, M.S. and E.B.-S.; Methodology, E.B.-S.; Formal analysis, W.M. and E.B.-S.; Investigation, M.S., K.W.-K.; Resources, M.S., A.B.-J.; Data curation, M.S.; Writing—original draft preparation, M.S.; Writing—review and editing, M.S.; Visualization, M.S.; Supervision, E.B.-S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial, or non-profit sector.

Acknowledgments: The authors thank the reviewers for thoughtful and thorough review.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Abbreviations

AI	adrenal incidentaloma;
AIx	augmentation index;
ACC	adrenal cortical carcinoma;
ACS	autonomous cortisol secretion;
AI	adrenal incidentaloma;
BSA	body surface area;
CIMT	carotid intima-media thickness;
CS	Cushing's syndrome;
CVD	cardiovascular disease;
CVR	cardiovascular risk;

E/A ratio	mitral peak flow velocity in early diastole to peak flow velocity in late diastole ratio;
EDD	end-diastolic diameter;
EFT	epicardial fat thickness;
ESD	end-systolic diameter;
FMD	flow-mediated vasodilation;
HbA1c	glycated haemoglobin;
HOMA	homeostatic model assessment of insulin resistance;
IVRT	isovolumetric relaxation time;
IVSd	diastolic interventricular septum thickness;
LVH	left ventricular hypertrophy;
LVM	left ventricular mass;
LVMI	left ventricular mass index;
LVMI/BSA	left ventricular mass index normalized to age and body surface area;
LVMI/b2.7	left ventricular mass index normalized to age;
BSA	glycated haemoglobin;
LDL	cholesterol and systolic blood pressure;
NFAI	non-functional adrenal incidentaloma;
pACS	possible autonomous cortisol secretion;
PWd	posterior wall thickness at diastole;
PWV	pulse wave velocity;
SCS	subclinical Cushing's syndrome;
SH	subclinical hypercortisolism;

References

1. NIH state–of–the–science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *NIH Consens State Sci. Statements* **2002**, *19*, 1–25.
2. Terzolo, M.; Pia, A.; Alì, A.; Osella, G.; Reimondo, G.; Bovio, S.; Daffara, F.; Procopio, M.; Paccotti, P.; Borretta, G.; et al. Adrenal incidentaloma: A new cause of the metabolic syndrome? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2002**, *87*, 998–1003. [CrossRef]
3. Song, J.H.; Chaudhry, F.S.; Mayo-Smith, W.W. The incidental adrenal mass on CT: Prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. *AJR Am. J. Roentgenol.* **2008**, *190*, 1163–1168. [CrossRef]
4. Bovio, S.; Cataldi, A.; Reimondo, G.; Sperone, P.; Novello, S.; Berruti, A.; Borasio, P.; Fava, C.; Dogliotti, L.; Scagliotti, G.V.; et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J. Endocrinol. Invest.* **2006**, *29*, 298–302. [CrossRef] [PubMed]
5. Terzolo, M.; Stigliano, A.; Chiodini, I.; Loli, P.; Furlani, L.; Arnaldi, G.; Reimondo, G.; Pia, A.; Toscano, V.; Zini, M.; et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur. J. Endocrinol.* **2011**, *164*, 851–870. [CrossRef]
6. Fassnacht, M.; Arlt, W.; Bancos, I.; Dralle, H.; Newell-Price, J.; Sahdev, A.; Tabarin, A.; Terzolo, M.; Tsagarakis, S.; Dekkers, O.M. 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.* **2016**, *175*, G1–G34. [CrossRef] [PubMed]
7. Bednarczuk, T.; Bolanowski, M.; Sworczak, K.; Górnicka, B.; Cieszanowski, A.; Otto, M.; Ambroziak, U.; Pachucki, J.; Kubicka, E.; Babińska, A.; et al. Przypadkowo wykryty guz nadnercza (incydentaloma) u dorosłych—Zasady postępowania rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne. *Endokrynol. Pol.* **2016**, *67*, 234–258. [CrossRef]
8. Funder, J.W.; Carey, R.M.; Mantero, F.; Murad, M.H.; Reincke, M.; Shibata, H.; Stowasser, M.; Young, W.F. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2016**, *101*, 1889–1916. [CrossRef]
9. Lenders, J.W.; Duh, Q.Y.; Eisenhofer, G.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Grebe, S.; Murad, M.; Naruse, M.; Pacak, K.; Young, W. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2014**, *99*, 1915–1942. [CrossRef]

10. Mansmann, G.; Lau, J.; Balk, E.; Rothberg, M.; Miyachi, Y.; Bornstein, S.R. The Clinically Inapparent Adrenal Mass: Update in Diagnosis and Management. *Endocr. Rev.* **2004**, *25*, 309–340. [CrossRef]
11. Grumbach, M.M.; Biller, B.M.K.; Braunstein, G.D.; Campbell, K.K.; Aidan Carney, J.; Godley, P.A.; Harris, E.L.; Lee, J.K.T.; Oertel, Y.C.; Posner, M.C.; et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann. Intern. Med.* **2003**, *138*, 424–429. [CrossRef] [PubMed]
12. Fassnacht, M.; Libé, R.; Kroiss, M.; Allolio, B. Adrenocortical carcinoma: A clinician's update. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2011**, *7*, 323–335. [CrossRef]
13. Dobbie, J.W. Adrenocortical nodular hyperplasia: The ageing adrenal. *J. Pathol.* **1969**, *99*, 1–18. [CrossRef] [PubMed]
14. Pillion, D.J.; Arnold, P.; Yang, M.; Stockard, C.R.; Grizzle, W.E. Receptors for insulin and insulin-like growth factor-I in the human adrenal gland. Biochem. Biophys. *Res. Commun.* **1989**, *165*, 204–211.
15. Reincke, M.; Fassnacht, M.; Väth, S.; Mora, P.; Allolio, B. Adrenal incidentalomas: A manifestation of the metabolic syndrome? *Endocr. Res.* **1996**, *22*, 757–761. [CrossRef] [PubMed]
16. Vassiliadi, D.A.; Tzanela, M.; Tsatlidis, V.; Margelou, E.; Tampourlou, M.; Mazarakis, N.; Piaditis, G.; Tsagarakis, S. Abnormal responsiveness to dexamethasone-suppressed CRH test in patients with bilateral adrenal incidentalomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2015**, *100*, 3478–3485. [CrossRef]
17. Bertagna, X. Genetics of adrenal diseases in 2014: Genetics improves understanding of adrenocortical tumours. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2014**, *11*, 77–78. [CrossRef]
18. Lerario, A.M.; Moraitis, A.; Hammer, G.D. Genetics and epigenetics of adrenocortical tumors. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2014**, *386*, 67–84. [CrossRef]
19. Bonnet-Serrano, F.; Bertherat, J. Genetics of tumors of the adrenal cortex. *Endocr. Relat. Cancer* **2018**, *25*, R131–R152. [CrossRef]
20. Kiszczak-Bochyńska, E.; Oszywa, A.; Kurowska, M.; Malicka, J.; Dudzińska, M.; Tarach, J. Features of metabolic syndrome in patients with adrenal incidentalomas. *Family Med. Primary Care Rev.* **2014**, *16*, 242–244.
21. Isidori, A.M.; Graziadio, C.; Paragliola, R.M.; Cozzolino, A.; Ambrogio, A.G.; Colao, A.; Corsello, S.M.; Pivonello, R.; ABC Study Group. The hypertension of Cushing's syndrome: Controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. *J. Hypertens.* **2015**, *33*, 44–60. [CrossRef] [PubMed]
22. Yiu, K.H.; Marsan, N.A.; Delgado, V.; Biermasz, N.R.; Holman, E.R.; Smit, J.W.; Feelders, R.A.; Bax, J.J.; Pereira, A.M. Increased myocardial fibrosis and left ventricular dysfunction in Cushing's syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* **2012**, *166*, 27–34. [CrossRef] [PubMed]
23. Rossi, R.; Tauchmanova, L.; Luciano, A.; Di Martino, M.; Battista, C.; Del Viscovo, L.; Nuzzo, V.; Lombardi, G. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: Clinical and biochemical features. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2000**, *85*, 1440–1448.
24. De Leo, M.; Cozzolino, A.; Colao, A.; Pivonello, R. Subclinical Cushing's syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **2012**, *26*, 497–505. [CrossRef]
25. Nieman, L.K. Cushing's syndrome: Update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur. J. Endocrinol.* **2015**, *173*, M33–M38. [CrossRef] [PubMed]
26. Barzon, L.; Sonino, N.; Fallo, F.; Palu, G.; Boscaro, M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur. J. Endocrinol.* **2003**, *149*, 273–285. [CrossRef] [PubMed]
27. Libe, R.; Dall'Asta, C.; Barbetta, L.; Baccarelli, A.; Beck-Peccoz, P.; Ambrosi, B. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur. J. Endocrinol.* **2002**, *147*, 489–494. [CrossRef]
28. Bernini, G.P.; Moretti, A.; Oriandini, C.; Bardini, M.; Taurino, C.; Salvetti, A. Long-term morphological and hormonal follow-up in a single unit on 115 patients with adrenal incidentalomas. *Br. J. Cancer* **2005**, *92*, 1104–1109. [CrossRef]
29. Terzolo, M.; Bovio, S.; Pia, A.; Conton, P.A.; Reimondo, G.; Dall'Asta, C.; Bemporad, D.; Angeli, A.; Opocher, G.; Mannelli, M.; et al. Midnight serum cortisol as a marker of increased cardiovascular risk in patients with a clinically inapparent adrenal adenoma. *Eur. J. Endocrinol.* **2005**, *153*, 307–315. [CrossRef]
30. Nieman, L.; Biller, B.; Findling, J.W.; Newell-Price, J.; Savage, M.O.; Stewart, P.M.; Montori, V.M. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2008**, *93*, 1526–1540. [CrossRef]

31. Guignat, L.; Bertherat, J. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline: Commentary from a European perspective. *Eur. J. Endocrinol.* **2010**, *163*, 9–13. [CrossRef] [PubMed]
32. Tsagarakis, S.; Vassiliadi, D.; Thalassinos, N. Endogenous subclinical hypercortisolism: Diagnostic uncertainties and clinical implications. *J. Endocrinol. Investig.* **2006**, *29*, 471–482. [CrossRef] [PubMed]
33. Valassi, E.; Swearingen, B.; Lee, H.; Nachtigall, L.B.; Donoho, D.A.; Klibanski, A.; Biller, B.M. Concomitant medication use can confound interpretation of the combined dexamethasone-corticotropin releasing hormone test in Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2009**, *94*, 4851–4859. [CrossRef] [PubMed]
34. Bansal, V.; El Asmar, N.; Selman, W.; Arafah, B.M. Pitfalls in the diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Neurosurg. Focus.* **2015**, *38*, E4. [CrossRef]
35. Chiodini, I. Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2011**, *96*, 1223–1236. [CrossRef]
36. Debono, M.; Newell-Price, J. Subclinical hypercortisolism in adrenal incidentaloma. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* **2015**, *22*, 185–192. [CrossRef]
37. Di Dalmazi, G.; Vicennati, V.; Rinaldi, E.; Morselli-Labate, A.M.; Giampalma, E.; Mosconi, C.; Pagotto, U.; Pasquali, R. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: A large cross-sectional study. *Eur. J. Endocrinol.* **2012**, *166*, 669–677. [CrossRef]
38. Anagnostis, P.; Goulis, D.G. Cushing's Syndrome and Cardiovascular Risk. *Curr. Vasc. Pharmacol.* **2020**, *18*, 12–24. [CrossRef]
39. Tsuiki, M.; Tanabe, A.; Takagi, S.; Naruse, M.; Takano, K. Cardiovascular risks and their long-term clinical outcome in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocr. J.* **2008**, *55*, 737–745. [CrossRef]
40. Di Dalmazi, G.; Vicennati, V.; Garelli, S.; Casadio, E.; Rinaldi, E.; Giampalma, E.; Mosconi, C.; Golfieri, R.; Paccapelo, A.; Pagotto, U.; et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: A 15-year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2014**, *2*, 396–405. [CrossRef]
41. Morelli, V.; Reimondo, G.; Giordano, R.; Della Casa, S.; Policola, C.; Palmieri, S.; Salcuni, A.S.; Dolci, A.; Mendola, M.; Arosio, M.; et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: An Italian multicenter study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2014**, *99*, 827–834. [CrossRef] [PubMed]
42. Di Dalmazi, G.; Pasquali, R. Adrenal adenomas, subclinical hypercortisolism, and cardiovascular outcomes. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* **2015**, *22*, 163–168. [CrossRef] [PubMed]
43. Debono, M.; Bradburn, M.; Bull, M.; Harrison, B.; Ross, R.J.; Newell-Price, J. Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2014**, *99*, 4462–4470. [CrossRef]
44. Morelli, V.; Palmieri, S.; Lania, A.; Tresoldi, A.; Corbetta, S.; Cairoli, E.; Eller-Vainicher, C.; Arosio, M.; Copetti, M.; Grossi, E.; et al. Cardiovascular events in patients with mild autonomous cortisol secretion: Analysis with artificial neural networks. *Eur. J. Endocrinol.* **2017**, *177*, 73–83. [CrossRef] [PubMed]
45. Patrova, J.; Kjellman, M.; Wahrenberg, H.; Falhammar, H. Increased mortality in patients with adrenal incidentalomas and autonomous cortisol secretion: A 13-year retrospective study from one center. *Endocrine* **2017**, *58*, 267–275. [CrossRef] [PubMed]
46. Garrapa, G.; Pantanetti, P.; Arnaldi, G.; Mantero, F.; Faloia, E. Body composition and metabolic features in women with adrenal incidentaloma or Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2001**, *86*, 5301–5306.
47. Peppa, M.; Boutati, E.; Koliaki, C.; Papaefstathiou, N.; Garoflos, E.; Economopoulos, T.; Hadjidakis, D.; Raptis, S.A. Insulin resistance and metabolic syndrome in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas: A cause-effect relationship? *Metabolism* **2010**, *59*, 1435–1441. [CrossRef]
48. Peppa, M.; Koliaki, C.; Raptis, S. Adrenal incidentalomas and cardiometabolic morbidity: An emerging association with serious clinical implications. *J. Intern. Med.* **2010**, *268*, 555–566. [CrossRef]
49. Lopez, D.; Luque-Fernandez, M.A.; Steele, A.; Adler, G.K.; Turchin, A.; Vaidya, A. "Nonfunctional" adrenal tumors and the risk for incident diabetes and cardiovascular outcomes: A cohort study. *Ann. Intern. Med.* **2016**, *165*, 533–542. [CrossRef]
50. Iwakiri, T.; Yano, Y.; Sato, Y.; Hatakeyama, K.; Marutsuka, K.; Fujimoto, S.; Kitamura, K.; Kario, K.; Asada, Y. Usefulness of carotid intima-media thickness measurement as an indicator of generalized atherosclerosis: Findings from autopsy analysis. *Atherosclerosis* **2012**, *225*, 359–362. [CrossRef]

51. Lorenz, M.W.; Markus, H.S.; Bots, M.L.; Rosvall, M.; Sitzer, M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* **2007**, *115*, 459–467. [CrossRef] [PubMed]
52. O'Leary, D.H.; Polak, J.F.; Kronmal, R.A.; Manolio, T.A.; Burke, G.L.; Wolfson, S.K., Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N. Engl. J. Med.* **1999**, *340*, 14–22. [CrossRef] [PubMed]
53. van Popele, N.M.; Grobbee, D.E.; Bots, M.L.; Asmar, R.; Topouchian, J.; Reneman, R.S.; Hoeks, A.P.; van der Kuip, D.A.; Hofman, A.; Witteman, J.C. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: The Rotterdam Study. *Stroke* **2001**, *32*, 454–460. [CrossRef] [PubMed]
54. Tauchmanovà, L.; Rossi, R.; Biondi, B.; Pulcrano, M.; Nuzzo, V.; Palmieri, E.A.; Fazio, S.; Lombardi, G. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2002**, *87*, 4872–4878. [CrossRef] [PubMed]
55. Androulakis, I.I.; Kaltsas, G.A.; Kollias, G.E.; Markou, A.C.; Gouli, A.K.; Thomas, D.A.; Alexandraki, K.I.; Papamichael, C.M.; Hadjidakis, D.J.; Piaditis, G.P. Patients with apparently nonfunctioning adrenal incidentalomas may be at increased cardiovascular risk due to excessive cortisol secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2014**, *99*, 2754–2762. [CrossRef] [PubMed]
56. Imga, N.N.; Ucar, E.; Muslum, T.; Aycıcek Dogan, B.; Sahin, D.; Berker, D.; Guler, S. The Relationship between Increased Epicardial Fat Thickness and Left Ventricular Hypertrophy and Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Nonfunctional Adrenal Incidentaloma. *Int. J. Endocrinol. Metab.* **2016**, *14*, e37635. [CrossRef]
57. Tuna, M.; Imga, N.; Aycicek, B.; Yılmaz, F.M.; Topçuoğlu, C.; Akbaba, G.; Berker, D.; Güler, S. Non-functioning adrenal incidentalomas are associated with higher hypertension prevalence and higher risk of atherosclerosis. *J. Endocrinol. Investig.* **2014**, *37*, 765–768. [CrossRef]
58. Evran, M.; Akkuş, G.; Berk Bozdoğan, İ.; Gök, M.; Deniz, A.; Sert, M.; Tetiker, T. Carotid Intima-Media Thickness as the Cardiometabolic Risk Indicator in Patients with Nonfunctional Adrenal Mass and Metabolic Syndrome Screening. *Med. Sci. Monit.* **2016**, *22*, 991–997. [CrossRef]
59. Cansu, G.B.; Sarı, R.; Yılmaz, N.; Özdem, S.; Çubuk, M. Markers of Subclinical Cardiovascular Disease in Nonfunctional Adrenal Incidentaloma Patients without Traditional Cardiovascular Risk Factors. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* **2017**, *125*, 57–63. [CrossRef]
60. Emral, R.; Aydoğan, B.İ.; Köse, A.D.; Demir, Ö.; Çorapçıoğlu, D. Could a nonfunctional adrenal incidentaloma be a risk factor for increased carotid intima-media thickness and metabolic syndrome. *Endocrinol. Diabetes Nutr.* **2019**, *66*, 402–409. [CrossRef]
61. Mattace-Raso, F.U.; van der Cammen, T.J.; Hofman, A.; van Popele, N.M.; Bos, M.L.; Schalekamp, M.A.; Asmar, R.; Reneman, R.S.; Hoeks, A.P.; Breteler, M.M.; et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: The Rotterdam Study. *Circulation* **2006**, *113*, 657–663. [CrossRef] [PubMed]
62. Cavalcante, J.L.; Lima, J.A.; Redheuil, A.; Al-Mallah, M.H. Aortic Stiffness-Current Understanding and Future Directions. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2011**, *57*, 1511–1522. [CrossRef] [PubMed]
63. Akkan, T.; Altay, M.; Ünsal, Y.; Dağdeviren, M.; Beyan, E. Nonfunctioning adrenal incidentaloma affecting central blood pressure and arterial stiffness parameters. *Endocrine* **2017**, *58*, 513–520. [CrossRef]
64. Sbardella, E.; Minnetti, M.; D'Aluisio, D.; Rizza, L.; Di Giorgio, M.R.; Pofi, R.; Giannetta, E.; Vestri, A.; Venneri, M.; Morelli, S.; et al. Cardiovascular features of possible autonomous cortisol secretion in patients with adrenal incidentalomas. *Eur. J. Endocrinol.* **2018**, *178*, 501–511. [CrossRef]
65. Corretti, M.C.; Anderson, T.J.; Benjamin, E.J.; Celermajer, D.S.; Charbonneau, F.; Creager, M.A.; Deanfield, J.E.; Drexler, H.; Gerhard-Herman, M.D.; Herrington, D.; et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2002**, *39*, 257–265. [CrossRef]
66. Fathi, R.; Haluska, B.; Isbel, N.; Short, L.; Marwick, T.H. The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2004**, *43*, 616–623. [CrossRef]
67. Grajek, S. Przebudowa serca na poziomie narządowym. *Defin. Klasyf. Kardiol. Pol.* **2000**, *53*, 28–32.
68. Lorell, B.; Carabello, B. Left ventricular hypertrophy: Pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* **2000**, *102*, 470–479. [CrossRef] [PubMed]
69. Katholi, R.; Couri, D. Left Ventricular Hypertrophy: Major Risk Factor in Patients with Hypertension: Update and Practical Clinical Applications. *Int. J. Hypertens.* **2011**, *2011*, 495349. [CrossRef] [PubMed]

70. Lip, G.; Felmeden, D.C.; Li-Saw-Hee, F.L.; Beevers, D.G. Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive „cardiomyopathy"? *Eur. Heart J.* **2000**, *21*, 1653–1665. [CrossRef]
71. Kannel, W.; Dannenberg, A.; Levy, D. Population implications of ECG left ventricular hypertrophy. *Am. J. Cardiol.* **1991**, *19*, 1287–1294.
72. Iacobellis, G.; Ribaudo, M.; Assael, F.; Vecci, E.; Tiberti, C.; Zappaterreno, A.; Di Mario, U.; Leonetti, F. Echocardiographic Epicardial Adipose Tissue Is Related to Anthropometric and Clinical Parameters of Metabolic Syndrome: A New Indicator of Cardiovascular Risk. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2003**, *88*, 5163–5168. [CrossRef] [PubMed]
73. Iacobellis, G. Epicardial adipose tissue in endocrine and metabolic diseases. *Endocrine* **2014**, *46*, 8–15. [CrossRef] [PubMed]
74. Rosito, G.A.; Massaro, J.M.; Hoffmann, U.; Ruberg, F.; Mahabadi, A.; Vasan, R.; O'Donnell, C.; Fox, C. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: The Framingham Heart Study. *Circulation* **2008**, *11*, 605–613. [CrossRef]
75. Cheng, K.; Chu, C.; Lee, K.; Lin, T.; Hsieh, C.; Chiu, C.; Voon, W.; Sheu, S.; Lai, W. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int. J. Obes.* **2008**, *32*, 268–274. [CrossRef]
76. Alexopoulos, N.; McLean, D.; Janik, M.; Arepalli, C.; Stillman, A.; Raggi, P. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis* **2010**, *210*, 150–154. [CrossRef]
77. Ding, J.; Hsu, F.; Harris, T.; Liu, Y.; Kritchevsky, S.; Szklo, M.; Ouyang, P.; Espeland, M.; Lohman, K.; Criqui, M.; et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am. J. Clin. Nutr.* **2009**, *90*, 499–504. [CrossRef]
78. Iacobellis, G.; Ribaudo, M.; Zappaterreno, A.; Iannucci, C.V.; Leonetti, F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am. J. Cardiol.* **2004**, *94*, 1084–1087. [CrossRef]
79. Ermetici, F.; Dall'Asta, C.; Malavazos, A.E.; Coman, C.; Morricone, L.; Montericcio, V.; Ambrosi, B. Echocardiographic alterations in patients with non-functioning adrenal incidentaloma. *J. Endocrinol. Investig.* **2008**, *31*, 573. [CrossRef]
80. Iacobellis, G.; Petramala, L.; Barbaro, G.; Kargi, A.Y.; Serra, V.; Zinnamosca, L.; Colangelo, L.; Marinelli, C.; Ciardi, A.; De Toma, G.; et al. Epicardial fat thickness and left ventricular mass in subjects with adrenal incidentaloma. *Endocrine* **2013**, *44*, 532–536. [CrossRef]
81. Imga, N.; Elalmıs, O.; Tuna, M.; Dogan, B.; Gursoy, T.; Yalcına, Y.; Berker, D.; Gulera, S. Comparison of echocardiographic findings in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas. *Kaohsiung J. Med. Sci.* **2017**, *33*, 295–301. [CrossRef]
82. Sokmen, G.; Şahin, M.; Tuzun, D.; Sokmen, A.; Bolat, H.; Oguz, A.; Doganer, A.; Nacar, H.; Gul, K. Assessment of Subclinical Cardiac Alterations and Atrial Electromechanical Delay by Tissue Doppler Echocardiography in Patients with Nonfunctioning Adrenal Incidentaloma. *Arq. Bras. Cardiol.* **2018**, *111*, 656–663. [CrossRef]
83. Whitworth, J.A.; Williamson, P.M.; Mangos, G.; Kelly, J.J. Cardiovascular consequences of cortisol excess. *Vasc. Health Risk Manag.* **2005**, *1*, 291–299. [CrossRef] [PubMed]
84. Chiodini, I.; Morelli, V.; Salcuni, A.S.; Eller-Vainicher, C.; Torlontano, M.; Coletti, F.; Iorio, L.; Cuttitta, A.; Ambrosio, A.; Vicentini, L.; et al. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2010**, *95*, 2736–2745. [CrossRef] [PubMed]
85. Iacobone, M.; Citton, M.; Viel, G.; Bonadio, I.; Mondi, I.; Tropea, S.; Nitti, D.; Favia, G. Adrenalectomy may improve cardiovascular and metabolic impairment and ameliorate quality of life in patients with adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome. *Surgery* **2012**, *152*, 991–997. [CrossRef] [PubMed]
86. Mitchell, I.; Juneja, K.; Chang, A.; Holt, S.; Snyder, W.; Nwariaku, F. "Subclinical Cushing's syndrome" is not subclinical: Improvement after adrenalectomy in 9 patients. *Surgery* **2007**, *142*, 900–905. [CrossRef]
87. Bancos, I.; Alahdab, F.; Crowley, R.; Chortis, V.; Delivanis, D.A.; Erickson, D.; Natt, N.; Terzolo, M.; Arlt, W.; Young, W.F.; et al. Improvement of cardiovascular risk factors after adrenalectomy in patients with adrenal tumors and subclinical Cushing's syndrome: A systematic review and meta-Analysis. *Eur. J. Endocrinol.* **2016**, *175*, R283–R295. [CrossRef]

88. Raffaelli, M.; De Crea, C.; D'Amato, G.; Gallucci, P.; Lombardi, C.P.; Bellantone, R. Outcome of adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing syndrome. *Surgery* **2017**, *161*, 264–271. [CrossRef]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Journal of
Clinical Medicine

MDPI

Article

Do Non-Functional Adrenal Adenomas Affect Metabolic Profile and Carotid Intima-Media Thickness? A Single Centre Study from Poland

Magdalena Szychlińska [1,*], Magdalena Rzeczkowska [2], Katarzyna Gontarz-Nowak [1], Wojciech Matuszewski [1] and Elżbieta Bandurska-Stankiewicz [1]

[1] Clinic of Endocrinology, Diabetology and Internal Medicine, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Collegium Medicum, University of Warmia and Mazury, 10-561 Olsztyn, Poland; katarzyna.gontarz.92@gmail.com (K.G.-N.); wmatuszewski82@wp.pl (W.M.); bandurska.endo@gmail.com (E.B.-S.)
[2] Department of Imaging, Provincial Specialist Hospital in Olsztyn, 10-561 Olsztyn, Poland; slowinska1@o2.pl
* Correspondence: szychlinskam@gmail.com

Abstract: Background: Compared to the general population, among people with adrenal incidentalomas (AIs) the diagnosis of obesity, hypertension, impaired carbohydrate and lipid metabolism is more common. The aformentioned disorders represent typical cardiovascular remodeling risk factors. The study was designed to assess the association between NFAIs, metabolic profile and carotid intima-media thickness (CIMT) as the predictive factor of atherosclerosis. **Material:** The study included 48 patients with NFAI (16 men, 32 women, mean age 58.6 +/− 9 years) and 44 control participants (15 men, 29 women, mean age 57 +/− 7 years). Both groups were matched for age, gender and BMI. Subjects with history of myocardial infarction, stroke or diabetes mellitus (DM) were excluded. Participants underwent adrenal imaging, biochemical evaluation, and measurement of CIMT. Hormonal evaluation was conducted in AI patients. **Results:** The NFAI group had significantly higher waist circumference ($p < 0.01$), higher systolic ($p < 0.01$) and diastolic blood pressure ($p < 0.01$), fasting insulin ($p = 0.03$) and glucose in the 2 h OGTT ($p = 0.04$) as well as higher CIMT ($p < 0.01$). Hypertension ($p < 0.01$) and IGT ($p = 0.026$) were more common in this group as well. There was a positive correlation between CIMT and cortisol levels in 1 mg dexamethasone suppression test ($r = 0.33$, $p = 0.02$). **Conclusions:** Patients diagnosed with NFAIs, despite normal cortisol inhibition in the 1 mg dexamethasone test, still presented a number of metabolic abnormalities. The assessment of IMT may proove valuable in indicate the presence of early vascular remodelling in asymptomatic patients. The underlying mechanisms of these findings are still unknown, hence further studies are required.

Keywords: adrenal incidentaloma; carotid-intima media thickness; metabolic

check for updates

Citation: Szychlińska, M.; Rzeczkowska, M.; Gontarz-Nowak, K.; Matuszewski, W.; Bandurska-Stankiewicz, E. Do Non-Functional Adrenal Adenomas Affect Metabolic Profile and Carotid Intima-Media Thickness? A Single Centre Study from Poland. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 4612. https://doi.org/10.3390/jcm12144612

Academic Editor: Giuseppe Reimondo

Received: 27 June 2023
Revised: 4 July 2023
Accepted: 6 July 2023
Published: 11 July 2023

Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introduction

Adrenal incidentalomas (AIs) are common, asymptomatic lesions detected in imaging studies performed for reasons other than suspected adrenal pathology. The prevalence of AIs is estimated around 3–10% in general population. By definition, patients with AIs do not present clinical features of excess of adrenal hormones. Nearly 80% of adrenal lesions are benign, hormonally inactive adenomas (non-functional adrenal incidentalomas, NFAI). The most common endocrine disorder found in AI patients is excessive cortisol secretion, with a prevalence of 1% to 29%. The recommended diagnostic test for hypercortisolism is 1 mg overnight dexamethasone suppression test: serum cortisol <1.8 µg/dL excludes hypercortisolism, 1.9–5 µg/dL suggests possible autonomic cortisol secretion, and >5 µg/dL suggests autonomous cortisol secretion (ACS). It is suggested that cortisol secretion is a continuum between normal serum cortisol concentration and overt hypercortisolism and

shows significant variability in one patient. The median prevalence of primary hiperaldosteronism is 2.5%, while pheochromocytma is estimated around 7%. Only adrenal tumors with clinically overt hormone excess are an indication for adrenalectomy [1–6].

The presence of AI is known to be associated with higher prevalence of cardiovascular risk factors, such as obesity, hypertension, carbohydrate and lipid metabolism disorders-namely conditions closely related to insulin resistance (IR) [7–9].

The pathogenetic mechanisms responsible for the development of AIs still remain unknown. A possihle link between AIs and hyperinsulinemia and the insulin-like growth factor (IGF) system has been suggested in the literature. IR and compensatory hyperinsulinemia through activation of insulin and IGF-1 receptors may play important role in adrenal tumor growth [10]. It remains unclear whether adrenal lesions develop as a result of primary IR and compensatory hyperinsulinemia, or whether IR is merely secondary to a slightly excessive cortisol secretion caused by AIs.

Interestingly, patients with clinically silent NFAI, with normal inhibition of cortisol secretion in the low-dose dexamethasone suppression test (LDDST), more frequently present with metabolic disorders, including the development of metabolic syndrome (MS) as well as morphological and functional changes in the endothelium. Seemingly asymptomatic patients with NFAI are diagnosed with early stages of cardiovascular remodelling [11–13].

The study was designed to assess the impact of NFAIs on the metabolic profile and early stages of atherosclerosis in the carotid arteries.

2. Subjects and Methods

2.1. Ethics and Setting

This clinical study was conducted in the Clinic of Endocrinology, Diabetology and Internal Medicine at the Regional Specialist Hospital in Olsztyn between January 2020 and December 2020. From total of patients with AI hospitalized in our department patients with non-secreting AI were selected. The study was approved by the Bioethics Committee of the Warmia-Mazury Medical Chamber. Written informed consent was obtained from all recruited subjects.

2.2. Subjects

The study included 48 patients with AI. Radiological, biochemical and hormonal diagnostics were performed as part of the standard procedure for patients with AI in accordance with the guidelines of the European Endocrine Society [3–5]. In addition, patients gave written informed consent to CIMT measurement with non-invasive ultrasound method. The control group, examined between January 2020 and December 2020, consisted of 44 asymptomatic volunteers age-, gender-, *ethnicity*- and BMI-matched. Written informed consent to blood examination, abdominal ultrasonography and CIMT measurement was collected from each patient. Subjects with history of myocardial infarction, stroke or diabetes mellitus (DM) were excluded. Exclusion criteria are listed in Table 1.

2.3. Study Protocol

2.3.1. Medical Interview and Physical Examination

In both groups, an interview and a physical examination with anthropometric measurements (weight, height, waist circumference) were performed. Blood pressure (BP) was measured twice from the upper right arm after 5 min of rest in a seated position, and the mean of these two measurements was taken as the BP value. Hypertension was diagnosed on the basis of two criteria: systolic blood pressure $\geq$ 140 mmHg and diastolic blood pressure $\geq$ 90 mmHg or, in the case of treatment with antihypertensive drugs, according to the guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) [14,15].

Table 1. Exclusion criteria.

Exclusion criteria:
-age below 18 years or over 69 years
-hormonally active adrenal adenoma
-diabetes mellitus
-chronic kidney disease (stage 3a renal failure with eGFR < 60 mL/min)
-ischaemic heart disease
-cardiac insufficiency
-uncompensated hypertension
-cerebrovascular disease
-peripheral arterial disease
-acute and chronic inflammatory diseases
-malignant neoplasm
-suspected or diagnosed mental disorder
-use of medications that may affect the hypothalamic-pituitary-adrenal axis
-pregnancy

2.3.2. Biochemical Evaluation

Blood samples for baseline laboratory tests were collected from the ulnar vein in the supine position, in the morning, after 12 h of fasting. Laboratory tests included measurements of sodium, potassium, creatinine, uric acid, fasting glucose and insulin, lipid profile, 75 g glucose load test (OGTT). The insulin resistance index was calculated according to the Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance (HOMA-IR) formula from the following equation (HOMA-IR = (fasting plasma glucose concentration × fasting plasma insulin concentration)/22.5). HOMA-IR < 2.5 was taken as the normal result [16]. Non-HDL concentration was calculated using the following formula (non-HDL-C = TC - HDL-C).

Dyslipidaemia was diagnosed on the basis of LDL cholesterol level (LDL-C) > 115 mg/dL, and/or total cholesterol (TC) > 150 mg/dL, and/or HDL cholesterol (HDL-C) < 40 mg/dL (men) and 50 mg/dL (women), or the use of lipid-lowering drugs according to the ESC and ESH guidelines [15].

Diabetes, impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT) were diagnosed according to American Diabetes Association guidelines [17].

According IDF consensus, MS was diagnosed in the presence of any three of the following: waist circumference greater than 94 cm in men and greater than 80 cm in women, triglycerides of 150 mg/dL (1.7 mmol/L) or more, HDL cholesterol less than 40 mg/dL (1.0 mmol/L) in men and less than 50 mg/dL (1.3 mmol/L) in women, blood pressure of 130/85 mm Hg or higher, or fasting glucose of 100 mg/dL or higher [18].

2.3.3. Hormonal Evaluation

Normal hormonal activity of adrenal tumors in the study group was confirmed on the basis of normal diurnal cortisol rhythm (8 a.m., 10 p.m.), adrenocorticotropic hormone (ACTH) levels in the morning >5 pg/mL, cortisol levels below 1.8 ug/dL in a 1 mg, low dose dexamethasone suppression test (LDDST), normal adrenal androgen levels (dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), androstendione) After withdrawal of diuretics, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin II receptor type 1 antagonists) plasma aldosterone concentration (PAC) and plasma renin activity (PRA) were measured. Aldosterone-renin ratio (ARR) was calculated as PAC (ng/dL) divided by PRA (ng/mL/h). ARR below 30 ng/dL/mL/h excluded hyperaldosteronism. Pheochromocytoma was excluded by normal limits of urinary fractionated metanephrines or normal plasma catecholamine levels [2,4,6]. Due to no changes in the adrenal glands hormonal evaluation of the control group was not performed.

2.3.4. Abdominal Imaging Examination

AI was confirmed as a gold standard by computed tomography (CT). On CT scans, adrenal tumours in their largest dimension did not exceed 4 cm, they were regularly shaped

with well-defined margins, homogeneous density, <10 HU in unenhanced CT, ≤30 HU after contrast (Figure 1). If adenomas were not possible to be diagnosed with CT, MRI was performed [2,4,6].

In the control group the presence of an adrenal tumour was excluded by abdominal ultrasound with a Samsung SAR7-EXP-CW. This imaging method was chosen due to no ionising radiation and relatively low price. In a large sample study the sensitivity, specificity, and accuracy of ultrasound-based diagnosis were 89%, 99%, and 93.9%, respectively [19].

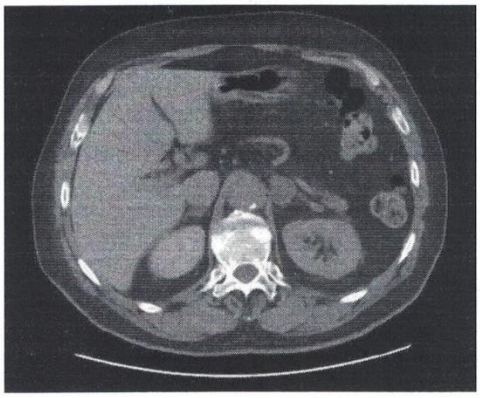


Figure 1. Non-contrast CT image showing AI.

2.3.5. Carotid-Intima Media Tickness

An experienced radiologist measured the carotid intima-media thickness (CIMT) in the supine position with the head tilted posteriorly using a Samsung SAR7-EXP-CW ultrasound scanner. In order to increase the repeatability of measurements, the examination was performed by the same specialist. Ultrasonography images were obtained of the right and the left common carotid artery of each patient at the lower 1/3 cervical region proximally and 1 cm above the carotid bulb distally in the longitudinal plane (Figure 2). CIMT values were calculated with the use of the arithmetic mean formula of the measured values [20].

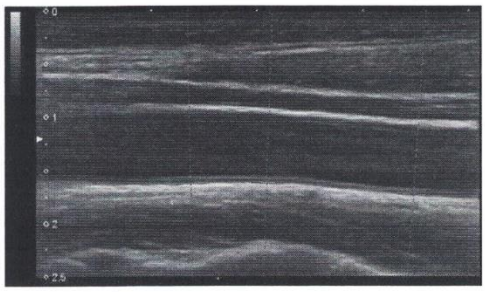


Figure 2. Intima-media thickness *ultrasound measurement* (A).

2.4. Statistical Analysis

Statistica 13.0 PL software for Windows was employed for the statistical purposes. The mean and standard deviation (mean ± SD) were calculated for all the analysed parameters.

Qualitative data were presented as indices of structure (%). The normality of distribution of the obtained results was calculated with the Shapiro-Wilk test. Student's *t*-test was used to assess the statistical significance of differences between the analysed groups. If the variables did not meet the normality criteria, the Mann-Whitney U test was performed. Chi-square test were used to determine differences for categorical variables. Spearman's rank correlation coefficient was applied to assess correlations between parameters. The significance level of all the performed statistical analyses was set at $\alpha = 0.05$.

3. Results

The study encompassed a total of 48 patients with NFAI aged 58.6 +/− 9 years, 16 men (33%), 32 women (67%). The control group consisted of 44 people aged 57 +/− 7 years, 15 men (34%), 29 women (66%). The NFAI group showed a statistically significantly higher waist circumference, as well as systolic and diastolic blood pressure (Table 2).

Table 2. Characteristics of the analysed groups. * Mann-Whitney U test.

Parameters	NFAI Group (48)	Control Group (44)	*p*-Value
Women/Men (*n*)	32/16	29/15	
Age (years)	58.6 ± 9	57 ± 7	0.34
BMI (kg/m^2)	28.7 ± 4.6	26.8 ± 4.3	0.69
Waist circumference (cm)	97.6 ± 14	89.1 ± 9.5	<0.01 *
Systolic pressure (mmHg)	131.7 ± 15.1	123.6 ± 10.8	<0.01 *
Diastolic pressure (mmHg)	82.5 ± 9.9	75.7 ± 9.2	<0.01 *
Heart rate (per minute)	77.2 ± 11	72.5 ± 8.9	0.176

BMI-Body mass index.

As shown in Table 3, the NFAI group and the control group showed no significant differences in terms of fasting glucose level, HOMA-IR index, TC, LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, TG and creatinine levels. The NFAI group showed statistically significantly higher concentrations of sodium ($p = 0.02$) and glucose in 2 h OGTT ($p = 0.04$) and higher CIMT ($p < 0.01$). In NFAI group mean CIMT value was 0.694 ± 0.158 for men and 0.619 ± 0.176 for women. In control group mean CIMT value was 0.516 ± 0.099 for men and 0.452 ± 0.117 for women. The differences in CIMT thickness by gender in both groups were not statistically significant.

As shown in Table 4, hypertension ($X^2 = 7.89$, $p < 0.01$) and IGT ($X^2 = 4.93$, $p = 0.026$) were more common in the NFAI group as compared with the control group. There was no statistically significant difference in the incidence of MS in the study group compared to the control. Such differences were also not demonstrated in the incidence of abdominal obesity or dyslideaemia (Table 5). Antihypertensive treatment received 27 people from NFAI group and 11 from control group, lipid lowering drug therapy received 18 people from NFAI group and 7 participants of controls.

In all 7 patients with NFAI, metabolic syndrome was diagnosed based on abdominal obesity, hypertension and IFG. In addition, one person had a low HDL-C level.

In the NFAI group statistically significant positive correlations between CIMT and age (r = 0.1872, $p = 0.0031$), waist circumference (r = 0.316, $p = 0.0286$), diastolic blood pressure (r = 0.3382, $p = 0.0187$) were revealed. No correlation was found between CIMT and systolic blood pressure, fasting blood glucose and glucose in 2 h OGTT, lipid levels or smoking (Table 6).

Table 3. Laboratory data and intima-media thickness. * Mann-Whitney U test.

Parameters	NFAI Group (n = 48)	Control Group (n = 44)	p-Value
Fasting blood glucose (mg/dL)	96.1 ± 12	100.4 ± 11	0.7
Blood glucose in 2 h OGTT (mg/dL)	127.7 ± 38.2	105.1 ± 27.9	0.04
Fasting insulin uU/mL	11.4 ± 4.9	8.9 ± 5.8	0.03
HOMA-IR Index	2.72 ± 1.23	2.26 ± 1.64	0.13
Total cholesterol (mg/dL)	208.7 ± 43.1	207.4 ± 31.8	0.94
LDL cholesterol (mg/dL)	139.6 ±44.8	139.68 ± 31.01	0.94 *
HDL cholesterol (mg/dL)	63.18 ± 15.12	63.61 ± 17.76	0.82 *
Non-HDL cholesterol (mg/dL)	144.8 ± 44.41	143.75 ± 29.63	0.91 *
Triglycerides (mg/dL)	101.72 ± 45.2	109.63 ± 48.7	0.62
Creatinine (mg/dL)	0.81 ± 0.14	0.85 ± 0.15	0.79
eGFR (mL/min)	82.87 ± 18.65	79.84 ± 12.86	0.015
Sodium (mmol/L)	138.54 ± 18.01	139.93 ± 1.99	0.02 *
Potassium (mmol/L)	4.29 ± 0.34	4.38 ± 0.34	0.2 *
CIMT (mm)	0.64 ± 0.17	0.47 ± 0.11	<0.01 *

CIMT-Carotid Intima-Media Thickness; eGFR-estimated glomerular filtration rate; HDL-C–high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR-Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance; LDL-C–low-density lipoprotein cholesterol; Non-HDL cholesterol-non-high-density lipoprotein cholesterol; OGTT-Oral glucose tolerance test; TC-total cholesterol.

Table 4. Prevalence of conditions that have effect on vascular remodeling.

Parameters	NFAI Group (n = 48)	Control Group (n = 44)	p-Value
Hypertension	27 (56%)	12 (27%)	<0.01
IFG	10 (20.8%)	21 (47.7%)	<0.01
IGT	13 (27%)	4 (0.9%)	0.026
Dyslipidaemia	42 (85.7%)	42 (87.5%)	0.11
Smoker	9 (19%)	9 (20.5%)	0.8
Metabolic syndrome	7 (14%)	10 (22.7%)	0.31

IFG-impaired fasting glucose; IGT-impaired glucose tolerance.

Table 5. Incidence of components of MS diagnosis (IDF 2009).

Parameters	Study Group (n = 48)	Control Group (n = 44)	p-Value
Central obesity	41 (85%)	32 (72.7%)	0.501
Hipertriglicerydemia	4 (0.08%)	5 (11.4%)	0.625
Low HDL-cholesterol	1 (0.02%)	4 (0.1%)	0.139
Hypertension	27 (56%)	12 (27%)	<0.01
IFG	10 (20.8%)	21 (47.7%)	<0.01

IFG- impaired fasting glucose; HDL cholesterol- high-density lipoprotein cholesterol.

Table 6. Correlation between clinical and biochemical parameters and CIMT in patients with NFAI.

Parameters	CIMT	
	r	*p*
Age	0.373	<0.01
BMI	0.201	0.171
Waist circumference	0.316	0.029
Systolic blood pressure	0.271	0.063
Diastolic blood pressure	0.338	0.019
Fasting glucose	0.035	0.815
Fasting insulin	0.122	0.409
HOMA	0.091	0.538
Glucose in 2 h OGTT	−0.005	0.976
Total cholesterol	0.039	0.793
LDL-C	0.022	0.88
HDL-C	0.273	0.060
Non-HDL-C	−0.839	0.575
TG	−0.051	0.733
Sodium	0.218	0.138
Potassium	0.237	0.105

CIMT-Carotid Intima-Media Thickness; HDL-C–high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR- Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance; LDL-C–low-density lipoprotein cholesterol; Non-HDL cholesterol-non-high-density lipoprotein cholesterol; OGTT-Oral glucose tolerance test; TC-total cholesterol.

Hormonal assessment of hypophysis-adrenal axis in AI group showed mean 8 a.m. cortisol 13.4 ± 3.41 µg/dL, 10 p.m. cortisol 3.6 ± 1.66 µg/dL, cortisol in LDDST 1.23 ± 0.41 ug/dL, morning ACTH 10.32 ± 7.36 pg/mL and DHEAS level 115.83 ± 92.13 µg/dl. ARR calculated as PAC (ng/dL) divided by PRA (ng/mL/h) was 8.44 ± 3.81, androstendione 1.08 ± 0.65 ng/mL, plasma free metanephrines level 0.842 +/− 0.062 nmol/L, urinary metanephrine 468.62 ± 183.6 µg/day and urinary normetanephrine 434.2 ± 163.5 µg/day.

The analysis of associations between CIMT and values of steroidogenesis hormones showed a statistically significant positive correlation between CIMT and serum cortisol levels after suppression with 1 mg dexamethasone (r = 0.33, p = 0.02). There was no correlation between CIMT and morning cortisol and ACTH levels, cortisol levels at 10 p.m., or DHEA-S levels (Table 7).

Table 7. Correlation between hormonal parameters and CIMT in patients with NFAI.

Parameters	CIMT	
	r	*p*
Cortisol 8:00 a.m.	0.1607	0.2753
Cortisol 10:00 p.m.	0.2238	0.1262
ACTH 8:00 a.m.	0.1691	0.2504
Cortisol after LDDST	0.3334	0.0205
DHEA-S	−0.1587	0.2813

ACTH-adrenocorticotropic hormone; DHEAS-dehydroepiandrosterone; LDDST-low-dose dexamethason supression test.

4. Discussion

A higher prevalence of abdominal obesity, hypertension, as well as carbohydrate and lipid metabolism disorders has been found in patients with AIs [8,21–29]. Each of these disorders contributing to metabolic syndrome is considered an independent risk factor for cardiovascular disease occurrence and cardiovascular disease- related death. Yet, when they co-occur, the total cardiovascular risk is significantly higher than when individual components appear separately [30].

Our study did not reveal significant differences in the prevalence of abdominal obesity in the analysed groups. However, despite the fact that both of the groups were matched for BMI, waist circumference in the NFAI group was significantly higher than in the control group (97.6 ± 14 vs. 89.1 ± 9.5, respectively; $p < 0.01$). Similar findings revealed also studies of other authors [8,10,31]. To date, the relationship between excessive body weight and AIs has been explained as a possible consequences of minimal hormonal secretion not detectable by current diagnostic methods. However, the observed anabolic and mitogenic effects of insulin on the adrenal cortex have led to the hypothesis suggesting a potential two-way relationship between obesity and AIs [10,32]. It should be noted that adipose tissue, especially visceral fat, is regarded as an important component of the endocrine system. It releases adipokines, and thus, it plays a significant role in the regulation of glucose and lipid metabolism, leading to disorders observed in individuals with AIs [29,33,34].

In a study by Garrapa et al. the glucose area under the curve after an OGTT was significantly larger in patients with Cushing's syndrome and NFAI as compared to the control group [21]. These alterations suggest that a subtle cortisol hypersecretion is probably present in AIs and it may be the factor promoting alterations of body composition and metabolic parameters. Reincke et al. identified IR and abdominal obesity in all the 13 assessed patients with NFAI [24]. Similar conclusions were reached by Peppa et al. in their study including 29 patients with NFAI. HOMA-IR was statistically significantly higher in the NFAI group compared to the control group (3.6 ± 1.7 vs. 2.4 ± 1.5, respectively; $p = 0.009$) [28]. It is likely that because of the insufficient number of participants in the assessed groups, our study did not demonstrate a higher HOMA-IR value in the NFAI group compared to the control group. The fasting insulin level in the NFAI group was statistically significantly higher compared to the control group (11.4 ± 4.9 vs. 8.9 ± 5.8, $p = 0.03$). Importantly, the correlation between fasting insulin levels and cortisol levels in the 1 mg dexamethasone test was close to reaching statistical significance ($r = 0.254$; $p = 0.08$).

IR and IGT are known to be among the major metabolic complications of glucocorticoid (GC) excess, which can ultimately lead to the development of type 2 DM [35,36]. GCs promote hepatic gluconeogenesis, inhibit the secretion and action of insulin, promote differentiation and proliferation of adipocytes, redistribution of fat, and decrease lipoprotein-lipase activity [9]. It has been noted that fasting glucose testing has a relatively low sensitivity when it comes to detecting abnormal carbohydrate metabolism in people with endogenous hypercortisolaemia [36]. In patients with Cushing's syndrome, abnormal carbohydrate metabolism is observed in up to 43–84% [37–39]. Previous studies indicate that carbohydrate tolerance disorders are also more common in the NFAI group, although their fasting glucose levels remain normal [36]. In our study, the NFAI group showed significantly higher 2 h OGTT glucose levels, significantly more frequent IGT compared to the control group (27% vs. 0.7%, respectively; $p < 0.01$). Terzolo et al. also demonstrated that the 2-h post-challenge glucose level was significantly higher in the NFAI group than in the control group [31]. Such results make one suspect that seemingly benign NFAIs may temporarily secrete supraphysiological amounts of GCs. Although there was no correlation between cortisol levels in the LDDST and glucose levels in the 2 h OGTT, the relationship was close to reaching statistical significance ($r = 0.263$, $p = 0.077$). On the other hand, a less frequent occurrence of IFG was observed in the NFAI group than in the control group (20.8% vs. 47.7%, respectively; $p < 0.01$). This may be due to the fact that DM2 was more frequently diagnosed in the NFAI group based on blood glucose in the 2 h OGTT. As

such patients met the exclusion criterion established for the present study, they were not considered in the statistical analyses.

The prevalence of hypertension in the general adult population is app. 31% and increases with age. The percentage is greater than 50% in the 60-69 age group and app. 75% in those over 70 years of age [40]. In our study, the mean age of the NFAI group was 58 ± 8 years, and the prevalence of hypertension among patients in that group was significantly higher than in the control group (56% vs. 27%, respectively; $p < 0.01$). It was also higher than that determined on the basis of available cohort studies. Higher systolic and diastolic blood pressure values were observed in the NFAI group, and hypertension was more common there than in the control group. Our data are consistent with the findings of other authors [22,23,29,31]. In the study by Rabelo et al. patients with AI presented higher frequency of hypertension (74.1 vs. 57.8%; $p = 0.02$), resistant hypertension (45.4 vs. 9.4%; $p < 0.001$) compared to the controls, respectively. NFAI and ACS patients presented similar frequency of arterial hypertension (70.8 vs. 79.3%) and resistant hypertension (41.3 vs. 51.1%) [41].

The long-term effects of mild autonomous cortisol production may be harmful and surgical treatment could be a considered option. There are reports suggesting that it is possible to improve metabolic parameters in patients with NFAI after they undergo adrenalectomy. In such patients weight loss, lowered blood pressure, as well as lowered lipid and fasting glucose levels have been observed after surgery [42,43]. It may suggest that a subtle cortisol hypersecretion is probably present in NFAI patients and it may be the factor promoting alterations of metabolic profile and body composition. In the light of current recommendations adrenalectomy in NFAI patients is still controversial and requires further research.

In the present study, the NFAI group showed a significantly higher CIMT value compared to the control group ($p < 0.01$). There was a positive correlation between the CIMT and age (r = 0.373, $p < 0.01$), diastolic blood pressure (r = 0.338, $p = 0.19$) and waist circumference (r = 0.316, $p = 0.029$). Importantly, a positive correlation was also observed between the CIMT value and the LDDST cortisol level (r = 0.333, $p = 0.02$), which indicates that AIs may in fact produce small amounts of GCs that, in consequence, may cause morphological and functional changes in blood vessels. Our results are consistent with the observations of other authors [11,12,44,45]. Androulakis et al. presented significantly higher CIMT values in cortisol secreting AIs (CSAIs) compared to the NFAI group and the control group. Patients with NFAI had higher CIMT values compared to the control group. The study determined a positive correlation between CIMT values and cortisol levels in the LDDST. Authors suggested that increased prevalence of CV risk factors described in NFAI patients could result from either a mild cortisol excess that cannot be detected with available diagnostic methods or its periodic secretion. [7] In a study by Emral et al., the CIMT had a positive correlation with age (r = 0.245, $p = 0.004$), HOMA-IR (r = 0.490, $p < 0.001$), fasting insulin concentration (r = 0.432, $p < 0.001$), and TC concentration (r = 0.267, $p = 0.002$) [12]. Similar conclusions were drawn by Cansu et al., based on a study of 35 patients with NFAI without traditional CVD risk factors such as DM2, HT or hyperlipidaemia. The study showed a positive correlation of the CIMT with age (r = 0.484, $p < 0.005$), triglycerides (r = 0.378, $p < 0.005$) and cortisol levels after the LDDST (r = 0.346, $p < 0.005$). Authors speculated that increased level of CIMT may be attributable to subtle and undetectable cortisol autonomy in NFAI patients [13].

NFAI is diagnosed on the basis of hormonal tests (normal diurnal cortisol rhythm, ACTH and DHEAS levels, cortisol levels dl in LDDST below 1.8 μg/dL), which seem to be contradicted by the results of biochemical tests and numerous metabolic disorders in this group of patients. Some authors state that there is a slight excess of cortisol in patients with NFAI that cannot be detected by existing diagnostic tests or due to intermittent hormonal secretion. This raises suspicion that LDDST as a recommended tool for diagnosis subtle autonomic cortisol secretion is not perfect. According to the results of our research, normal hormonal tests may occur in patients who already have metabolic and vascular

complications. For this reason, further research is needed of patients with apparently non-functional adenomas.

5. Limitations

It is a limitation of the present study that the NFAI group which underwent analysis was relatively small. Additionally, no hormonal tests were performed in the control group. However, exposing patients without known adrenal lesions to additional hormonal tests was assumed to be unreasonable, especially if such tests were to be associated with taking a suppressive dose of GCs. This is a cross-sectional study and thus it is not possible to determine a causal relationship between AI and the variables observed.

6. Conclusions

NFAIs are associated with the occurrence of metabolic disorders and early vascular changes in the form of increased CIMT values. The undertaken study indicates that NFAIs with normal cortisol inhibition in LDDST test may have adverse metabolic and vascular effects. Patients with AI presenting with hypertension, impaired carbohydrate metabolism, dyslipidemia should be considered for primary and secondary prevention of CVD. The underlying mechanisms of these findings are unknown, hence further studies are needed.

Author Contributions: Conceptualization, M.S. and E.B.-S.; methodology, M.S.; investigation, M.S., M.R. and K.G.-N.; resources, M.S., M.R. and K.G.-N.; writing—original draft preparation, M.S., M.R. and K.G.-N.; writing—review and editing, M.S. and K.G.-N.; supervision, W.M.; E.B.-S.; funding acquisition, M.S. and E.B.-S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by the University of Warmia and Mazury in Olsztyn, grant number 61.610.005-110.

Institutional Review Board Statement: The study was approved by the Ethics Committee of University of Warmia and Mazury. (approval number 17/2020, issued on 29 April 2020 and 22 October 2020).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Bancos, I.; Alahdab, F.; Crowley, R.K.; Chortis, V.; Delivanis, D.A.; Erickson, D.; Natt, N.; Terzolo, M.; Arlt, W.; Young, W.F.; et al. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Improvement of cardiovascular risk factors after adrenalectomy in patients with adrenal tumors and subclinical Cushing's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Endocrinol.* **2016**, *175*, R283–R295. [CrossRef]
2. Bednarczuk, T.; Bolanowski, M.; Sworczak, K.; Górnicka, B.; Cieszanowski, A.; Otto, M.; Ambroziak, U.; Pachucki, J.; Kubicka, E.; Babińska, A.; et al. Adrenal incidentaloma in adults—Management recommendations by the Polish Society of Endocrinology. *Endokrynol. Pol.* **2016**, *67*, 234–258. [CrossRef]
3. Bovio, S.; Cataldi, A.; Reimondo, G.M.; Sperone, P.; Novello, S.; Berruti, A.; Borasio, P.; Fava, C.; Dogliotti, L.; Scagliotti, G.V.; et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J. Endocrinol. Investig.* **2006**, *29*, 298–302. [CrossRef]
4. Fassnacht, M.; Arlt, W.; Bancos, I.; Dralle, H.; Newell-Price, J.; Sahdev, A.; Tabarin, A.; Terzolo, M.; Tsagarakis, S.; Dekkers, O.M. 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.* **2016**, *175*, G1–G34. [CrossRef]
5. Song, J.H.; Chaudhry, F.S.; Mayo-Smith, W.W. The Incidental Adrenal Mass on CT: Prevalence of Adrenal Disease in 1,049 Consecutive Adrenal Masses in Patients with No Known Malignancy. *Am. J. Roentgenol.* **2008**, *190*, 1163–1168. [CrossRef]
6. Terzolo, M.; Stigliano, A.; Chiodini, I.; Loli, P.; Furlani, L.; Arnaldi, G.; Reimondo, G.; Pia, A.; Toscano, V.; Zini, M.; et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur. J. Endocrinol.* **2011**, *164*, 851–870. [CrossRef]
7. Androulakis, I.I.; Kaltsas, G.A.; Kollias, G.E.; Markou, A.C.; Gouli, A.K.; Thomas, D.A.; Alexandraki, K.; Papamichael, C.M.; Hadjidakis, D.J.; Piaditis, G.P. Patients With Apparently Nonfunctioning Adrenal Incidentalomas May Be at Increased Cardiovascular Risk Due to Excessive Cortisol Secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2014**, *99*, 2754–2762. [CrossRef]
8. Berrabeh, S.; Bentebbaa, F.; Elmehraoui, O.; Assarrar, I.; Zerrouki, D.; Rouf, S.; Latrech, H. Adrenal incidentaloma: Metabolic profile of non-secretory adrenal adenomas. *Endocr. Abstr.* **2022**, *81*. [CrossRef]

9. Anagnostis, P.; Athyros, V.G.; Tziomalos, K.; Karagiannis, A.; Mikhailidis, D.P. Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: A hypothesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2009**, *94*, 2692–2701. [CrossRef]
10. Altieri, B.; Tirabassi, G.; Della Casa, S.; Ronchi, C.L.; Balercia, G.; Orio, F.; Pontecorvi, A.; Colao, A.; Muscogiuri, G. Adrenocortical tumors and insulin resistance: What is the first step? *Int. J. Cancer* **2016**, *138*, 2785–2794. [CrossRef]
11. Evran, M.; Akkuş, G.; Bozdoğan, B.; Gök, M.; Deniz, A.; Sert, M.; Tetiker, T. Carotid Intima-Media Thickness as the Cardiometabolic Risk Indicator in Patients with Nonfunctional Adrenal Mass and Metabolic Syndrome Screening. *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* **2016**, *22*, 991–997. [CrossRef] [PubMed]
12. Emral, R.; Aydoğan, B.İ.; Köse, A.D.; Demir, Ö.; Çorapçıoğlu, D. Could a nonfunctional adrenal incidentaloma be a risk factor for increased carotid intima-media thickness and metabolic syndrome. *Endocrinol. Diabetes Nutr.* **2019**, *66*, 402–409. [CrossRef] [PubMed]
13. Cansu, G.B.; Sarı, R.; Yılmaz, N.; Özdem, S.; Çubuk, M. Markers of Subclinical Cardiovascular Disease in Nonfunctional Adrenal Incidentaloma Patients without Traditional Cardiovascular Risk Factors. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* **2017**, *125*, 57–63. [CrossRef] [PubMed]
14. Williams, B.; Mancia, G.; Spiering, W.; Agabiti Rosei, E.; Azizi, M.; Burnier, M.; Clement, D.L.; Coca, A.; de Simone, G.; Dominiczak, A.; et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* **2018**, *39*, 3021–3104. [CrossRef]
15. Piepoli, M.F.; Hoes, A.W.; Agewall, S.; Albus, C.; Brotons, C.; Catapano, A.L.; Cooney, M.-T.; Corrà, U.; Cosyns, B.; Deaton, C.; et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. J. Prev. Cardiol.* **2016**, *23*, NP1–NP96. [CrossRef]
16. Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance and Beta-Cell Function from Fasting Plasma Glucose and Insulin Concentrations in Man-Pubmed. Available online: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3899825/ (accessed on 2 April 2023).
17. Johnson, E.L.; Feldman, H.; Butts, A.; Chamberlain, J.; Collins, B.; Doyle-Delgado, K.; Dugan, J.; Leal, S.; Rhinehart, A.S.; Shubrook, J.H.; et al. Standards of Medical Care in Diabetes—2020 Abridged for Primary Care Providers. *Clin. Diabetes Publ. Am. Diabetes Assoc.* **2020**, *38*, 10–38. [CrossRef]
18. Alberti, K.G.M.M.; Zimmet, P.; Shaw, J. Metabolic syndrome—A new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* **2006**, *23*, 469–480. [CrossRef]
19. Wang, Y.; Fan, J.; Tang, J.; Fang, J.; Li, Q.; He, E.; Li, J. Ultrasound imaging in the diagnosis of benign and suspicious adrenal lesions. *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* **2014**, *20*, 2132–2141. [CrossRef]
20. Sandrock, M.; Hansel, J.; Schulze, J.; Schmitz, D.; Niess, A.; Burkhardt, H.; Schmidt-Trucksaess, A. Sequentially based analysis versus image based analysis of Intima Media Thickness in common carotid arteries studies-Do major IMT studies underestimate the true relations for cardio- and cerebrovascular risk? *Cardiovasc. Ultrasound* **2008**, *6*, 32. [CrossRef]
21. Garrapa, G.G.; Pantanetti, P.; Arnaldi, G.; Mantero, F.; Faloia, E. Body composition and metabolic features in women with adrenal incidentaloma or Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **2001**, *86*, 5301–5306. [CrossRef]
22. Cavalari, E.M.R.; De Paula, M.P.; Arruda, M.; Carraro, N.; Martins, A.; De Souza, K.; Coelho, M.C.; Morais, N.A.; Moraes, A.B.; Neto, L.V. Nonfunctioning adrenal incidentaloma: A novel predictive factor for metabolic syndrome. *Clin. Endocrinol.* **2018**, *89*, 586–595. [CrossRef] [PubMed]
23. Lopez, D.; Luque-Fernandez, M.A.; Steele, A.; Adler, G.K.; Turchin, A.; Vaidya, A. "Non-Functional" Adrenal Tumors and the Risk of Incident Diabetes and Cardiovascular Outcomes: A Cohort Study. *Ann. Intern. Med.* **2016**, *165*, 533–542. [CrossRef] [PubMed]
24. Reincke, M.; Faßnacht, M.; Väth, S.; Mora, P.; Allolio, B. Adrenal incidentalomas: A manifestation of the metabolic syndrome? *Endocr. Res.* **1996**, *22*, 757–761. [CrossRef]
25. Papanastasiou, L.; Alexandraki, K.I.; Androulakis, I.I.; Fountoulakis, S.; Kounadi, T.; Markou, A.; Tsiavos, V.; Samara, C.; Papaioannou, T.G.; Piaditis, G.; 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.* **2017**, *86*, 488–498. [CrossRef]
26. Batman, A.; Yener, O.F.; Masum, C.M.; Erol, R.S.; Sen, E.C.; Yıldız, D.; Altuntas, Y. Metabolic profile of non-functional adrenal adenomas. *Endocr. Abstr.* **2019**, *63*, P878. [CrossRef]
27. Di Dalmazi, G.; Vicennati, V.; Rinaldi, E.; Morselli-Labate, A.M.; Giampalma, E.; Mosconi, C.; Pagotto, U.; Pasquali, R. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: A large cross-sectional study. *Eur. J. Endocrinol.* **2012**, *166*, 669–677. [CrossRef]
28. Peppa, M.; Boutati, E.; Koliaki, C.; Papaefstathiou, N.; Garoflos, E.; Economopoulos, T.; Hadjidakis, D.; Raptis, S.A. Insulin resistance and metabolic syndrome in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas: A cause-effect relationship? *Metabolism* **2010**, *59*, 1435–1441. [CrossRef]
29. 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* **2019**, *19*, 326–332. [CrossRef]
30. Isomaa, B.; Almgren, P.; Tuomi, T.; Forsén, B.; Lahti, K.; Nissén, M.; Taskinen, M.-R.; Groop, L. Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated With the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* **2001**, *24*, 683–689. [CrossRef]

31. Terzolo, M.; Pia, A.; Alì, A.; Osella, G.; Reimondo, G.; Bovio, S.; Daffara, F.; Procopio, M.; Paccotti, P.; Borretta, G.; et al. Adrenal Incidentaloma: A New Cause of the Metabolic Syndrome? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2002**, *87*, 998–1003. [CrossRef]
32. Muscogiuri, G.; Sorice, G.P.; Prioletta, A.; Mezza, T.; Cipolla, C.; Salomone, E.; Giaccari, A.; Pontecorvi, A.; Della Casa, S. The size of adrenal incidentalomas correlates with insulin resistance. Is there a cause-effect relationship? *Clin. Endocrinol.* **2011**, *74*, 300–305. [CrossRef] [PubMed]
33. Richard, A.J.; White, U.; Elks, C.M.; Stephens, J.M. Adipose Tissue: Physiology to Metabolic Dysfunction. In *Endotext*; Feingold, K.R., Anawalt, B., Blackman, M.R., Eds.; MDText.com, Inc.: South Dartmouth, MA, USA, 2000. Available online: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555602/ (accessed on 14 April 2023).
34. Zorena, K.; Jachimowicz-Duda, O.; Ślęzak, D.; Robakowska, M.; Mrugacz, M. Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 3570. [CrossRef]
35. Rafacho, A.; Boschero, A.C.; Ortsäter, H.; Rafacho, A.; Boschero, A.C.; Ortsäter, H. *Functional and Molecular Aspects of Glucocorticoids in the Endocrine Pancreas and Glucose Homeostasis*; IntechOpen: London, UK, 2012. [CrossRef]
36. Kwon, S.; Hermayer, K.L.; Hermayer, K. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am. J. Med. Sci.* **2013**, *345*, 274–277. [CrossRef] [PubMed]
37. Biering, H.; Knappe, G.; Gerl, H.; Lochs, H. Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome. *Acta Med. Austriaca* **2000**, *27*, 27–31. [CrossRef] [PubMed]
38. Zilio, M.; Barbot, M.; Ceccato, F.; Camozzi, V.; Bilora, F.; Casonato, A.; Frigo, A.C.; Albiger, N.; Daidone, V.; Mazzai, L.; et al. Diagnosis and complications of Cushing's disease: Gender-related differences. *Clin. Endocrinol.* **2014**, *80*, 403–410. [CrossRef]
39. Faggiano, A.; Pivonello, R.; Spiezia, S.; De Martino, M.C.; Filippella, M.; Di Somma, C.; Lombardi, G.; Colao, A. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2003**, *88*, 2527–2533. [CrossRef]
40. Mills, K.T.; Stefanescu, A.; He, J. The global epidemiology of hypertension. *Nat. Rev. Nephrol.* **2020**, *16*, 223–237. [CrossRef]
41. Rebelo, J.F.D.; Costa, J.M.; Junqueira, F.D.; Fonseca, A.O.; de Almeida, A.B.A.B.S.; Moraes, A.B.; Vieira Neto, L. Adrenal incidentaloma: Do patients with apparently nonfunctioning mass or autonomous cortisol secretion have similar or different clinical and metabolic features? *Clin. Endocrinol.* **2023**, *98*, 662–669. [CrossRef]
42. Morelli, V.; Frigerio, S.; Aresta, C.; Passeri, E.; Pugliese, F.; Copetti, M.; Barbieri, A.M.; Fustinoni, S.; Polledri, E.; Corbetta, S.; et al. Adrenalectomy Improves Blood Pressure and Metabolic Control in Patients With Possible Autonomous Cortisol Secretion: Results of a RCT. *Front. Endocrinol.* **2022**, *13*, 898084. [CrossRef]
43. Iacobone, M.; Citton, M.; Viel, G.; Boetto, R.; Bonadio, I.; Mondi, I.; Tropea, S.; Nitti, D.; Favia, G. Adrenalectomy may improve cardiovascular and metabolic impairment and ameliorate quality of life in patients with adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome. *Surgery* **2012**, *152*, 991–997. [CrossRef]
44. Imga, N.N.; Elalmis, O.U.; Tuna, M.M.; Dogan, B.A.; Sahin, D.; Berker, D.; Guler, S. The Relationship Between Increased Epicardial Fat Thickness and Left Ventricular Hypertrophy and Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Nonfunctional Adrenal Incidentaloma. *Int. J. Endocrinol. Metab.* **2016**, *14*, e37635. [CrossRef] [PubMed]
45. Tuna, M.M.; Imga, N.N.; Doğan, B.A.; Yılmaz, F.M.; Topcuoglu, C.; Akbaba, G.; Berker, D.; Guler, S. Non-functioning adrenal incidentalomas are associated with higher hypertension prevalence and higher risk of atherosclerosis. *J. Endocrinol. Investig.* **2014**, *37*, 765–768. [CrossRef] [PubMed]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

ORIGINAL PAPER

Submitted: 12.04.2023
Accepted: 31.08.2023
Early publication date: 20.11.2023

Endokrynologia Polska
DOI: 10.5603/ep.95139
ISSN 0423–104X, e-ISSN 2299–8306

Could a nonfunctional adrenal incidentaloma be a risk factor for increased carotid intima-media thickness and 10-year cardiovascular mortality based on the SCORE algorithm? A study from a single centre in Poland

Magdalena Szychlińska[1], Magdalena Rzeczkowska[2], Wojciech Matuszewski[1], Elżbieta Bandurska-Stankiewicz[1]

[1]Clinic of Endocrinology, Diabetology, and Internal Medicine, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Collegium Medicum, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland
[2]Department of Imaging, Provincial Specialist Hospital in Olsztyn, Olsztyn, Poland

Abstract

Introduction: Adrenal incidentaloma (AI) secreting small amounts of glucocorticoids may cause morphological and functional changes in the blood vessels. Early stages of cardiovascular remodeling may be observed among asymptomatic patients with AI. But it is unclear whether the nonfunctional adrenal incidentalomas (NFAI) may also be a risk factor for cardiovascular diseases. The aim of this study was to determine the relationship between NFAI, carotid intima-media thickness (CIMT), and cardiovascular risk (CVR) based on Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) prediction models for Europe.

Material and methods: This study from a single centre in Poland included 48 NFAI patients and 44 individuals in the control group matched for age, sex, and body mass index (BMI). All participants underwent adrenal imaging, biochemical evaluation, measurement of CIMT, and assessment of the 10-year risk of cardiovascular mortality based on the SCORE algorithm. Hormonal evaluation was conducted in AI patients.

Results: The NFAI group showed significantly higher sodium ($p = 0.02$) and glucose levels in the 2-h oral glucose tolerance test (OGTT) ($p = 0.04$), a higher CIMT ($p < 0.01$), and a higher CVR calculated according to the SCORE algorithm ($p = 0.03$). The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was higher in the NFAI group ($p = 0.015$). Hypertension ($p < 0.01$) and IGT ($p = 0.026$) were more common in the NFAI group. Statistically significant positive correlations were found between CIMT and age ($r = 0.373$, $p = 0.003$), waist circumference ($r = 0.316$, $p = 0.029$), diastolic blood pressure ($r = 0.338$, $p = 0.019$), and CVR based on the SCORE algorithm ($r = 0.43$, $p = 0.004$). There was a statistically significant positive correlation between CIMT and serum cortisol levels after 1 mg dexamethasone suppression test ($r = 0.33$, $p = 0.02$).

Conclusion: Non-functional adrenal adenomas are associated with increased CIMT and CVR. Early stages of cardiovascular remodelling can be observed in asymptomatic NFAI patients.

Key words: *nonfunctional adrenal incidentaloma; intima-media thickness; cardiovascular risk*

Introduction

Adrenal incidentalomas (AI) are asymptomatic adrenal lesions larger than 1 cm in diameter, which are detected in imaging studies performed for reasons other than adrenal pathologies. With an estimated prevalence of 3–10%, they have become a major problem in everyday clinical practice [1–6]. The pathogenetic mechanisms behind the development of AIs are still largely unknown. It has been suggested that there is a correlation of AI occurrence with hyperinsulinaemia and the insulin-like growth factor (IGF) system. Through activation of insulin and IGF-1 receptors, insulin resistance and compensatory hyperinsulinaemia may play a role in adrenal tumour growth [7, 8]. Almost 80% of adrenal lesions are benign, hormonally inactive adenomas, called non-functional adrenal incidentalomas (NFAI). The most common endocrine disorder in patients with AI is excessive cortisol secretion, the prevalence of which ranges from 1% to 29% [9]. The recommended diagnostic test for hypercortisolism is 1 mg overnight dexamethasone suppression test: serum cortisol < 1.8 μg/dL excludes hypercortisolism, 1.9–5 μg/dL suggests possible autonomic cortisol secretion, and > 5 μg/dL suggests autonomous cortisol secretion (ACS) [4, 5]. It is suggested that cortisol secretion is a continuum between normal serum cortisol concentration and overt hypercortisolism, and it shows significant

Magdalena Szychlińska, Clinic of Endocrinology, Diabetology, and Internal Medicine, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Collegium Medicum, University of Warmia and Mazury, 10–561 Olsztyn, Poland, tel.: +48 895386389; e-mail: szychlinskam@gmail.com

This article is available in open access under Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially

variability in one patient [10]. The median prevalence of primary aldosteronism is 2.5%, while that of pheochromocytoma is 7%, as reported by the authors. Adrenalectomy as the standard of care is recommended only for adrenal tumours with clinically significant hormone excess [3–5].

An important aspect of diagnosing AIs is their association with an increased prevalence of cardiovascular disease (CVD) risk factors. AI patients most often suffer from obesity, hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), impaired carbohydrate metabolism, and hyperlipidaemia [7, 10–12]. It has been remarked that such complications appear with increased frequency in AI patients due to hypercortisolaemia, including its subclinical form [13–16]. Because cardiovascular diseases are so prevalent in the general population and a leading cause of death in developed countries, studies of the cardiovascular risk (CVR) in patients with AI in comparison with the background population are of special interest. Therefore, over the past few years, attempts have been made to determine CVR in AI patients. Considering the increasing number of patients affected by AI, it seems important to perform accurate subtyping of the patients, in light of tailored treatment.

Guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) recommend using Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) models to estimate 10-year risk of CVD. The guidelines state that it is essential for clinicians to be able to assess CVR with appropriate accuracy. This led to recommending the SCORE system as a tool of choice for the European population over 40 years of age, unless they are automatically categorised as being at high risk or very high risk based on documented CVD, DM, and kidney disease [17, 18].

Carotid intima-media thickness (CIMT) measured with ultrasonography is a marker of the advancement of generalized atherosclerosis widely used to assess the risk of a cardiovascular event in both healthy people and patients with various risk factors [19–21]. CIMT and carotid plaque reflect atherosclerotic burden in the whole arterial tree. CIMT values can be affected by age, abdominal obesity, elevated blood pressure, hyperlipidaemia, and insulin resistance [22–24]. Mean values of CIMT in adults range from around 0.65 to 0.9 mm and increase on average at a rate of 0.04 mm/year [20, 25]. CIMT progression of 0.1 mm correlates with a 10%–15% increase of myocardial infarction risk and 13–18% increase of ischaemic stroke risk [20, 26] and is directly associated with increased arterial stiffness [27].

The aim of this study from a single centre in Poland was to determine the relationship between NFAI, carotid intima-media thickness (CIMT), and CVR based on SCORE prediction models for Europe.

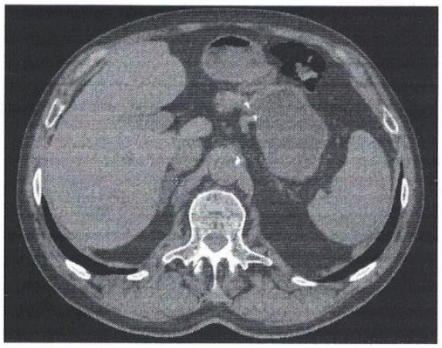


Figure 1. *Adrenal adenoma*

Material and methods

The analysed population

From total of patients with AI hospitalized in our department between January 2020 and December 2020, patients with non-secreting AI, aged 18 to 69 years were selected. The study encompassed a total of 48 patients aged 58.6 ± 9 years; 16 men (33%) and 32 women (67%). Radiological, biochemical, and hormonal diagnostics were performed as part of the standard procedure in accordance with the guidelines of the European Society of Endocrinology (ESE) to confirm hormonal inactivity and benign nature [3–6]. AI was confirmed as a gold standard by computed tomography (CT). On CT scans, adrenal tumours in their largest dimension did not exceed 4 cm, they were regularly shaped with well-defined margins, homogeneous density, < 10 HU in unenhanced CT, and ≤ 30 HU after contrast (Fig. 1). If adenomas could not be diagnosed with CT, MRI was performed [3–6].

The control group consisted of 44 asymptomatic volunteers aged 57 ± 7 years; 15 men (34%) and 29 women (66%). Both groups were age-, gender-, and body mass index (BMI)-matched. In the control group the presence of adrenal lesions was excluded by abdominal ultrasound with a Samsung SAR7-EXP-CW. This imaging method was chosen because it has no ionising radiation and relatively low cost. In a large sample study the sensitivity, specificity, and accuracy of ultrasound-based diagnosis were 89%, 99%, and 93.9%, respectively [28].

The exclusion criteria were age below 18 years or over 69 years, hormonally active adrenal adenoma, diabetes mellitus, chronic kidney disease (stage 3a renal failure with estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 60 mL/min), ischaemic heart disease, cardiac insufficiency, uncompensated hypertension, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease, acute and chronic inflammatory diseases, malignant neoplasm, suspected or diagnosed mental disorder, use of medications that may affect the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and pregnancy.

Study protocol

Medical interview and physical examination

In both groups, an interview concerning the data necessary to calculate the SCORE (age, sex, smoking) and a physical examination with anthropometric measurements (weight, height, waist circumference) were performed. In both groups, an interview and a physical examination with anthropometric measurements (weight, height, waist circumference) were performed, and the BMI was calculated as the weight in kilograms divided by square of the height in metres.

Blood pressure (BP) was measured twice from the upper right arm using an automatic device (Omron M2) after 5 minutes of rest in a seated position, and the mean of these 2 measurements was taken as the BP value. Hypertension was diagnosed on the basis of 2 criteria: systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg and diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg or, in the case of treatment with antihypertensive drugs, according to the guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) [29].

Biochemical evaluation

In both groups blood samples for baseline laboratory tests were collected from the ulnar vein in the supine position, in the morning, after 12 hours of overnight fasting. Laboratory tests included measurements of sodium, potassium, creatinine, uric acid, fasting glucose and insulin, lipid profile, and 75 g oral glucose tolerance test (OGTT). The insulin resistance index was calculated according to the Homeostasis Model Assessment — Insulin Resistance (HOMA-IR) formula from the following equation:

$$HOMA\text{-}IR = (\textit{fasting plasma glucose concentration} \times \textit{fasting plasma insulin concentration})/22.5$$

HOMA-IR < 2.5 was taken as the normal result [30]. Non-high-density lipoprotein (non-HDL) concentration was calculated using the following formula:

$$Non\text{-}HDL\text{-}C = TC - HDL\text{-}C\ [18].$$

Dyslipidaemia was diagnosed on the basis of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol level (LDL-C) > 115 mg/dL, and/or total cholesterol (TC) > 150 mg/dL, and/or high-density lipoprotein (HDL) cholesterol (HDL-C) < 40 mg/dL (men) and 50 mg/dL (women), or the use of lipid-lowering drugs according to the ESC and ESH guidelines [18, 19].
Diabetes, impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT) were diagnosed according to American Diabetes Association guidelines [31].

Hormonal evaluation

Normal hormonal activity of adrenal tumours in the study group was confirmed on the basis of normal diurnal cortisol rhythm (8 a.m., 10 p.m.), adrenocorticotropic hormone (ACTH) levels in the morning > 5 pg/mL, cortisol levels below 1.8 ug/dL in a 1 mg, low-dose dexamethasone suppression test (LDDST), and normal adrenal androgen levels (dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S), androstenedione). After withdrawal of diuretics, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin II receptor type 1 antagonists, aldosterone levels and plasma renin activity (PRA) were measured. Aldosterone-renin ratio below 30 ng/dL/mL/h excluded hyperaldosteronism. Pheochromocytoma was excluded by normal limits of urinary fractionated metanephrines or normal plasma catecholamine levels [3–6]. Due to no changes in the adrenal glands, hormonal evaluation of the control group was not performed.

Carotid-intima media thickness

A diagnostic imaging specialist measured the carotid intima-media thickness (CIMT) index of both groups in the supine position with the head tilted posteriorly using a Samsung SAR7-EXP-CW ultrasound scanner. Ultrasonography images were obtained of the right and the left common carotid artery of each patient at the lower 1/3 cervical region proximally and 1 cm above the carotid bulb distally in the longitudinal plane. CIMT values were calculated with the use of the arithmetic mean formula of the measured values (Fig. 2) [32].

Systematic coronary risk evaluation

The 10-year risk of fatal CVD was estimated using the coronary risk assessment algorithm (SCORE and SCORE2) in accordance with the ESC guidelines on CVD prevention. SCORE takes into account the following: gender, age, systolic blood pressure, lipid levels, and smoking.
The risk was evaluated with the SCORE calculator in the following ranges: ≥ 10%, 5–9%, 3–4%, 2%, 1%, and ≤ 1%; ≥ 10% — very high risk; 5–9% — high risk; 1–4% – moderate risk; ≤ 1% — low risk. Due to changes introduced in the 2021 edition, published after our research was completed, we assessed CVR in both the SCORE and SCORE2 algorithms. The main difference between the SCORE and SCORE2 models is that SCORE estimates the 10-year risk of death from cardiovascular causes while SCORE2 estimates the risk of fatal and non-fatal CVD [17–18].

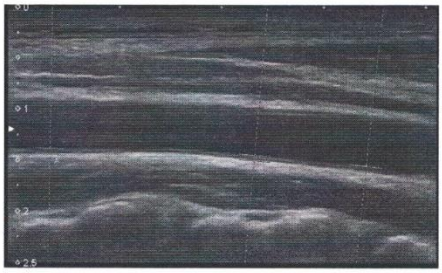


Figure 2. *Intima-media thickness*

Statistical analysis

Statistica 13.0 PL software for Windows was employed for the statistical purposes. The mean and standard deviation (mean ± SD) were calculated for all the analysed parameters. Qualitative data were presented as indices of structure (%). The normality of distribution of the obtained results was calculated with the Shapiro-Wilk test. Student's t-test was used to assess the statistical significance of differences between the analysed groups. If the variables did not meet the normality criteria, the Mann-Whitney U test was performed. The Chi-square test was used to determine differences for categorical variables. Spearman's rank correlation coefficient was applied to assess correlations between parameters. The significance level of all the performed statistical analyses was set at $p = 0.05$.

Results

As shown in Table 1, the NFAI group showed a statistically significantly higher waist circumference, as well as systolic and diastolic blood pressure. The NFAI group and the control group showed no significant differences in terms of fasting glucose level, HOMA-IR index, TC, LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, TG, and creatinine levels. The NFAI group showed statistically significantly higher concentrations of sodium ($p = 0.02$) and glucose in 2-h OGTT ($p = 0.04$), and higher eGFR ($p = 0.015$), CIMT ($p < 0.01$), and CVR calculated according to the SCORE index ($p = 0.03$). eGFR was higher in the NFAI group ($p = 0.015$). In the NFAI group the mean CIMT value was 0.694 ± 0.158 for men and 0.619 ± 0.176 for women. In the control group the mean CIMT value was 0.516 ± 0.099 for men and 0.452 ± 0.117 for women. The differences in CIMT thickness by gender in both

ORIGINAL PAPER

Table 1. *Characteristics of the analysed groups*

Parameters	NFAI group (n = 48)	Control group (n = 44)	p-value
Women/Men (n)	32/16	29/15	
Age (years)	58,6 ± 9	57 ± 7	0.34
BMI [kg/m^2]	28.7 ± 4.6	26.8 ± 4.3	0.69
Waist circumference [cm]	97.6 ± 14	89.1 ± 9.5	< 0.01*
Systolic blood pressure [mmHg]	131.7 ± 15.1	123.6 ± 10.8	< 0.01*
Diastolic blood pressure [mmHg]	82.5 ± 9.9	75.7 ± 9.2	< 0.01*
Heart rate [per minute]	77.2 ± 11	72.5 ± 8.9	0.176
Smoker (n)	9 (19 %)	9 (20.5%)	0.8
Fasting blood glucose [mg/dL]	96.1 ± 12	100.4 ± 11	0.7
Blood glucose in 2h OGTT [mg/dL]	127.7 ± 38.2	105.1 ± 27.9	0.04
Fasting insulin [uUI/mL]	11.4 ± 4.9	8.9 ± 5.8	0.03
HOMA-IR Index	2.72 ± 1.23	2.26 ± 1.64	0.13
TC [mg/dL]	208.7 ± 43.1	207.4 ± 31.8	0.94*
LDL-C [mg/dL]	139.6 ± 44.8	139.68 ± 31.01	0.94*
HDL-C [mg/dL]	63.18 ± 15.12	63.61 ± 17.76	0.82*
Non-HDL-C [mg/dL]	144.8 ± 44.41	143.75 ± 29.63	0.91*
Triglycerides [mg/dL]	101.72 ±45.2	109.63 ± 48.7	0.62
Creatinine [mg/dL]	0.81 ± 0.14	0.85 ± 0.15	0.79
eGFR [mL/min]	82.87 ± 18.65	79.84 ± 12.86	0.015
Sodium [mmol/L]	138.54 ±18.01	139.93 ± 1.99	0.02*
Potassium [mmol/L]	4.29 ± 0.34	4.38 ± 0.34	0.2*
CIMT [mm]	0.64 ± 0.17	0.47 ± 0.11	< 0.01*
SCORE (%)	7.1 ± 6.7	4.3 ± 4.8	0.03
SCORE2 (%)	7.3 ± 5.95	5.61 ± 4.24	0.13

BMI — body mass index; CIMT — carotid intima-media thickness; eGFR — estimated glomerular filtration rate; HDL-C — high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment — Insulin Resistance; LDL-C — low-density lipoprotein cholesterol; NFAI — nonfunctional adrenal incidentalomas; Non-HDL-C — non-high-density lipoprotein cholesterol; OGTT — oral glucose tolerance test; SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation; TC — total cholesterol; *Mann-Whitney U test

Table 2. *Prevalence of conditions that have an effect on vascular remodelling*

Parameters	NFAI group (n = 48)	Control group (n = 44)	p-value
Hypertension	27 (56%)	12 (27%)	< 0.01
IFG	10 (20.8%)	21 (47.7%)	< 0.01
IGT	13 (27%)	4 (0.9%)	0.026
Dyslipidaemia	42 (85.7%)	42 (87.5%)	0.11
Smoker	9 (19 %)	9 (20.5%)	0.83

NFAI — nonfunctional adrenal incidentalomas; IFG — impaired fasting glucose; IGT — impaired glucose tolerance

groups were not statistically significant. Hypertension (χ^2 = 7.89, p < 0.01) and IGT (χ^2 = 4.93, p = 0.026) were more common in the NFAI group than in the control group (Tab. 2).

In the NFAI group statistically significant positive correlations were found between CIMT and age (r = 0.373, p < 0.01), waist circumference (r = 0.316, p = 0.0286), diastolic blood pressure (r = 0.3382, p = 0.0187), and CVR calculated based on SCORE (r = 0.43, p = 0.004). No correlation was found between CIMT and systolic blood pressure, fasting blood glucose, and glucose in 2-h OGTT, lipid levels, smoking, or SCORE2 index (Tab. 3).

Hormonal assessment of the hypophysis-adrenal axis in the AI group showed mean 8 a.m. cortisol 13.4 ± 3.41 μg/dL, 10 p.m. cortisol 3.6 ± 1.66 μg/dL,

Table 3. *Correlation between clinical, biochemical, and hormonal parameters and carotid intima-media thickness (CIMT) in patients with nonfunctional adrenal incidentalomas (NFAI)*

Parameters	CIMT	
	r	p
Age	0.373	< 0.01
BMI	0.201	0.171
Waist circumference	0.316	0.029
Systolic blood pressure	0.271	0.063
Diastolic blood pressure	0.338	0.019
Fasting glucose	0.035	0.815
Fasting insulin	0.122	0.409
HOMA	0.091	0.538
Glucose in 2-h OGTT	-0.005	0.976
TC	0.039	0.793
LDL-C	0.022	0.88
HDL-C	0.273	0.060
Non-HDL-C	–0.839	0.575
TG	–0.051	0.733
Sodium	0.218	0.138
Potassium	0.237	0.105
SCORE	0.430	0.004
SCORE2	0.058	0.707
Cortisol 8:00 a.m.	0.1607	0.2753
Cortisol 10:00 p.m.	0.2238	0.1262
ACTH 8:00 a.m.	0.1691	0.2504
Cortisol after LDDST	0.3334	0.0205
DHEA-S	–0.1587	0.2813

ACTH — adrenocorticotropic hormone; CIMT — carotid intima-media thickness; DHEA-S — dehydroepiandrosterone; HDL-C — high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment — Insulin Resistance; LDDST — low-dose dexamethasone suppression test; LDL-C — low-density lipoprotein cholesterol; Non-HDL-C — non-high-density lipoprotein cholesterol; OGTT — oral glucose tolerance test; SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation; TC — total cholesterol

cortisol in LDDST 1.23 ± 0.41 ug/dL, morning ACTH 10.32 ± 7.36 pg/mL, and DHEA-S level 115.83 ± 92.13 μg/dL. The analysis of associations between CIMT and values of steroidogenesis hormones showed a statistically significant positive correlation between CIMT and serum cortisol levels after suppression with 1 mg dexamethasone (r = 0.33, p = 0.02). There was no correlation between CIMT and morning cortisol and ACTH levels, cortisol levels at 10 p.m., or DHEA-S levels.

Discussion

In the present study, NFAI patients with no history of vascular disease presented early stages of atherosclerosis in carotid arteries and had evidence of increased CV risk assessed by SCORE algorithm. We showed positive correlation between CIMT and cortisol levels in LDDST.

The literature on the subject does not provide many data as regards assessing CVR in NFAI patients. Apart from a few papers, the studies performed so far have assessed cardiovascular complications also in patients with classical CVR factors. High prevalence of overweight and obesity, hypertension, and carbohydrate and lipid metabolic disorders in AI patients make it difficult to collect a group of patients unaffected by traditional CVR factors. In this study, the undertaken analysis encompassed only patients with well-controlled hypertension and no history of myocardial infarction, stroke, or diabetes mellitus type 2. Furthermore, additional assessment of patients for CVR according to the SCORE and SCORE2 algorithm distinguishes the study presented here from other projects.

Carotid intima-media thickness

As summarized in our review, in the groups of AI patients an increased CIMT was observed, illustrating morphological changes in carotid arteries expressed by intimal hyperplasia and endothelial atherosclerosis [33]. The association between CIMT and severity of hypercortisolism has been investigated in a meta-analysis of 14 studies of CVR in patients with ACS. CIMT and atherosclerotic carotid plaques were independently associated with severity and duration of cortisol excess, as shown in patients with active disease. This may suggest the need for a strict monitoring of early signs of subclinical cardiovascular remodelling in ACS patients. Moreover, improvement of CIMT was correlated with the median time of disease remission in cured patients, providing indirect evidence on the role of duration of cortisol excess as an important determinant of the development of subclinical atherosclerosis [34]. A 2002 study by Tauchmanov et al. involving 28 patients with subclinical Cushing's syndrome (SCS) for the first time showed an increased CIMT value compared to the control group, with no statistically significant correlation between hormonal and biochemical test results [35]. With regard to the above results, it was hypothesised that NFAI may also lead to an increase in CIMT.

In the study presented herein, the NFAI group showed significantly higher CIMT values compared to the control group. Endothelial damage in NFAI group can be also explained by dyslipidaemia. However, there were no statistical differences in lipid profile in both groups. A positive correlation between CIMT and LDDST cortisol levels was described, which suggests that AIs may in fact produce small amounts of glucocorticoids that can cause morphological and functional changes in the myocardium and blood vessels. Some studies have also revealed changes in CIMT in AI

patients. I. Androulakis et al. included patients without a diagnosis of HT, diabetes mellitus type 2 (T2DM), and hyperlipidaemia in their research (it is worth pointing out that HDL-C > 40 mg/dL, LDL-C < 160 mg/dL, and TC < 240 mg/dL were regarded as normal lipid levels). The group of 60 AI patients showed significantly higher CIMT values in cortisol-secreting AIs (CSAIs) compared with the NFAI group and the control group. Moreover, patients with NFAI presented higher CIMT values compared to the control group. The study also indicated a positive correlation between CIMT values and cortisol levels in LDDST. The authors suggested that the increased prevalence of CV risk factors described in NFAI patients could result from either a mild cortisol excess that cannot be detected with available diagnostic methods or its periodic secretion [36]. Results of studies conducted by Tuna et al., Imga et al., Evran et al., and Emral et al. were consistent and confirmed higher CIMT values in AI patients compared to the control group [37–40]. Similar conclusions were proposed by Cansu et al. based on a study that included 35 patients with NFAI without traditional CVD risk factors, namely T2DM, HT, or hyperlipidaemia. Based on a positive correlation of CIMT with cortisol levels after LDDST ($r = 0.346$, $p < 0.005$), the authors speculated that increased levels of CIMT may be attributable to subtle and undetectable cortisol autonomy in NFAI patients [41].

Systematic coronary risk evaluation

Cortisol levels seem to play a role in determining cardiovascular events in patients with AI. However, the cortisol-related mechanisms (direct effects of cortisol on cardiovascular system *vs.* indirect actions through the associated co-morbidities) leading to cardiovascular damage are still not completely understood [42]. It is still debated whether NFAIs increase the CVD risk. However, due to a multitude of metabolic disorders detected in NFAI patients, this hypothesis requires further investigation.

In the study presented herein, the NFAI group showed a higher CVR calculated according to the SCORE algorithm, defined as a high risk compared to the control group (7.1% *vs.* 4.3%, respectively). Due to the lack of statistically significant differences in age, sex, nicotinism, and concentration of lipids between groups, it seems that the difference in SCORE results mainly from the value of systolic blood pressure. The NFAI group showed a statistically significantly higher systolic and diastolic blood pressure. It may be suggested that in this group of patients there is an additional, non-traditional factor that leads to such a significant increase in the risk of developing CVD in the future. Statistically significant differences between groups were not shown for SCORE2 due to the higher value in the controls. To our knowledge, the present study is the first to determine SCORE and SCORE2 in patients with NFAIs. No correlation was found between the CVR calculated according to the SCORE algorithm and the analysed hormonal parameters. AIs might raise CVR indirectly through an increased prevalence of abdominal obesity, hypertension, or disorders of carbohydrate and lipid metabolism.

Elevated CIMT values and a high CVR in the NFAI group may suggest that subtle autonomic cortisol secretion may have an impact on endothelial damage, while NFAI may constitute an independent factor in the CVR. Several experimental studies have shown that an excess of glucocorticoids causes direct cardiovascular effects, such as increased renin-angiotensin system and sympathetic nervous system as well as decreased nitric oxide (NO) synthesis and kallikrein/kinin system [43]. NFAI is diagnosed based on hormonal tests (normal diurnal cortisol rhythm, ACTH and DHEA-S levels, cortisol levels in LDDST below 1.8 ug/dL), which seem to be contradicted by the results of biochemical tests and numerous metabolic disorders in this group of patients. This raises suspicion that LDDST as a recommended tool for diagnosis of subtle autonomic cortisol secretion is not perfect. Moreover, there are reports confirming that the effect of classical CVR factors might decrease after adrenalectomy in patients with NFAIs. In this group, this surgical procedure led to a reduction in body weight, blood pressure, as well as lipid and fasting glucose levels [44–48]. This supports our hypothesis suggesting that subtle, hard to detect, but still possible hypercortisolaemia, with normal cortisol level in LDDST may result in an increased CVR.

Limitations

It is a limitation of the present study that the groups that underwent analysis were relatively small. Additionally, no hormonal tests were performed in the control group. However, exposing patients without known adrenal lesions to additional hormonal tests was assumed to be unreasonable, especially if such tests were to be associated with taking a suppressive dose of GCs.

Conclusions

NFAIs are associated with increased CIMT and CVR assessed using SCORE algorithm. Asymptomatic NFAI patients can be observed to be undergoing early stages of cardiovascular remodelling. Based on the results obtained in the present study, it can be suggested that the standard assessment of AI patients should include both endocrine activity and the presence of

subclinical CVD. It seems that the assessment of morphological and functional changes in the cardiovascular system could facilitate distinguishing a group of patients with a high CVR. Patients with AI presenting with hypertension, impaired carbohydrate metabolism, and dyslipidaemia should be considered for primary and secondary prevention of CVD. CIMT could work as an initial indicator of a potential cardiovascular event, thus enabling doctors to implement specific therapy in a selected group of patients.

Conflict of interest

None declared.

Funding

This work was supported by the University of Warmia and Mazury in Olsztyn, grant number 61.610.005-110.

References

1. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. J Endocrinol Invest. 2006; 29(4): 298–302, doi: 10.1007/BF03344099, indexed in Pubmed: 16699294.
2. Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. AJR Am J Roentgenol. 2008; 190(5): 1163–1168, doi: 10.2214/AJR.07.2799, indexed in Pubmed: 18430826.
3. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American Association of Endocrine Surgeons. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. Endocr Pract. 2009; 15(5): 450–453, doi: 10.4158/EP.15.5.450, indexed in Pubmed: 19632968.
4. Bednarczuk T, Bolanowski M, Sworczak K, et al. Adrenal incidentaloma in adults — management recommendations by the Polish Society of Endocrinology. Endokrynol Pol. 2016; 67(2): 234–258, doi: 10.5603/EP.a2016.0039, indexed in Pubmed: 27082051.
5. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, 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. 2016; 175(2): G1–G34, doi: 10.1530/EJE-16-0467, indexed in Pubmed: 27390021.
6. Brunaud L, Kebebew E, Sebag F, et al. Observation or laparoscopic adrenalectomy for adrenal incidentaloma? A surgical decision analysis. Med Sci Monit. 2006; 12(9): CR355–CR362, indexed in Pubmed: 16940927.
7. Terzolo M, Pia A, Ali A, et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(3): 998–1003, doi: 10.1210/jcem.87.3.8277, indexed in Pubmed: 11889151.
8. Altieri B, Tirabassi G, Della Casa S, et al. Adrenocortical tumors and insulin resistance: What is the first step? Int J Cancer. 2016; 138(12): 2785–2794, doi: 10.1002/ijc.29950, indexed in Pubmed: 26637955.
9. Samsel R, Papierska L, Nowak K, et al. Adrenal "nonadenoma" - clinical characteristics and risk of malignancy. Endokrynol Pol. 2021; 72(5): 492–497, doi: 10.5603/EP.a2021.0063, indexed in Pubmed: 34292568.
10. Terzolo M, Bovio S, Pia A, et al. Midnight serum cortisol as a marker of increased cardiovascular risk in patients with a clinically inapparent adrenal adenoma. Eur J Endocrinol. 2005; 153(2): 307–315, doi: 10.1530/eje.1.01959, indexed in Pubmed: 16061838.
11. Berrabeh S, Bentebbaa F, Elmehraoui O. Adrenal incidentaloma: metabolic profile of non-secretory adrenal adenomas. In: Endocrine Abstracts Vol 81 Bioscientifica 2022.
12. Krzyżewska K, Niemczuk E, Myśliwiec BJ, et al. Glucose metabolism disorders in patients with non-functioning adrenal adenomas - single-centre experience. Endokrynol Pol. 2017; 68(4): 416–421, doi: 10.5603/EP.a2017.0034, indexed in Pubmed: 28585681.
13. Isidori AM, Graziadio C, Paragliola RM, et al. ABC Study Group. The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. J Hypertens. 2015; 33(1): 44–60, doi: 10.1097/HJH.0000000000000415, indexed in Pubmed: 25415766.
14. Yiu KH, Marsan NA, Delgado V, et al. Increased myocardial fibrosis and left ventricular dysfunction in Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol. 2012; 166(1): 27–34, doi: 10.1530/EJE-11-0601, indexed in Pubmed: 22004909.
15. Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, et al. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study. Eur J Endocrinol. 2012; 166(4): 669–677, doi: 10.1530/EJE-11-1039, indexed in Pubmed: 22267278.
16. Anagnostis P, Karras SN, Athyros VG, et al. Subclinical Cushing's syndrome and cardiovascular disease. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2(5): 361, doi: 10.1016/S2213-8587(14)70080-4, indexed in Pubmed: 24795246.
17. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Authors/Task Force Members:, Authors/Task Force Members, Additional Contributor: Simone Binno (Italy), Document Reviewers:, ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016; 37(29): 2315–2381, doi: 10.1093/eurheartj/ehw106, indexed in Pubmed: 27222591.
18. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration, SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J. 2021; 42(25): 2439–2454, doi: 10.1093/eurheartj/ehab309, indexed in Pubmed: 34120177.
19. Iwakiri T, Yano Y, Sato Y, et al. Usefulness of carotid intima-media thickness measurement as an indicator of generalized atherosclerosis: findings from autopsy analysis. Atherosclerosis. 2012; 225(2): 359–362, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.033, indexed in Pubmed: 23092826.
20. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation. 2007; 115(4): 459–467, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875, indexed in Pubmed: 17242284.
21. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. JACC Cardiovasc Imaging. 2014; 7(10): 1025–1038, doi: 10.1016/j.jcmg.2013.11.014, indexed in Pubmed: 25051948.
22. de Groot E, van Leuven SI, Duivenvoorden R, et al. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008; 5(5): 280–288, doi: 10.1038/ncpcardio1163, indexed in Pubmed: 18332891.
23. Juonala M, Kähönen M, Laitinen T, et al. Effect of age and sex on carotid intima-media thickness, elasticity and brachial endothelial function in healthy adults: the cardiovascular risk in Young Finns Study. Eur Heart J. 2008; 29(9): 1198–1206, doi: 10.1093/eurheartj/ehm556, indexed in Pubmed: 18079136.
24. Sandrock M, Hansel J, Schulze J, et al. Sequentially based analysis versus image based analysis of Intima Media Thickness in common carotid arteries studies - do major IMT studies underestimate the true relations for cardio- and cerebrovascular risk? Cardiovasc Ultrasound. 2008; 6: 32, doi: 10.1186/1476-7120-6-32, indexed in Pubmed: 18570651.
25. Willeit P, Thompson SG, Agewall S, et al. PROG-IMT study group. Inflammatory markers and extent and progression of early atherosclerosis: Meta-analysis of individual-participant-data from 20 prospective studies of the PROG-IMT collaboration. Eur J Prev Cardiol. 2016; 23(2): 194–205, doi: 10.1177/2047487314560664, indexed in Pubmed: 25416041.
26. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1999; 340(1): 14–22, doi: 10.1056/NEJM199901073400103, indexed in Pubmed: 9878640.
27. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. Stroke. 2001; 32(2): 454–460, doi: 10.1161/01.str.32.2.454, indexed in Pubmed: 11157182.
28. Fan J, Tang J, Fang J, et al. Ultrasound imaging in the diagnosis of benign and suspicious adrenal lesions. Med Sci Monit. 2014; 20: 2132–2141, doi: 10.12659/MSM.890800, indexed in Pubmed: 25363391.
29. Coca Payeras A, Williams B, Mancia G, et al. Authors/Task Force Members:, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39(33): 3021–3104, doi: 10.1093/eurheartj/ehy339, indexed in Pubmed: 30165516.
30. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985; 28(7): 412–419, doi: 10.1007/BF00280883, indexed in Pubmed: 3899825.
31. American Diabetes Association. Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes. 2020; 38(1): 10–38, doi: 10.2337/cd20-as01, indexed in Pubmed: 31975748.
32. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Cir-

culation. 1986; 74(6): 1399–1406, doi: 10.1161/01.cir.74.6.1399, indexed in Pubmed: 3536154.
33. Szychlińska M, Baranowska-Jurkun A, Matuszewski W, et al. Markers of Subclinical Cardiovascular Disease in Patients with Adrenal Incidentaloma. Medicina (Kaunas). 2020; 56(2), doi: 10.3390/medicina56020069, indexed in Pubmed: 32050625.
34. Lupoli R, Ambrosino P, Tortora A, et al. Markers of atherosclerosis in patients with Cushing's syndrome: a meta-analysis of literature studies. Ann Med. 2017; 49(3): 206–216, doi: 10.1080/07853890.2016.1252055, indexed in Pubmed: 27763781.
35. Tauchmanovà L, Rossi R, Biondi B, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(11): 4872–4878, doi: 10.1210/jc.2001-011766, indexed in Pubmed: 12414841.
36. Androulakis II, Kaltsas GA, Kollias GE, et al. Patients with apparently nonfunctioning adrenal incidentalomas may be at increased cardiovascular risk due to excessive cortisol secretion. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(8): 2754–2762, doi: 10.1210/jc.2013-4064, indexed in Pubmed: 24712565.
37. Tuna MM, Imga NN, Doğan BA, et al. Non-functioning adrenal incidentalomas are associated with higher hypertension prevalence and higher risk of atherosclerosis. J Endocrinol Invest. 2014; 37(8): 765–768, doi: 10.1007/s40618-014-0106-5, indexed in Pubmed: 24923898.
38. Imga NN, Ucar Elalmis O, Muslum Tuna M, et al. The Relationship Between Increased Epicardial Fat Thickness and Left Ventricular Hypertrophy and Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Nonfunctional Adrenal Incidentaloma. Int J Endocrinol Metab. 2016; 14(3): e37635, doi: 10.5812/ijem.37635, indexed in Pubmed: 27942264.
39. Evran M, Akkuş G, Berk Bozdoğan İ, et al. Carotid Intima-Media Thickness as the Cardiometabolic Risk Indicator in Patients with Nonfunctional Adrenal Mass and Metabolic Syndrome Screening. Med Sci Monit. 2016; 22: 991–997, doi: 10.12659/msm.897714, indexed in Pubmed: 27015815.
40. Emral R, Aydoğan Bİ, Köse AD, et al. Could a nonfunctional adrenal incidentaloma be a risk factor for increased carotid intima-media thickness and metabolic syndrome. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2019; 66(7): 402–409, doi: 10.1016/j.endinu.2019.01.007, indexed in Pubmed: 30898604.
41. Cansu GB, Sarı R, Yılmaz N, et al. Markers of Subclinical Cardiovascular Disease in Nonfunctional Adrenal Incidentaloma Patients without Traditional Cardiovascular Risk Factors. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2017; 125(1): 57–63, doi: 10.1055/s-0042-109866, indexed in Pubmed: 27684725.
42. Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, et al. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study. Eur J Endocrinol. 2012; 166(4): 669–677, doi: 10.1530/EJE-11-1039, indexed in Pubmed: 22267278.
43. Saruta T, Sato A, Funder JW, et al. Increased expression of vascular angiotensin II type 1A receptor gene in glucocorticoid-induced hypertension. J Hypertens. 1994; 12(5): 511–516, indexed in Pubmed: 7930550.
44. Wang J, Zhu Y, Wang Z, et al. Hypertension Resolution after Laparoscopic Adrenal Tumor Resection in Patients of Adrenal Incidentaloma with Normal Hormone Levels. Urol Int. 2023; 107(2): 193–201, doi: 10.1159/000524803, indexed in Pubmed: 35671712.
45. Iacobone M, Citton M, Viel G, et al. Adrenalectomy may improve cardiovascular and metabolic impairment and ameliorate quality of life in patients with adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome. Surgery. 2012; 152(6): 991–997, doi: 10.1016/j.surg.2012.08.054, indexed in Pubmed: 23158173.
46. Mitchell IC, Auchus RJ, Juneja K, et al. "Subclinical Cushing's syndrome" is not subclinical: improvement after adrenalectomy in 9 patients. Surgery. 2007; 142(6): 900–5; discussion 905.e1, doi: 10.1016/j.surg.2007.10.001, indexed in Pubmed: 18063074.
47. Bancos I, Alahdab F, Crowley RK, et al. Therapy of Endocrine Disease: Improvement of cardiovascular risk factors after adrenalectomy in patients with adrenal tumors and subclinical Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2016; 175(6): R283–R295, doi: 10.1530/EJE-16-0465, indexed in Pubmed: 27450696.
48. Raffaelli M, De Crea C, D'Amato G, et al. Outcome of adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing syndrome. Surgery. 2017; 161(1): 264–271, doi: 10.1016/j.surg.2016.07.042, indexed in Pubmed: 27865591.

STRESZCZENIE

Nieczynny hormonalnie przypadkowiak nadnercza (NFAI) to zmiana nie wykazująca czynności hormonalnej, stwierdzona w badaniach obrazowych wykonywanych z innych przyczyn niż patologia nadnerczy. Hiperkortyzolemia, także postać subkliniczna, ma wpływ na zwiększoną częstość występowania otyłości, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń metabolizmu węglowodanów i hiperlipidemii. Wśród bezobjawowych pacjentów z gruczolakami nadnercza można zaobserwować wczesne stadia przebudowy układu sercowo-naczyniowego. Zmiany zachodzące w naczyniach wyprzedzają w czasie rozwój chorób układu krążenia i mogą przekładać się na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe (CVR). Zatem NFAI mogą stanowić niezależny od tradycyjnych czynnik CVR.

Celem pracy była analiza częstości występowania zaburzeń metabolicznych i zwiększenia grubości kompleksu błona środkowa- śródbłonek tętnicy szyjnej wspólnej (CIMT) u pacjentów z NFAI. Określono CVR według algorytmu SCORE i SCORE2 w badanych grupach. Ponadto analizie poddano potencjalne zależności pomiędzy grubością CIMT a parametrami metabolicznymi i wskaźnikami hormonalnymi w grupie osób z NFAI. Zbadano także zależności między CVR obliczanym według algorytmu SCORE i SCORE2 a parametrami metabolicznymi i hormonalnymi u pacjentów z NFAI.

Badanie przeprowadzono na grupie 46 osób z rozpoznaniem NFAI hospitalizowanych w Oddziale Klinicznym Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym w Olsztynie w okresie od stycznia 2020 do grudnia. Grupę kontrolną stanowiło 44 osób bez stwierdzonej patologii nadnerczy. W obu grupach przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe wraz z pomiarami antropometrycznymi. Badania laboratoryjne obejmowały pomiary stężenia sodu, potasu, kreatyniny, insuliny na czczo, lipidogramu, test obciążenia 75 g glukozy. Za pomocą ultrasonografii przeprowadzono pomiary CIMT. CVR oszacowano za pomocą algorytmu oceny ryzyka wieńcowego (SCORE oraz SCORE2).

W grupie pacjentów z NFAI wykazano istotnie większy obwód talii, wyższe ciśnienie skurczowe oraz rozkurczowe, wyższe stężenie sodu, insuliny na czczo i glukozy w 2 godz. OGTT, większą wartość CIMT oraz wyższe CVR obliczone według wskaźnika SCORE. Częściej występowało nadciśnienie tętnicze oraz nieprawidłowa tolerancja glukozy. Stwierdzono znamienne statystycznie dodatnie korelacje między CIMT a wiekiem, obwodem talii, wartością ciśnienia rozkurczowego oraz CVR obliczonego za pomocą wskaźnika SCORE. Wykazano znamienną statystycznie dodatnią korelację między CIMT a stężeniem kortyzolu w surowicy po hamowaniu 1 mg deksametazonu.

Na podstawie przeprowadzonych badań wysnuto następujące wnioski:

1. Wśród pacjentów z NFAI obserwujemy wczesne stadia remodelingu w układzie naczyniowym pod postacią zwiększenia grubości CIMT.
2. U pacjentów z NFAI stwierdza się wyższe CVR obliczone według algorytmu SCORE.
3. NFAI mogą stanowić niezależny czynnik CVR.
4. Temat ten wymaga dalszych wieloośrodkowych badań, co pozwoli na ustalenie działań prewencyjnych i terapeutycznych w tej grupie osób.

Słowa kluczowe: nieczynny hormonalnie przypadkowiak nadnercza; zaburzenia metaboliczne; CIMT; ryzyko sercowo-naczyniowe; SCORE

STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

Adrenal incidentaloma (AI) is an abnormal tissue mass in the adrenal gland that does not show hormonal activity, found during imaging examinations performed for non-endocrine reasons. Hypercortisolemia, also subclinical form, results in an increased incidence of obesity, hypertension, carbohydrate metabolism disorders and hyperlipidemia. Early stages of cardiovascular remodeling can be observed among asymptomatic patients with adrenal adenomas. Vascular changes precede the development of cardiovascular diseases and can increase cardiovascular risk (CVR). Therefore, NFAI may constitute a CVR factor independent of traditional ones.

The aim of the study was to analyze the incidence of metabolic alterations and the carotid intima-media thickness (CIMT) in NFAI patients. CVR according to SCORE and SCORE2 algorithms was assessed in both groups. Moreover, the relationships between CIMT, metabolic and hormonal parameters was determined in NFAI group. The relationship between CVR based on SCORE and SCORE2 algorithms, metabolic and hormonal parameters was determined in NFAI patients.

The study was conducted on a group of 46 people with NFAI hospitalized at the Clinical Department of Endocrinology, Diabetology and Internal Medicine at the Provincial Specialist Hospital in Olsztyn in the period from January 2020 to December 2020. The control group consisted of 44 people without diagnosed adrenal pathology. In both groups, a medical and a physical examination with anthropometric measurements were preformed. Laboratory tests included measurements of sodium, potassium, creatinine, fasting insulin concentrations, lipid profile, 75g glucose tolerance test (OGTT). IMT measurements of the common carotid artery were performed using ultrasonography. CVR was estimated using the coronary risk assessment algorithm (SCORE and SCORE2).

The NFAI group showed significantly higher waist circumference, higher systolic and diastolic blood pressure, higher sodium and glucose levels in 2h OGTT, a higher CIMT and a higher CVR calculated according to the SCORE algorithm. Hypertension and impaired glucose tolerance were more common in the NFAI group. Statistically significant positive correlations were found between CIMT and age, waist circumference, diastolic blood pressure and CVR based on SCORE algorithm. There was a statistically significant positive correlation between CIMT and serum cortisol levels after 1 mg dexamethasone suppression test.

Based on the research conducted, the following conclusions were drawn:

1. The presence of NFAI has a significant impact on the incidence of abdominal obesity, hypertension and impaired glucose tolerance.
2. Among patients with NFAI, early stages of remodeling in the vascular system in the form of an increased CIMT can be observed.
3. Among patients with NFAI, a higher CVR using SCORE algorithm can be found.
4. NFAI may be an independent CVR factor.
5. This topic requires further multi-center research, which will allow to establish preventive and therapeutic options in this group of people.

Keywords: non-functional adrenal incidentaloma; metabolic disorders; CIMT; cardiovascular risk; SCORE

INFORMACJA O CHARAKTERZE UDZIAŁU KANDYDATA I WSPÓŁAUTORÓW

Szychlińska M, Baranowska-Jurkun A, Matuszewski W, Wołos-Kłosowicz K, Bandurska-Stankiewicz E. Markers of Subclinical Cardiovascular Disease in Patients with Adrenal Incidentaloma. Medicina-Lithuania. 2020; 56(2):69.

Imię i nazwisko współautora	**Charakter współudziału**	**Procentowy wkład**
Doktorant Magdalena Szychlińska	Udział w koncepcji badania, przegląd piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu	75%
Angelika Baranowska-Jurkun	przegląd piśmiennictwa,	5%
Katarzyna Wołos-Kłosowicz	przegląd piśmiennictwa,	5%
Wojciech Matuszewski	przegląd piśmiennictwa,	5%
Elżbieta Bandurska-Stankiewicz	Udział w koncepcji badania, ocena merytoryczna pracy	10%

Szychlińska M, Rzeczkowska M, Gontarz-Nowak K, Matuszewski W, 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; 12(14):4612.

Imię i nazwisko współautora	**Charakter współudziału**	**Procentowy wkład**
Doktorant Magdalena Szychlińska	Udział w koncepcji badania, udział we wszystkich etapach badania, przygotowanie manuskryptu	75%
Magdalena Rzeczkowska	Udział w prowadzeniu badań i analizie wyników	5%
Katarzyna Gontarz-Nowak	Udział w prowadzeniu badań i analizie wyników	5%
Wojciech Matuszewski	Udział w analizie i dyskusji wyników	5%
Elżbieta Bandurska-Stankiewicz	Udział w koncepcji badania, analizie i dyskusji wyników, ocena merytoryczna pracy	10%

Szychlińska M, Rzeczkowska M, Matuszewski W, Bandurska-Stankiewicz E. Could a nonfunctional adrenal incidentaloma be a risk factor for increased carotid intima-media thickness and 10-year cardiovascular mortality based on the SCORE algorithm? A Study from a Single Center in Poland. Endokrynologia Polska 2023;74(6).

Imię i nazwisko współautora	**Charakter współudziału**	**Procentowy wkład**
Doktorant Magdalena Szychlińska	Udział w koncepcji badania, udział we wszystkich etapach badania, przygotowanie manuskryptu	80%
Magdalena Rzeczkowska	Udział w prowadzeniu badań i analizie wyników	5%
Wojciech Matuszewski	Udział w analizie i dyskusji wyników	5%
Elżbieta Bandurska-Stankiewicz	Udział w koncepcji badania, analizie i dyskusji wyników, ocena merytoryczna pracy	10%

OŚWIADCZENIA KANDYDATA I WSPÓŁAUTORÓW

Olsztyn, 09.01.2024

Lek Magdalena Szychlińska
Nauki Medyczne

Przewodniczący Rady Naukowej Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w
Olsztynie

OŚWIADCZENIE autora rozprawy doktorskiej

Oświadczam, że w pracy pod tytułem „Markers of Subclinical Cardiovascular Disease in Patients with Adrenal Incidentaloma" autorstwa Magdaleny Szychlińskiej, Angeliki Baranowskiej-Jurkun, Wojciecha Matuszewskiego, Katarzyny Wołos-Kłosowicz, Elżbiety Bandurskiej-Stankiewicz opublikowanej w czasopiśmie „Medicina- Lithuania" 2020; 56 (2), s. 1-14 mój wkład merytoryczny w jej przygotowanie szacuję na 75% i polegał on na: opracowywaniu koncepcji, analizie piśmiennictwa, przygotowaniu manuskryptu.

.....

(podpis kandydata)

Olsztyn, 09.01.2024

Lek. Angelika Baranowska-Jurkun
Oddział Kliniczny Endokrynologiczny, Diabetologiczny i Chorób Wewnętrzych
Wydział Lekarski
Collegium Medicum
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Przewodniczący Rady Naukowej Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w
Olsztynie

OŚWIADCZENIE współautora

Oświadczam, że w pracy pod tytułem „Markers of Subclinical Cardiovascular Disease in Patients with Adrenal Incidentaloma" autorstwa Magdaleny Szychlińskiej, Angeliki Baranowskiej-Jurkun, Wojciecha Matuszewskiego, Katarzyny Wołos-Kłosowicz, Elżbiety Bandurskiej-Stankiewicz opublikowanej w czasopiśmie „Medicina- Lithuania" 2020; 56 (2), s. 1-14 mój wkład merytoryczny w jej przygotowanie szacuję na 5% i polegał on na: analizie piśmiennictwa.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez Magdalenę Szychlińską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład kandydata Magdaleny Szychlińskiej polegający na opracowywaniu koncepcji, analizie piśmiennictwa, przygotowaniu manuskryptu.

Angelika Baranowska-Jurkun

.....

Olsztyn, 09.01.2024

Lek. Katarzyna Wołos- Kłosowicz
Oddział Kliniczny Endokrynologiczny, Diabetologiczny i Chorób Wewnętrzych
Wydział Lekarski
Collegium Medicum
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Przewodniczący Rady Naukowej Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w
Olsztynie

OŚWIADCZENIE współautora

Oświadczam, że w pracy pod tytułem „Markers of Subclinical Cardiovascular Disease in Patients with Adrenal Incidentaloma" autorstwa Magdaleny Szychlińskiej, Angeliki Baranowskiej-Jurkun, Wojciecha Matuszewskiego, Katarzyny Wołos-Kłosowicz, Elżbiety Bandurskiej-Stankiewicz opublikowanej w czasopiśmie „Medicina- Lithuania" 2020; 56 (2), s. 1-14 mój wkład merytoryczny w jej przygotowanie szacuję na 5% i polegał on na: analizie piśmiennictwa.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez Magdalenę Szychlińską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład kandydata Magdaleny Szychlińskiej polegający na opracowywaniu koncepcji, analizie piśmiennictwa, przygotowaniu manuskryptu.

Katarzyna Wołos-Kłosowicz

.....

Podpis

Olsztyn, 09.01.2024

Dr n. med. Wojciech Matuszewski
Oddział Kliniczny Endokrynologiczny, Diabetologiczny i Chorób Wewnętrzych
Wydział Lekarski
Collegium Medicum
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Przewodniczący Rady Naukowej Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w
Olsztynie

OŚWIADCZENIE współautora

Oświadczam, że w pracy pod tytułem „Markers of Subclinical Cardiovascular Disease in Patients with Adrenal Incidentaloma" autorstwa Magdaleny Szychlińskiej, Angeliki Baranowskiej-Jurkun, Wojciecha Matuszewskiego, Katarzyny Wołos-Kłosowicz, Elżbiety Bandurskiej-Stankiewicz opublikowanej w czasopiśmie „Medicina- Lithuania" 2020; 56 (2), s. 1-14 mój wkład merytoryczny w jej przygotowanie szacuję na 5% i polegał on na: analizie piśmiennictwa.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez Magdalenę Szychlińską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład kandydata Magdaleny Szychlińskiej polegający na opracowywaniu koncepcji, analizie piśmiennictwa, przygotowaniu manuskryptu.

dr n. med. Wojciech MATUSZEWSKI
SPECJALISTA CHORÓB WEWNĘTRZNYCH
DIABETOLOGII
24/8834/

.....
Podpis

Olsztyn, 09.01.2024

prof. dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska-Stankiewicz
Oddział Kliniczny Endokrynologiczny, Diabetologiczny i Chorób Wewnętrzych
Wydział Lekarski
Collegium Medicum
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Przewodniczący Rady Naukowej Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w
Olsztynie

OŚWIADCZENIE współautora

Oświadczam, że w pracy pod tytułem „Markers of Subclinical Cardiovascular Disease in Patients with Adrenal Incidentaloma" autorstwa Magdaleny Szychlińskiej, Angeliki Baranowskiej-Jurkun, Wojciecha Matuszewskiego, Katarzyny Wołos-Kłosowicz, Elżbiety Bandurskiej-Stankiewicz opublikowanej w czasopiśmie „Medicina- Lithuania" 2020; 56 (2), s. 1-14 mój wkład merytoryczny w jej przygotowanie szacuję na 10% i polegał on na: opracowywaniu koncepcji i ocenie merytorycznej tej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez Magdalenę Szychlińską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład kandydata Magdaleny Szychlińskiej polegający na opracowywaniu koncepcji, analizie piśmiennictwa, przygotowaniu manuskryptu.

.....

Podpis

Podpis

Olsztyn, 09.01.2024

Lek Magdalena Szychlińska
Nauki Medyczne

Przewodniczący Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

OŚWIADCZENIE autora rozprawy doktorskiej

Oświadczam, że w pracy pod tytułem „Do Non-Functional Adrenal Adenomas Affect Metabolic Profile and Carotid Intima-Media Thickness? A Single Centre Study from Poland" autorstwa Magdaleny Szychlińskiej, Magdaleny Rzeczkowskiej, Katarzyny Gontarz-Nowak, Wojciecha Matuszewskiego, Elżbiety Bandurskiej-Stankiewicz w czasopiśmie „Journal of Clinical Medicine" 2023; 12(14), s. 1-12 mój wkład merytoryczny w jej przygotowanie szacuję na 75% i polegał on na: opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

.....

(podpis kandydata)

Olsztyn, 09.01.2024

Lek. Magdalena Rzeczkowska
Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie

Przewodniczący Rady Naukowej Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w
Olsztynie

OŚWIADCZENIE współautora

Oświadczam, że w pracy pod tytułem „Do Non-Functional Adrenal Adenomas Affect Metabolic Profile and Carotid Intima-Media Thickness? A Single Centre Study from Poland" autorstwa Magdaleny Szychlińskiej, Magdaleny Rzeczkowskiej, Katarzyny Gontarz-Nowak, Wojciecha Matuszewskiego, Elżbiety Bandurskiej-Stankiewicz w czasopiśmie „Journal of Clinical Medicine" 2023; 12(14), s. 1-12 mój wkład merytoryczny w jej przygotowanie szacuję na 5% i polegał on na opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez Magdalenę Szychlińską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład kandydata Magdaleny Szychlińskiej polegający na opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

lek. Magdalena Rzeczkowska
specjalista radiologii
i diagnostyki obrazowej
PWZ 1598518

Podpis

Olsztyn, 09.01.2024

Lek. Katarzyna Gontarz-Nowak
Oddział Kliniczny Endokrynologiczny, Diabetologiczny i Chorób Wewnętrzych
Wydział Lekarski
Collegium Medicum
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Przewodniczący Rady Naukowej Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w
Olsztynie

OŚWIADCZENIE współautora

Oświadczam, że w pracy pod tytułem „Do Non-Functional Adrenal Adenomas Affect Metabolic Profile and Carotid Intima-Media Thickness? A Single Centre Study from Poland" autorstwa Magdaleny Szychlińskiej, Magdaleny Rzeczkowskiej, Katarzyny Gontarz-Nowak, Wojciecha Matuszewskiego, Elżbiety Bandurskiej-Stankiewicz w czasopiśmie „Journal of Clinical Medicine" 2023; 12(14), s. 1-12 mój wkład merytoryczny w jej przygotowanie szacuję na 5% i polegał on na opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez Magdalenę Szychlińską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład kandydata Magdaleny Szychlińskiej polegający na opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Gontarz-Nowak Katarzyna

Podpis

Olsztyn, 09.01.2024

Dr n. med. Wojciech Matuszewski
Oddział Kliniczny Endokrynologiczny, Diabetologiczny i Chorób Wewnętrzych
Wydział Lekarski
Collegium Medicum
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Przewodniczący Rady Naukowej Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w
Olsztynie

OŚWIADCZENIE współautora

Oświadczam, że w pracy pod tytułem „Do Non-Functional Adrenal Adenomas Affect Metabolic Profile and Carotid Intima-Media Thickness? A Single Centre Study from Poland" autorstwa Magdaleny Szychlińskiej, Magdaleny Rzeczkowskiej, Katarzyny Gontarz-Nowak, Wojciecha Matuszewskiego, Elżbiety Bandurskiej-Stankiewicz w czasopiśmie„Journal of Clinical Medicine" 2023; 12(14), s. 1-12 mój wkład merytoryczny w jej przygotowanie szacuję na 5% i polegał on na: interpretacji wyników i ocenie merytorycznej tej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez Magdalenę Szychlińską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład kandydata Magdaleny Szychlińskiej polegający na opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

dr n. med. Wojciech Matuszewski
SPECJALISTA CHORÓB WEWNĘTRZNYCH
DIABETOLOG

.....

Podpis

Olsztyn, 09.01.2024

prof. dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska-Stankiewicz
Oddział Kliniczny Endokrynologiczny, Diabetologiczny i Chorób Wewnętrzych
Wydział Lekarski
Collegium Medicum
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Przewodniczący Rady Naukowej Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w
Olsztynie

OŚWIADCZENIE współautora

Oświadczam, że w pracy pod tytułem „Do Non-Functional Adrenal Adenomas Affect Metabolic Profile and Carotid Intima-Media Thickness? A Single Centre Study from Poland" autorstwa Magdaleny Szychlińskiej, Magdaleny Rzeczkowskiej, Katarzyny Gontarz-Nowak, Wojciecha Matuszewskiego, Elżbiety Bandurskiej-Stankiewicz w czasopiśmie „Journal of Clinical Medicine" 2023; 12(14), s. 1-12 mój wkład merytoryczny w jej przygotowanie szacuję na 10% i polegał on na: opracowywaniu koncepcji, interpretacji wyników i ocenie merytorycznej tej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez Magdalenę Szychlińską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład kandydata Magdaleny Szychlińskiej polegający na opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

.....

Podpis

Olsztyn, 09.01.2024

Lek Magdalena Szychlińska
Nauki Medyczne

Przewodniczący Rady Naukowej Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w
Olsztynie

OŚWIADCZENIE autora rozprawy doktorskiej

Oświadczam, że w pracy pod tytułem „Could a nonfunctional adrenal incidentaloma be a risk factor for increased carotid intima-media thickness and 10-year cardiovascular mortality based on the SCORE algorithm? A Study from a Single Center in Poland." autorstwa Magdaleny Szychlińskiej, Magdaleny Rzeczkowskiej, Wojciecha Matuszewskiego, Elżbiety Bandurskiej-Stankiewicz w czasopiśmie „Endokrynologia Polska" 2023;74(6) mój wkład merytoryczny w jej przygotowanie szacuję na 80% i polegał on na: opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Szychlińska
.....
(podpis kandydata)

Olsztyn, 09.01.2024

Lek. Magdalena Rzeczkowska
Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie

Przewodniczący Rady Naukowej Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w
Olsztynie

OŚWIADCZENIE współautora

Oświadczam, że w pracy pod tytułem „Could a nonfunctional adrenal incidentaloma be a risk factor for increased carotid intima-media thickness and 10-year cardiovascular mortality based on the SCORE algorithm? A Study from a Single Center in Poland." autorstwa Magdaleny Szychlińskiej, Magdaleny Rzeczkowskiej, Wojciecha Matuszewskiego, Elżbiety Bandurskiej-Stankiewicz w czasopiśmie „Endokrynologia Polska" 2023;74(6) mój wkład merytoryczny w jej przygotowanie szacuję na 5% i polegał on na opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez Magdalenę Szychlińską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład kandydata Magdaleny Szychlińskiej polegający na opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

lek. Magdalena Rzeczkowska
specjalista radiologii
i diagnostyki obrazowej
PWZ 153[illegible]16

Podpis

Olsztyn, 09.01.2024

Dr n. med. Wojciech Matuszewski
Oddział Kliniczny Endokrynologiczny, Diabetologiczny i Chorób Wewnętrzych
Wydział Lekarski
Collegium Medicum
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Przewodniczący Rady Naukowej Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w
Olsztynie

OŚWIADCZENIE współautora

Oświadczam, że w pracy pod tytułem „Could a nonfunctional adrenal incidentaloma be a risk factor for increased carotid intima-media thickness and 10-year cardiovascular mortality based on the SCORE algorithm? A Study from a Single Center in Poland." autorstwa Magdaleny Szychlińskiej, Magdaleny Rzeczkowskiej, Wojciecha Matuszewskiego, Elżbiety Bandurskiej-Stankiewicz w czasopiśmie „Endokrynologia Polska" 2023;74(6) mój wkład merytoryczny w jej przygotowanie szacuję na 5% i polegał on na: interpretacji wyników i ocenie merytorycznej tej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez Magdalenę Szychlińską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład kandydata Magdaleny Szychlińskiej polegający na opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

dr n. med. Wojciech Matuszewski
SPECJALISTA CHORÓB WEWNĘTRZNYCH
DIABETOLOG
2[illegible]8345

.....
Podpis

Olsztyn, 09.01.2024

prof. dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska-Stankiewicz
Oddział Kliniczny Endokrynologiczny, Diabetologiczny i Chorób Wewnętrzych
Wydział Lekarski
Collegium Medicum
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Przewodniczący Rady Naukowej Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w
Olsztynie

OŚWIADCZENIE współautora

Oświadczam, że w pracy pod tytułem „Could a nonfunctional adrenal incidentaloma be a risk factor for increased carotid intima-media thickness and 10-year cardiovascular mortality based on the SCORE algorithm? A Study from a Single Center in Poland." autorstwa Magdaleny Szychlińskiej, Magdaleny Rzeczkowskiej, Wojciecha Matuszewskiego, Elżbiety Bandurskiej-Stankiewicz w czasopiśmie „Endokrynologia Polska" 2023;74(6) mój wkład merytoryczny w jej przygotowanie szacuję na 10% i polegał on na: opracowywaniu koncepcji, interpretacji wyników i ocenie merytorycznej tej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez Magdalenę Szychlińską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład kandydata Magdaleny Szychlińskiej polegający na opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

.....

Podpis

OŚWIADCZENIE KOMISJI BIOETYCZNEJ

UCHWAŁA Nr 17/2020

Komisji Bioetycznej

przy Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

z dnia 29 kwietnia 2020r.

w sprawie akceptacji programu badawczego

Na podstawie ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2019 r. poz. 537 ze zm.), ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019, poz. 499 ze zm.), rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dn. 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. z 1999 r., Nr 47, poz.480), ustawę z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 186), rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz.U. z 2004 r., Nr 104, poz.1107), rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004.104.1108), rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 października 2018 r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz opłat za założenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego. (Dz. U. z 2018 r., poz. 1994 ze zm.), rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004. Nr 101.1034 ze zm.).

Komisja Bioetyczna

w składzie określonym w załączniku Nr 1 do uchwały, na posiedzeniu w dniu 29 kwietnia 2020r.:

• rozpatrzyła wniosek złożony w dniu 1.04.2020r. przez panią lek. Magdalenę Szychlińską – dotyczący akceptacji programu badawczego:

Markery subklinicznej choroby sercowo-naczyniowej u pacjentów z nieczynnymi hormonalnie guzami nadnercza

• zapoznała się z opinią opracowaną przez pana dr n. med. Tadeusza Żechowicza

W wyniku przeprowadzonej dyskusji, rozpatrzeniu dokumentów (załącznik Nr 2 do uchwały) i głosowania (10 głosów za)

uchwala
co następuje:

§ 1

Wyraża się akceptację programu badawczego pt.: *Markery subklinicznej choroby sercowo-naczyniowej u pacjentów z nieczynnymi hormonalnie guzami nadnercza.*

§ 2

Komisja zobowiązuje badacza do realizacji zaleceń zawartych w Uchwale tutejszej Komisji podjętej w dniu 29.04.2020r.

§ 3

Komisja zobowiązuje badacza do:

1. Zgłoszenia zmian i odchyleń w protokole badania oraz wpływających na przebieg badania;
2. Raportowania ciężkich, nieoczekiwanych, niepożądanych działań produktu badanego;
3. Sporządzania rocznych i końcowych raportów z przebiegu eksperymentu oraz przyczynach przedwczesnego zakończenia badania.

§ 4

1. Od niniejszej uchwały przysługuje prawo wniesienia odwołania do Odwoławczej Komisji Bioetycznej w terminie 14 dni od jej doręczenia – za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie.
2. Odwołanie, o którym mowa w ust. 1 przysługuje:
   1) Podmiotowi zamierzającemu przeprowadzić eksperyment medyczny,
   2) Kierownikowi zakładu opieki zdrowotnej, w którym eksperyment medyczny ma być przeprowadzony.

§ 5

Uchwała wchodzi w życie z dniem podjęcia.

UNIWERSYTET WARMIŃSKO-MAZURSKI
w Olsztynie
KOMISJA BIOETYCZNA
10-082 Olsztyn, al. Warszawska 30
tel. 89 524 53 04, tel./fax 89 524 53 07

PRZEWODNICZĄCA
KOMISJI BIOETYCZNEJ
prof. dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska-Stankiewicz

Oświadczenie

Niezależna Komisja Biotyczna przy Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie oświadcza, że jej organizacja i działanie jest zgodne z Zasadami Prawidłowego Prowadzenia Badań Klinicznych GCP (Good Clinical Practice) i obowiązującymi przepisami.

UCHWAŁA Nr 35/2020

Komisji Bioetycznej

przy Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

z dnia 22 października 2020r.

dotycząca poprawki do Uchwały Nr 17/2020

Na podstawie ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2019 r. poz. 537 ze zm.), ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019, poz. 499 ze zm.), rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dn. 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. z 1999 r., Nr 47, poz.480), ustawę z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 186), rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz.U. z 2004 r., Nr 104, poz.1107), rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004.104.1108), rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 października 2018 r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz opłat za założenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego. (Dz. U. z 2018 r., poz. 1994 ze zm.), rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004. Nr 101.1034 ze zm.).

Komisja Bioetyczna

w składzie określonym w załączniku Nr 1 do uchwały, na posiedzeniu w dniu 22 października 2020r.:

• rozpatrzyła zgłoszenie poprawki do programu badawczego pt. ***Markery subklinicznej choroby sercowo-naczyniowej u pacjentów z nieczynnymi hormonalnie guzami nadnercza***

Poprawka dotyczy: zmian wprowadzonych w protokole badania, informacji dla pacjenta, karcie obserwacji klinicznej.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji, rozpatrzeniu dokumentów (załącznik Nr 2 do uchwały) i głosowania (9 głosów za) Komisja Bioetyczna zmiany zaopiniowała pozytywnie.

UNIWERSYTET WARMIŃSKO-MAZURSKI
w Olsztynie
KOMISJA BIOETYCZNA
10-082 Olsztyn, al. Warszawska 30
tel. 89 524 53 04, tel./fax 89 524 53 07

PRZEWODNICZĄCA
KOMISJI BIOETYCZNEJ
prof. dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska-Stankiewicz

Oświadczenie

Niezależna Komisja Biotyczna przy Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie oświadcza, że jej organizacja i działanie jest zgodne z Zasadami Prawidłowego Prowadzenia Badań Klinicznych GCP (Good Clinical Practice) i obowiązującymi przepisami.

ŹRÓDŁA FINANSOWANIA PRACY

Praca została sfinansowana przez Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie w ramach projektu statutowego o numerze 61.610.005.110.

PIŚMIENNICTWO

[1] Bednarczuk T, Bolanowski M, Sworczak K, Górnicka B, Cieszanowski A, Otto M, Ambroziak U, Pachucki J, Kubicka E, Babińska A, Koperski Ł, Januszewicz A, Prejbisz A, Górska M, Jarząb B, Hubalewska-Dydejczyk A, Glinicki P, Ruchała M, Kasperlik-Załuska A. Adrenal incidentaloma in adults — management recommendations by the Polish Society of Endocrinology, Endokrynol Pol. **2016**;67(2):234-58. doi: 10.5603/EP.a2016.0039.

[2] Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers OM. 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. **2016**;175(2):G1-G34. doi: 10.1530/EJE-16-0467.

[3] Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, Borasio P, Fava C, Dogliotti L, Scagliotti GV, Angeli A, Terzolo M. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. J Endocrinol Invest. **2006**;29(4):298-302. doi: 10.1007/BF03344099.

[4] Altieri B, Tirabassi G, Della Casa S, Ronchi CL, Balercia G, Orio F, Pontecorvi A, Colao A, Muscogiuri G. Adrenocortical tumors and insulin resistance: What is the first step? Int J Cancer. **2016**;138(12):2785-94. doi: 10.1002/ijc.29950.

[5] Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The Incidental Adrenal Mass on CT: Prevalence of Adrenal Disease in 1,049 Consecutive Adrenal Masses in Patients with No Known Malignancy. **2008**;190(5):1163-8. doi: 10.2214/AJR.07.2799.

[6] Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, Reimondo G, Pia A, Toscano V, Zini M, Borretta G, Papini E, Garofalo P, Allolio B, Dupas B, Mantero F, Tabarin A. AME position statement on adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol . **2011**;164:851–870. doi: 10.1530/EJE-10-1147.

[7] Androulakis II, Kaltsas GA, Kollias GE, Markou AC, Gouli AK, Thomas DA, Alexandraki KI, Papamichael CM, Hadjidakis DJ, Piaditis GP. Patients With Apparently Nonfunctioning Adrenal Incidentalomas May Be at Increased Cardiovascular Risk Due to Excessive Cortisol Secretion. J Clin Endocrinol Metab. **2014**;99(8):2754-62. doi: 10.1210/jc.2013-4064.

[8] Kelsall A, Iqbal A, Newell-Price J. Adrenal incidentaloma: cardiovascular and metabolic effects of mild cortisol excess. Gland Surg. **2020**;9(1):94-104. doi: 10.21037/gs.2019.11.19.

[9] Papanastasiou L, Alexandraki KI, Androulakis II, Fountoulakis S, Kounadi T, Markou A, Tsiavos V, Samara C, Papaioannou TG, Piaditis G, Kaltsas G. Concomitant alterations of metabolic parameters, cardiovascular risk factors and altered cortisol secretion in patients with adrenal incidentalomas during prolonged follow-up. Clin Endocrinol (Oxf). **2017**;86(4):488-498. doi: 10.1111/cen.13294.

[10] Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation. **2007**;115(4):459-67. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875.

[11] Iwakiri T, Yano Y, Sato Y, Hatakeyama K, Marutsuka K, Fujimoto S, Kitamura K, Kario K, Asada Y. Usefulness of carotid intima-media thickness measurement as an indicator of

generalized atherosclerosis: findings from autopsy analysis. Atherosclerosis. **2012**;225(2):359-62. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.033

[12] Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. JACC Cardiovasc Imaging. **2014**;7(10):1025-38. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.11.014.

[13] de Groot E, van Leuven SI, Duivenvoorden R, Meuwese MC, Akdim F, Bots ML, Kastelein JJ. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. **2008**;5(5):280-8. doi: 10.1038/ncpcardio1163.

[14] Juonala M, Kähönen M, Laitinen T, Hutri-Kähönen N, Jokinen E, Taittonen L, Pietikäinen M, Helenius H, Viikari JS, Raitakari OT. Effect of age and sex on carotid intima-media thickness, elasticity and brachial endothelial function in healthy adults: the cardiovascular risk in Young Finns Study. Eur Heart J. **2008**;29(9):1198-206. doi: 10.1093/eurheartj/ehm556.

[15] O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med. **1999**;340(1):14-22. doi: 10.1056/NEJM199901073400103.

[16] van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, Hoeks AP, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. Stroke. **2001**;32(2):454-60. doi: 10.1161/01.str.32.2.454.

[17] Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. **2016**;37(29):2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.

[18] SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J. **2021**;42(25):2439-2454. doi: 10.1093/eurheartj/ehab309

[19] Emral R, Aydoğan Bİ, Köse AD, Demir Ö, Çorapçıoğlu D. Could a nonfunctional adrenal incidentaloma be a risk factor for increased carotid intima-media thickness and metabolic syndrome. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). **2019**;66(7):402-409. doi: 10.1016/j.endinu.2019.01.007.

[20] Whitworth JA, Williamson PM, Mangos G, Kelly JJ. Cardiovascular consequences of cortisol excess. Vasc Health Risk Manag. **2005**;1(4):291-9. doi: 10.2147/vhrm.2005.1.4.291.

[21] Isidori AM, Graziadio C, Paragliola RM, Cozzolino A, Ambrogio AG, Colao A, Corsello SM, Pivonello R; ABC Study Group. The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. J Hypertens. **2015**;33(1):44-60. doi: 10.1097/HJH.0000000000000415.

[22] Yiu KH, Marsan NA, Delgado V, Biermasz NR, Holman ER, Smit JW, Feelders RA, Bax JJ, Pereira AM. Increased myocardial fibrosis and left ventricular dysfunction in Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol. **2012**;166(1):27-34. doi: 10.1530/EJE-11-0601.

[23] Anagnostis P, Karras SN, Athyros VG, Mikhailidis DP, Karagiannis A. Subclinical Cushing's syndrome and cardiovascular disease. Lancet Diabetes Endocrinol. **2014**;2(5):361. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70080-4.

[24] Evran M, Akkuş G, Berk Bozdoğan İ, Gök M, Deniz A, Sert M, Tetiker T. Carotid Intima-Media Thickness as the Cardiometabolic Risk Indicator in Patients with Nonfunctional Adrenal Mass and Metabolic Syndrome Screening. Med Sci Monit. **2016**;26;22:991-7. doi: 10.12659/msm.897714.

[25] Tuna MM, Imga NN, Doğan BA, Yılmaz FM, Topçuoğlu C, Akbaba G, Berker D, Güler S. Non-functioning adrenal incidentalomas are associated with higher hypertension prevalence and higher risk of atherosclerosis. J Endocrinol Invest. **2014**;37(8):765-768. doi: 10.1007/s40618-014-0106-5.

[26] Cansu GB, Sarı R, Yılmaz N, Özdem S, Çubuk M. Markers of Subclinical Cardiovascular Disease in Nonfunctional Adrenal Incidentaloma Patients without Traditional Cardiovascular Risk Factors. Exp Clin Endocrinol Diabetes. **2017**;125(1):57-63. doi: 10.1055/s-0042-109866.

[27] Akkan T, Altay M, Ünsal Y, Dağdeviren M, Beyan E. Nonfunctioning adrenal incidentaloma affecting central blood pressure and arterial stiffness parameters. Endocrine. **2017**;58(3):513-520. doi: 10.1007/s12020-017-1439-6.

[28] Sbardella E, Minnetti M, D'Aluisio D, Rizza L, Di Giorgio MR, Vinci F, Pofi R, Giannetta E, Venneri MA, Vestri A, Morelli S, Lenzi A, Isidori AM. Cardiovascular features of possible autonomous cortisol secretion in patients with adrenal incidentalomas, European Journal of Endocrinology. **2018**; 178(5):501-511. doi:10.1530/EJE-17-0986

[29] Androulakis II, Kaltsas GA, Kollias GE, Markou AC, Gouli AK, Thomas DA, Alexandraki KI, Papamichael CM, Hadjidakis DJ, Piaditis GP. Patients with apparently onfunctioning adrenal incidentalomas may be at increased cardiovascular risk due to excessive cortisol secretion. J. Clin. Endocrinol. Metab. **2014**, 99, 2754–2762. doi: 10.1210/jc.2013-4064

[30] Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R; International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol. **2002**;39(2):257-65. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01746-6. `

[31] Fathi R, Haluska B, Isbel N, Short L, Marwick TH. The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. J Am Coll Cardiol. **2004**;43(4):616-23. doi: 10.1016/j.jacc.2003.09.042.

[32] Ermetici F, Dall'Asta C, Malavazos AE, Coman C, Morricone L, Montericcio V, Ambrosi B. Echocardiographic alterations in patients with non-functioning adrenal incidentaloma. J Endocrinol Invest. **2008**;31(6):573-7. doi: 10.1007/BF03346410.

[33] Imga NN, Elalmıs OU, Tuna MM, Dogan BA, Sahın D, Gursoy T, Yalcın Y, Berker D, Guler S. Comparison of echocardiographic findings in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas. Kaohsiung J Med Sci. **2017**;33(6):295-301. doi: 10.1016/j.kjms.2017.04.002.

[34] Sokmen G, Sahin M, Tuzun D, Sokmen A, Bolat H, Oguz A, Doganer A, Nacar H, Gul K. Assessment of Subclinical Cardiac Alterations and Atrial Electromechanical Delay by Tissue Doppler Echocardiography in Patients with Nonfunctioning Adrenal Incidentaloma. Arq Bras Cardiol. **2018**;111(5):656-663. doi: 10.5935/abc.20180188

[35] Iacobellis G, Petramala L, Barbaro G, Kargi AY, Serra V, Zinnamosca L, Colangelo L, Marinelli C, Ciardi A, De Toma G, Letizia C. Epicardial fat thickness and left ventricular mass in subjects with adrenal incidentaloma. Endocrine. **2013**;44(2):532-6. doi: 10.1007/s12020-013-9902-5.

[36] Imga NN, Ucar Elalmis O, Muslum Tuna M, Aycıcek Dogan B, Sahin D, Berker D, Guler S. The Relationship between Increased Epicardial Fat Thickness and Left Ventricular Hypertrophy and Carotid Intima-Media Thickness in PatientsWith Nonfunctional Adrenal Incidentaloma. Int. J. Endocrinol. Metab. **2016**,14: e37635. DOI: 10.5812/ijem.37635

[37] Garrapa GG, Pantanetti P, Arnaldi G, Mantero F, Faloia E. Body composition and metabolic features in women with adrenal incidentaloma or Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. **2001**;86(11):5301-6. doi: 10.1210/jcem.86.11.8059.

[38] Ribeiro Cavalari EM, de Paula MP, Arruda M, Carraro N, Martins A, de Souza K, Coelho MC, de Oliveira E Silva de Morais NA, Moraes AB, Vieira Neto L. Nonfunctioning adrenal incidentaloma: A novel predictive factor for metabolic syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). **2018**;89(5):586-595. doi: 10.1111/cen.13822.

[39] Lopez D, Luque-Fernandez MA, Steele A, Adler GK, Turchin A, Vaidya A. "Nonfunctional" Adrenal Tumors and the Risk for Incident Diabetes and Cardiovascular Outcomes: A Cohort Study. Ann Intern Med. **2016**;165(8):533-542. doi: 10.7326/M16-0547

[40] Karatas S, Hacioglu Y, Beysel S. Metabolic syndrome and Visceral Adiposity Index in non-functional adrenal adenomas. Arch Endocrinol Metab. **2023**;67(3):323-329. doi: 10.20945/2359-3997000000547.

[41] Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated With the Metabolic Syndrome. Diabetes Care **2001**;24:683–689. doi: 10.2337/diacare.24.4.683.

[42] 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. **2023**;81(3):484-491. doi: 10.1007/s12020-023-03396-6.

[43] Terzolo M, Pia A, Alì A, Osella G, Reimondo G, Bovio S, Daffara F, Procopio M, Paccotti P, Borretta G, Angeli A. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? J Clin Endocrinol Metab. **2002**;87(3):998-1003. doi: 10.1210/jcem.87.3.8277.

[44] Krzyżewska K, Niemczuk E, Myśliwiec BJ, Junik R. Glucose metabolism disorders in patients with non-functioning adrenal adenomas - single-centre experience. Endokrynol Pol. **2017**;68(4):416-421. doi: 10.5603/EP.a2017.0034

[45] Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, Morselli-Labate AM, Giampalma E, Mosconi C, Pagotto U, Pasquali R. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study. Eur J Endocrinol. **2012**; 166(4): 669–677, doi: 10.1530/EJE-11-1039

[46] Anagnostis P, Karras SN, Athyros VG, Mikhailidis DP, Karagiannis A. Subclinical Cushing's syndrome and cardiovascular disease. Lancet Diabetes Endocrinol. **2014**;2(5): 361, doi: 10.1016/S2213-8587(14)70080-4,