

## Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con incidentaloma adrenal

### Cardiovascular Risk Factor in patients with Adrenal Incidentaloma

Noraika Domínguez Pacheco<sup>1\*</sup>

Olga Cecilia Martínez Colete<sup>1</sup>

Marisela Nuez Vilar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [totb64@yahoo.com](mailto:totb64@yahoo.com)

#### RESUMEN

**Introducción:** Se ha reportado la elevada frecuencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con incidentaloma adrenal, y se ha demostrado su relación directa en aquellos que presentan incidentaloma adrenal e hipercortisolismo subclínico.

**Objetivos:** Describir los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con incidentaloma adrenal y determinar su asociación con la presencia de hipercortisolismo subclínico.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en pacientes con incidentaloma adrenal diagnosticado por tomografía axial computarizada entre enero de 2006 y noviembre de 2018.

**Resultados:** La muestra incluyó 100 pacientes. Los factores de riesgo cardiovascular más frecuentes fueron sobrepeso/obesidad (68 %), dislipidemia (64 %) e hipertensión arterial (62 %). Fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con adenoma benigno el sobrepeso/obesidad (80 %) y la hipertensión arterial (80 %). La dislipidemia fue también más frecuente (73,3 %), pero sin diferencias significativas. El hipercortisolismo subclínico se presentó en 17 pacientes, la mayoría en el grupo de adenoma benigno. Se demostró relación significativa entre el hipercortisolismo subclínico, la hipertensión arterial y

diabetes/prediabetes. La ausencia de hipercortisolismo subclínico tuvo una relación significativa con la ausencia de factores de riesgo cardiovascular.

**Conclusiones:** Los factores de riesgo cardiovascular fueron frecuentes en pacientes con incidentaloma adrenal y en su mayoría mostraron asociación significativa con el hipercortisolismo subclínico.

**Palabras clave:** factores de riesgo cardiovascular; incidentaloma adrenal; hipercortisolismo subclínico.

## ABSTRACT

**Introduction:** High frequency of cardiovascular risk factors has been reported in patients with adrenal incidentaloma. Its direct relationship has also been demonstrated in patients with adrenal incidentaloma and subclinical hypercortisolism.

**Objectives:** To describe cardiovascular risk factors in patients with adrenal incidentaloma and to determine its association with the presence of subclinical hypercortisolism.

**Methods:** A retrospective descriptive study was carried out in patients with adrenal incidentaloma diagnosed by computerized axial tomography between January 2006 and November 2018.

**Results:** The sample included one hundred patients. The most frequent cardiovascular risk factors were overweight/obesity (68%), dyslipidemia (64%), and arterial hypertension (62%). Overweight/obesity (80%) and arterial hypertension (80%) were significantly more frequent in patients with benign adenoma. Dyslipidemia was also more frequent (73.3%), but without significant differences. Subclinical hypercortisolism occurred in seventeen patients, the majority in the benign adenoma group. A significant relationship was demonstrated between subclinical hypercortisolism, arterial hypertension and diabetes/prediabetes. The absence of subclinical hypercortisolism had a significant relationship with the absence of cardiovascular risk factors.

**Conclusions:** Cardiovascular risk factors were frequent in patients with adrenal incidentaloma. Most of these cases showed a significant association with subclinical hypercortisolism.

**Keywords:** cardiovascular risk factors; adrenal incidentaloma; subclinical hypercortisolism.

Recibido: 19/02/2020

Aceptado: 16/10/2020

## Introducción

El incidentaloma adrenal (IA) es una masa usualmente mayor a 1 cm de diámetro, descubierto al azar, “incidentalmente” en el curso de pruebas diagnóstico o tratamiento para otras condiciones clínicas, diferentes a patologías adrenales.<sup>(1)</sup> Se considera un problema de salud derivado de la tecnología, ya que su incidencia se incrementa por el advenimiento y universalización del uso de modernas técnicas de imagen de alta resolución, como Tomografía Axial Computarizada (TAC) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN).<sup>(2,3)</sup> La prevalencia de IA es mayor mientras aumenta la edad, con un pico de incidencia entre la 5.<sup>a</sup> y 7.<sup>a</sup> décadas de vida. Es muy poco frecuente el diagnóstico antes de los 30 años, la proporción de mujeres a hombres es 2:1, respectivamente.<sup>(4,5)</sup> Ha quedado precisado, después de varios años de investigaciones clínicas y epidemiológicas, que los IA generalmente son adenomas benignos no funcionantes, que la frecuencia de lesiones malignas se reporta generalmente por debajo de 10 % y que entre un 5 y 20 % de los tumores presentan secreción subclínica de cortisol, aldosterona o catecolaminas.<sup>(6,7,8)</sup>

Un aspecto que se ha observado y posteriormente estudiado ha sido la elevada frecuencia con la que se presentan, en pacientes con IA, los factores de riesgo cardiovasculares (FRVC) como obesidad, hipertensión arterial (HTA) y trastornos del metabolismo de los carbohidratos y lípidos.<sup>(9,10,11)</sup> Se ha propuesto que esto sucede debido a la relación directa de estas comorbilidades con la presencia de complicaciones propias de la exposición a un exceso de cortisol en los pacientes con hiper cortisolismo subclínico (HCS), que es el trastorno de secreción hormonal que se encuentra con mayor frecuencia en estos pacientes. Se plantea que la

resistencia insulínica provocada por la hipersecreción anómala del cortisol, aunque no produce un Síndrome de Cushing clásico, puede tener las consecuencias clínicas antes señaladas en pacientes con IA.<sup>(12,13)</sup>

Con estos datos, es entendible la mayor incidencia de eventos cardiovasculares como muerte súbita y cardiopatía isquémica en este grupo de pacientes.<sup>(14)</sup> Existe controversia acerca de que si la exéresis de los tumores en pacientes con HCS mejoren el estado clínico y metabólico en relación con los FRCV.<sup>(15,16,17,18,19)</sup> Por otra parte, el HCS no es exclusivo de los tumores corticales, pues se conoce que pacientes con diabetes mellitus y obesidad, pueden presentar HCS asociado, sin presentar ningún tumor adrenal.<sup>(20,21)</sup>

En base a todos los elementos antes señalados, es importante conocer cómo se comportan los FRCV en pacientes con IA en nuestro medio y si se asocian a la hiperfunción subclínica de cortisol.

Los objetivos propuestos con la investigación son: describir frecuencia y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con incidentaloma adrenal y determinar su asociación con la presencia de hipercortisolismo subclínico. Esto a través de un estudio descriptivo, retrospectivo en pacientes con incidentaloma adrenal diagnosticado por tomografía axial computarizada entre enero de 2006 y noviembre de 2018.

## Métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en pacientes con incidentaloma adrenal diagnosticado por tomografía axial computarizada entre enero de 2006 y noviembre de 2018, a los que se les aplicó el protocolo asistencial de enfermedades adrenales del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras.<sup>(22)</sup> La muestra estuvo integrada por 100 pacientes con incidentaloma adrenal.

Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), tensión arterial, glucemia, prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTG-O)

de dos horas en pacientes sin diagnóstico previo de trastornos del metabolismo de la glucosa, colesterol total y triglicéridos.

Se determinó la existencia de factores de riesgo cardiovascular: sobrepeso/obesidad (IMC mayor o igual a 25 kg/m<sup>2</sup> de superficie corporal), HTA: antecedentes de HTA, o TAS mayor o igual a 140 mm Hg y/o TAD mayor o igual a 90 mm Hg al momento del estudio según la media de tres mediciones, dislipidemia: pacientes en tratamiento por el trastorno ya diagnosticado, o en los que se encontró colesterol mayor que 5,2 mmol/L y/o triglicéridos mayor que 1,7 mmol/L, diabetes: antecedentes documentados previos, o dos glucemias en ayunas mayores o igual a 7 mmol/L, PTG-O de 2 horas con glucemia en la segunda hora poscarga de 75 gramos de glucosa mayor o igual a 11,1 mmol/l, prediabetes: glucemia en ayunas entre 5,5 y 6,9 mmol/L, o glucemia a las dos horas de la PTG-O entre 7,8 y 11 mmol/L. La evaluación funcional de la corteza suprarrenal se realizó mediante las determinaciones de cortisol posinhibición nocturna con 1mg de dexametasona (DXM). Se consideró inhibido cuando las cifras de cortisol estaban  $\leq$  de 50 nmol/L y cortisol plasmático 11 pm, como normal  $\leq$  140 nmol/L. Se determinó la presencia de HCS si: 1) coincidieron cortisol 11 pm  $\geq$  140 nmol/L y cortisol posinhibición con 1mg DXM  $\geq$  50 nmol/L, 2) se detectó cortisol 11 pm aislado  $\geq$  200nmol/L y 3) si se encontró cortisol posinhibición con 1mg de DXM aislado  $\geq$  140 nmol/L.<sup>(6)</sup>

Los pacientes se distribuyeron en 5 grupos según tipo de tumor: Adenoma Benigno (AB), Carcinoma Adrenal Primario (CA), Feocromocitoma (FEOC), Mielolipoma/Quiste (M/Q) y otros, para analizar la relación entre FRCV y tipo de tumor. También se distribuyeron según la presencia de HCS para analizar la relación entre este trastorno y los FRCV.

En el análisis estadístico se utilizaron medidas de resumen para variables cualitativas (porcentajes) y cuantitativas (media y desviación estándar). Para la comparación de más de dos medias para muestras independientes con distribución normal se aplicó el Test T de student. Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se estudió la asociación entre las variables

cuantitativas mediante el estadígrafo Chi cuadrado de homogeneidad. En todas las pruebas de hipótesis se fijó un nivel de significación de 0,05.

## Resultados

En la figura 1 se observa que el tumor más frecuente fue el adenoma benigno (AB), con una frecuencia del 45 %. Dentro de otros tumores (8 en total), se incluyeron: ganglioneuroma e hiperplasia macronodular: 2 cada uno; adrenalitis granulomatosa, neurilemoma, schwanoma y hematoma: 1 cada uno.

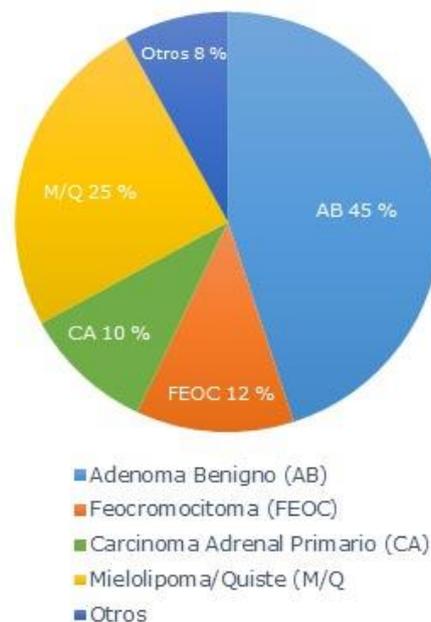


Fig. 1 - Distribución de los pacientes según tipo de tumor

En la tabla 1 se destaca que el promedio de edad general fue  $50,9 \pm 14,6$  años y hubo un marcado predominio del sexo femenino con un 75 % de forma general y en todos los grupos, excepto en el grupo carcinoma, donde predominaron los hombres con 60 %.

Tabla 1 - Incidentaloma adrenal. Variables demográficas según grupo (tipo tumor)

Variable	AB (n = 45)	FEOC (n = 12)	CA (n = 10)	M/Q (n = 25)	OTROS (n = 8)	TOTAL (n = 100)	P

Edad; $\bar{x} \pm DE$ (mín./máx.)	54,8 $\pm$ 10,8 (37/83)	47,5 $\pm$ 15,7 (25/77)	50,1 $\pm$ 17,6 (20/77)	49,8 $\pm$ 16,2 (23/78)	39,5 $\pm$ 17,7 (17/76)	50,9 $\pm$ 14,6 (17/83)	0,06*
Sexo; n (%)							
F (%)	35 (77,8)	8 (66,7)	4 (40,0)	22 (88,0)	6 (75,0)	75 (75,0)	0,05**
M (%)	10 (22,2)	4 (33,3)	6 (60,0)	3 (12,0)	2 (25,0)	25 (25,0)	

\*Test t de student; \*\* Prueba chi cuadrado ( $\chi^2$ )

En la tabla 2 se muestra que los FRCV fueron frecuentes en los pacientes con IA: Sobrepeso/obesidad 68 %, dislipidemia 64 % e HTA 62 %. Fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con AB el sobrepeso/obesidad (80 %,  $p = 0,021$ ) y la HTA (80 %,  $p = 0,012$ ). La dislipidemia fue también más frecuente en este grupo (73,3 %), pero sin diferencias significativas. El FRCV menos frecuente fue diabetes mellitus /prediabetes, y también predominó en el grupo AB. El HCS se presentó en 17 pacientes, la mayoría en los grupos AB y CA, 6 pacientes.

**Tabla 2** - Incidentaloma adrenal. Factores de riesgo cardiovascular (FRCV) asociados e HCS según grupo

FRCV; n (%)	AB (n = 45)	FEOC (n = 12)	CA (n = 10)	M/Q (n = 25)	OTROS (n = 8)	Total (n=100)	p*
HTA	36 (80,0)	5 (41,7)	4 (40,0)	14 (56,0)	3 (37,5)	62 (62,0)	0,012
Diabetes/ Prediabetes	22 (48,9)	5 (41,7)	2 (20,0)	6 (24,0)	1 (12,5)	36 (36,0)	0,091
Dislipidemia	33 (73,3)	7 (58,3)	5 (50,0)	17 (68,0)	2 (25,0)	64 (64,0)	0,085
Sobrepeso/ Obesidad	36 (80,0)	7 (58,3)	3 (30,0)	19 (76,0)	3 (37,5)	68 (68,0)	0,021
HCS	6 (13,3)	2 (16,7)	6 (60,0)	1 (4,0)	2 (25,0)	17 (17,0)	0,002

\* Prueba Ji cuadrado ( $\chi^2$ ).

En la tabla 3 se observa que el estudio de asociación mostró una relación significativa entre la presencia de HCS y HTA ( $p = 0,042$ ) y Diabetes/prediabetes ( $p = 0,018$ ). La ausencia de HCS se relacionó con la ausencia de FRCV ( $p = 0,020$ ).

**Tabla 3 - Incidentaloma adrenal: Relación entre HCS y FRCV**

Trastorno	HCS Sí (n = 17)		HCS No (n = 83)		p
	N	%	n	%	
Sobrepeso/Obesidad	14	82,3	54	65,0	0,072 <sup>b</sup>
HTA	14	82,3	48	57,8	0,042 <sup>c</sup>
Prediabetes/Diabetes	9	52,9	27	32,5	0,018 <sup>c</sup>
Dislipidemia	10	58,8	54	65,1	0,657 <sup>c</sup>
Sin FRCV	1	5,9	12	14,4	0,020 <sup>c</sup>

b: Prueba Ji ( $\chi^2$ ) cuadrado; c: Prueba Ji cuadrado ( $\chi^2$ ) con corrección; d: Prueba exacta de Fisher

## Discusión

La alta frecuencia de FRCV que se encontró en esta investigación, y su asociación con el HCS concuerda con lo reportado en la literatura médica. *Masserini*<sup>(23)</sup> encontró que las dislipidemias fueron más prevalentes (57,9 %), así como también la HTA (76,6 %) en pacientes con HCS. *Kim Bo- Yeon* y otros, en su investigación concluyeron que el IMC, la glucemia en ayunas, HbA1C y el colesterol total, fueron significativamente más elevados en pacientes con HCS en comparación con IA no funcionantes. De igual manera, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y la HTA fueron más predominantes en HCS.<sup>(24)</sup>

Los estudios tienden a demostrar que la producción subclínica de cortisol es la hiperfunción más frecuente en los IA y puede estar asociada con incremento de riesgo cardiovascular y características clínicas de síndrome metabólico. Otro estudio como conclusión, encontró que el incidentaloma constituye una entidad clínica emergente, la cual parece desencadenar un pronóstico cardiometabólico adverso, debido a un incremento en el estatus proinflamatorio, agravado por la disfunción hormonal “silente”, que podría explicar el desarrollo de la resistencia a la insulina y síndrome metabólico.<sup>(12)</sup> Además, se recomienda la evaluación de los componentes del síndrome metabólico para identificar pacientes con riesgo cardiometabólico alto, e implementar estilos de vida apropiados y la posibilidad de intervenciones terapéuticas.<sup>(25,26)</sup> Por otra parte, en el estudio de *Masserini* y otros, el índice de masa corporal, la glucosa en ayunas, la hemoglobina A1c y el

colesterol estuvieron significativamente elevados en pacientes con IA e HCS en comparación con los pacientes con IA sin el trastorno hormonal.

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 e HTA fueron significativamente elevadas en pacientes con HCS comparado con los incidentalomas no funcionantes. Adicionalmente los pacientes con HCS en IA tuvieron perfiles metabólicos y cardiovasculares desfavorables.<sup>(23)</sup> En una primera investigación realizada en nuestro centro, con 65 pacientes con IA, se comenzaron a observar estas mismas características.<sup>(7)</sup> Según los resultados de *Morelli* y otros, la prevalencia de eventos cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2 fueron significativamente mayores en pacientes con HCS, y no solo en el momento inicial del diagnóstico de IA, sino que además se demostró el empeoramiento de los parámetros metabólicos y la ocurrencia de eventos cardiovasculares de forma evolutiva en estos pacientes.<sup>(14)</sup> *Khan* y otros encontraron que los eventos cardiovasculares estaban incrementados en pacientes con IA, pues tenían mayor predisposición a presentar alteraciones metabólicas como HTA, diabetes mellitus y glucosa alterada en ayunas, que se acompañó conjuntamente de un aumento de los valores de lípidos como son colesterol, triglicéridos, LDL-c y disminución de HDL-colesterol.<sup>(26)</sup> A su vez, *Ioannis* y otros mostraron además que los pacientes con IA tuvieron mayor predisposición a presentar dislipidemia, HTA, diabetes mellitus que se han atribuido a un incremento de la resistencia a la insulina y de la disfunción endotelial, que se correlaciona con un exceso ligero, pero no autónomo de cortisol.<sup>(9)</sup> Por otro lado, *Debono* y otros estudiaron 152 pacientes con IA y concluyeron que hay un aumento tanto en la grasa visceral como en la predisposición a eventos cardiovasculares con o sin HCS.<sup>(27)</sup> La elevada presencia de HTA en estos pacientes también se ha documentado, asociada a un incremento en el grosor íntima-media de la carótida común.<sup>(28)</sup>

Se está investigando cuáles son los mecanismos patogénicos involucrados en la secreción subclínica de cortisol en pacientes con IA, y uno de los factores parece ser la adiponectina. *Asli Dogruk* y otros en su estudio encontraron que la adiponectina tiene importantes roles en modular el balance de energía y la homeostasis metabólica, y además actúa en oposición a los glucocorticoides. La

edad, el IMC, la circunferencia abdominal, y el perfil lipídico fueron significativamente mayores con niveles de adiponectina bajos, es decir menores de 13000 ng/mL en pacientes con IA que en sus controles.<sup>(29)</sup>

En este trabajo, la frecuencia de HCS fue de 17 %, similar a lo hallado en otras investigaciones.<sup>(7,14,30)</sup> Su frecuencia es muy variable, entre 5 y 20 %, variabilidad que se puede explicar por la falta de uniformidad en los criterios para su diagnóstico, lo que se ha reconocido en la guía más reciente publicada.<sup>(6)</sup> Se deben establecer criterios más uniformes al respecto, para que se pueda identificar de manera más certera si es el HCS en los IA la razón por la cual es innegable la asociación de FRCV y el IA.

A modo de conclusión, se puede afirmar que los factores de riesgo cardiovascular son frecuentes en pacientes con IA, sobre todo HTA y sobrepeso/obesidad. La presencia de HCS fue más frecuente en pacientes con FRCV, resultando significativa la asociación entre HCS con HTA y diabetes/prediabetes. También se demostró asociación entre la ausencia de HCS y la ausencia de FRCV, en pacientes con IA. Por tanto, se requiere un enfoque integral que tenga en cuenta estos elementos clínicos y metabólicos cuando se manejen pacientes con IA.

## Referencias bibliográficas

1. Velez H, Rojas W, Borrero J. Incidentalomas adrenales. Endocrinología 7ma. ed. CIB editores; Medellín Colombia. 2012:283-84
2. Young W. The incidentally discovered adrenal mass. N Eng J Med 2007;356:601-10
3. Gisbert P, Rivas D, Salomon S. Incidentaloma adrenal: Revisión. Rev Med Uni 2016;12(1). Disponible en: <https://bdigital.uncu.edu.ar/7717>
4. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A et al. A Survey on Adrenal Incidentaloma in Italy. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 85:637-44
5. Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. J Clin Endocrinol Metab. 2015;96:2004-15

6. Fassnacht M, Aret W, Bancos I, Dralle H, Newell J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):1-34
7. Martínez O, Pereira I. Adrenal incidentaloma: a study of 65 patients. *Endocrine Reviews* 2014; Endocrine Society's 96th Annual Meeting and Expo: SAT-0799: DOI: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/endo-meetings.2014.AHPAA.9.SAT-0799#sthash.no9CNMn0.dpuf>
8. Ichijo T, Ueshiba H, Nawata H, Yanase T. A nationwide survey of adrenal incidentaloma in Japan: the first report of clinical and epidemiological features. *Endo J*. 2019;18-0486. DOI: <http://doi:10.1507/endocrj. EJ18-0486>
9. Ioannis I, Kollias G, Gouli K, Dimitrios A. Patients with apparently nonfunctioning adrenal incidentalomas may be increased Cardiovascular risk due to excessive cortisol secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;9(8):45-97
10. Tuna M, Nasrolug N, Aycicek B, Becker D. Non- functioning adrenal incidentalomas are associated with higher hypertension prevalence and higher risk of atherosclerosis. *J Endocrinol Invest*. 2014;13(8):765-68
11. Terzolo M, Adrenal Incidentaloma: A New Cause of the Metabolic Syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*, 2002;87(3):998-1003
12. Peppia M, Boutati E, Koliac C. Insulin resistance and metabolic syndrome in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas: A cause effect relationship? *Metabolism*. 2010;59:1435-41
13. Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, Morselli - Labate A, Giampalama 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;166:669-77
14. Morelli V, Reimondo G, Giordano R. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):827-34
15. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, Pelizzo M, Schiavi F, Ballotta E, et al. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing's Syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. *Annals of Surgery*. 2009;249(3):388-91

16. Eller-Vainicher C, Morelli V, Salcuni AS, Torlontano M. Postsurgical hypocortisolism after removal of an adrenal incidentaloma: is it predictable by an accurate endocrinological work-up before surgery? *Eur J Endocrinol.* 2010;162:91-9
17. 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. *Endoc Journal.* 2011;55:737-45
18. Iacobone M, Citton M, Viel G, Boetto R, Bonadio I. Adrenalectomy may improve cardiovascular and metabolic impairment and ameliorate quality of life in patients with adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's Syndrome. *Surgery* 2012;152:991-7
19. Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS, Eller-Vainicher C. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2736-45
20. Van Hulsteijn LT, Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, Ledoux S, Monteiro MP et al. Prevalence of endocrine disorders in obese patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2019;182(1):11-21
21. Steffensen C, Pereire AM, Dekkers O, Jorgensen J. Diagnosis of endocrine in disease: prevalence of hypercortisolism in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(6):R256-7
22. Martínez O. Enfermedades Adrenales. Manual de Prácticas Médicas del Hospital Hermanos Ameijeiras. VI Edición 2018. CEDISAP Ediciones digitales. Publicación en CD. ISBN # 978-959-306-186
23. Masserini B, Morelli V, Palmieri S, Orsi E, Spada A. Lipid abnormalities in patients with adrenal incidentalomas: role of subclinical hypercortisolism and impaired glucose metabolism. *Endoc Journal.* 2015;38(6):623-8
24. Kim B, Chun A, Jung C. Clinical Characteristics and Metabolic Features of Patients with Adrenal Incidentalomas with or without Subclinical Cushing's syndrome. *Medline. Seoul.* 2014;29(4):457-63
25. Androulakis I, Kaltsas G, Piaditis G, Grossman A. The clinical significance of adrenal incidentalomas. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(5):552-60

26. Khan, Fatima. Is there an increased risk of cardiovascular disease in patients with functional adrenal incidentalomas vs. Nonfunctional adrenal incidentalomas Med Journal. 2015;34:15-26
27. Debono M., Prema A, Hugues B, y Ross J. Visceral fat accumulation and postdexamethasone serum cortisol levels in patients with adrenal incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(6):19-71
28. Tuna M, Nasrolug N, Aycicek B, Becker D. Non- functioning adrenal incidentalomas are associated with higher hypertension prevalence and higher risk of atherosclerosis. J Endocrinol Invest. 2014;13(8):765-8
29. Dogruk A, Ayturk S, Aldemir D y Neslihan B. Serum Adiponectin Level as a predictor of Subclinical Cushing's Syndrome in patients with adrenal incidentaloma. Int J Endocrinol. 2016;(8):19-36
30. Cho Y, Sunghwan S, Young J, Jeong H, Dongmo J, Hongseok Y Et al. Clinical characteristics and follow-up in Korean patients with adrenal incidentalomas. Korean J Intern Med. 2013;28:557-64