

Syndrome métabolique et incidentalome surrénalien du sujet âgé

Metabolic syndrome and adrenal incidentaloma in elderly patients

F. Hadjkacem^{1*}, H.Frikha¹, O.Trimèche¹, W.Ghamgui¹, S.Charfeddine², M.Mnif¹, F.Mnif¹, N.Charfi¹, M.Elleuch¹, D.Ben Salah¹, N.Rekik¹, L.Abid², M.Abid¹

1. Service d'endocrinologie-diabétologie - CHU Hédi Chaker Sfax
2. Service de cardiologie - CHU Hédi Chaker Sfax

RÉSUMÉ

Introduction : L'incidentalome surrénalien (IS) désigne une masse surrénalienne, supérieure ou égale à 1 cm de grand axe, découverte fortuitement lors d'un examen d'imagerie abdominale motivé par un point d'appel extra-surrénalien. L'incidence de l'IS et du syndrome métabolique (SM) augmente avec l'âge. L'étude du lien entre IS et SM dans la littérature s'est limitée aux lésions surrénaliennes sécrétantes. L'objectif de cette étude est d'étudier les particularités du syndrome métabolique associé à l'IS chez les sujets âgés.

Matériels et méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective descriptive des patients âgés de plus de 65 ans suivis pour incidentalome surrénalien au service d'endocrinologie du CHU Hédi Chaker de Sfax pour la période allant de janvier 2011 à juillet 2020.

Résultats : Nous avons recensé 40 cas d'IS. L'âge moyen était de 71,4 ans. Le sex-ratio (F/H) était 0.73. Dix-sept parmi les IS étaient sécrétants. Un syndrome métabolique était retrouvé chez la majorité des patients (65%). L'obésité, l'HTA, le diabète sucré et la dyslipidémie étaient présents chez 40%, 77%, 60% et 65% des patients respectivement. Il n'y avait pas de différence significative entre les différents paramètres du SM entre IS sécrétants et IS non sécrétants.

Conclusion : La coexistence entre SM et IS est très fréquente chez les sujet âgé. Si le lien entre IS sécrétants et SM est bien étudié dans la littérature, la similitude des anomalies métaboliques entre les deux types d'IS suggère un lien étiologique fort entre le SM et les IS non sécrétants qu'il convient d'étudier.

MOTS-CLÉS

Incidentalome surrénalien, syndrome métabolique, sujet âgé

SUMMARY

Introduction : Adrenal incidentaloma (AI) refers to an adrenal mass, greater than or equal to 1 cm in major axis, discovered incidentally during an abdominal imaging examination prompted by an extra-adrenal finding. The incidence of AI and metabolic syndrome (MS) increases with age. The study of the relationship between AI and MS in the literature has been limited to secretory adrenal lesions. The aim of this study is to investigate the specifics of the metabolic syndrome associated with AI in elderly subjects.

Materials and methods : We conducted a retrospective descriptive study of patients over 65 years old followed for adrenal incidentaloma at the endocrinology department of the Hédi Chaker University Hospital in Sfax for the period from January 2011 to July 2020.

Results : We identified 40 cases of AI. The average age was 71.4 years. The sex ratio (F/M) was 0.73. Seventeen of the AI were secretory. A metabolic syndrome was found in the majority of patients (65%). Obesity, hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia were present in 40%, 77%, 60% and 65% of patients respectively. There was no significant difference between the different MS parameters between secretory and nonsecretory AI.

Conclusion : The coexistence of MS and AI is very frequent in elderly subjects. If the link between secretory AI and MS is well studied in the literature, the similarity of metabolic abnormalities between the two types of AI suggests a strong etiological link between MS and non-secretory AI that should be studied.

KEYWORDS

Infarctus du myocarde, Reperfusion, Pronostic, Mortalité

Correspondance

F. Hadjkacem

Service d'endocrinologie-diabétologie - CHU Hédi Chaker Sfax / Service de cardiologie - CHU Hédi Chaker Sfax

E-mail : hadjkacemfaten@yahoo.fr

INTRODUCTION

L'incidentalome surrénalien (IS) désigne une masse surrénalienne, supérieure ou égale à 1 cm de grand axe, découverte fortuitement lors d'un examen d'imagerie abdominale motivé par un point d'appel extra-surrénalien. La prévalence des IS, découverts par l'imagerie, avoisine 4%(2). Elle augmente avec l'âge: En effet, le processus de vieillissement est associé à des changements endocriniens multiples, y compris dans la structure et la fonction de la glande surrénale.

Bien que la fréquence du syndrome métabolique ait été étudiée dans la sécrétion autonome de cortisol il n'en va pas de même pour les adénomes surrénaliens non fonctionnels. À ce jour, il n'existe aucune étude évaluant les patients atteints d'IS selon différentes classifications du syndrome métabolique, et les comparant à des témoins sans lésions surrénaliennes à l'examen d'imagerie.

En raison de cette lacune dans la littérature, l'objectif de cette étude est de décrire les particularités cliniques et paracliniques du syndrome métabolique associé à l'IS chez une population gériatrique Tunisienne.

PATIENTS ET MÉTHODES

Notre étude est rétrospective descriptive s'étalant entre Janvier 2011 et Juillet 2020 portant sur tous les patients âgés de plus de 65 ans hospitalisés au service d'Endocrinologie-Diabétologie du CHU Hedi Chaker de Sfax pour exploration et prise en charge d'un IS.

Les variables recueillies ont été épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques, anatomopathologiques et thérapeutiques. Elles ont été recensées à partir des dossiers sélectionnés.

Le syndrome métabolique était défini en se référant aux critères de la fédération internationale de diabétologie(3).

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel professionnel d'analyse statistiques SPSS 26.

RÉSULTATS

Caractéristiques de la population

Durant la période étalée entre Janvier 2011 et Juillet 2020, 40 incidentalomes surrénaliens étaient répertoriés. La

prédominance féminine était notée dans notre population avec un sexe ratio (H/F) de 0,73 soit 23 femmes et 17 hommes. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 71,4 ans \pm 4,2 avec un minimum de 65 ans et un maximum de 81 ans. Les données démographiques de notre population sont détaillées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques de la population

| | |
|----------------------|------------------------|
| Age (ans) | 71.4 \pm 4.2 [65-81] |
| Sexe ratio | 23F / 17H |
| Origine géographique | Sfax 82.5% |

Caractéristiques des incidentalomes surrénaliens

Les IS étaient découverts dans la majorité des cas (95%) par une tomодensitométrie (TDM) et dans 5% des cas par une échographie abdominale. Les motifs de réalisation de l'examen radiologique étaient dominés par l'exploration de coliques néphrétiques (42,5%) ou de douleurs abdominales (17,5%). Des nodules surrénaliens sans hypertrophie surrénalienne étaient identifiés chez 36 patients. Nous avons noté la présence d'une hyperplasie surrénalienne bilatérale sans l'identification de véritables nodules surrénaliens chez un patient. Une hypertrophie macronodulaire bilatérale des deux surrénales était identifiée chez 3 patients. Les caractéristiques radiologiques des IS sont détaillées dans le tableau 2. Les explorations hormonales ont attribué le caractère sécrétoires à 17 parmi les 40 IS recensés (Tableau 3).

Tableau 2. Caractéristiques radiologiques des incidentalomes surrénaliens

| | |
|---|---------------------------|
| Type | Nodule surrénalien 90% |
| Hypertrophie bilatérale macronodulaire 7.5% | 23F / 17H |
| Hyperplasie surrénalienne bilatérale 2.5% | Sfax 82.5% |
| Localisation des adénomes | Gauche 60% |
| Taille (mm) | 24.05 \pm 12.37 [10-52] |
| Densité > 10 UH | 17.5 % |

Tableau 3. Caractéristiques hormonales des incidentalomes surrénaliens

| | |
|-------------------|---|
| IS sécrétants | Phéochromocytome: n=1 |
| | Hyperaldostéronisme primaire (HAP): n=3 |
| | Cushing ACTH-indépendant: n=7 |
| | Cushing ACTH-indépendant + HAP: n=5 |
| | Cushing ACTH-dépendant: n=1 |
| IS non sécrétants | Adénome non sécrétant: n=20 |
| | Myélolipome: n=1 |
| | Tuberculose: n=1 |
| | Hyperplasie congénitale des surrénales: n=1 |

Caractéristiques du syndrome métabolique (SM)

Dans notre série, le poids moyen était de 70,60 Kg (Extrêmes : 45 à 110 kg). Seize patients (40%) étaient obèses et 13 (32,5%) en surpoids. Vingt-six (65%) patients présentaient une répartition androïde de la graisse. Une HTA était présente chez 31 patients dont 4 étaient diagnostiqués de novo. L'HTA était classée : Grade I chez 27 patients, grade II chez 3 patients et grade III chez 1 patient. Dans notre série, 17 patients (42,5%) étaient connus diabétiques. Un diabète de primo découverte était décelé chez 7 patients (17,5%). Douze patients (30%) étaient connus dyslipidémiques. Une hypertriglycéridémie isolée de novo était diagnostiquée chez 3 patients.

Un SM était diagnostiqué chez la majorité de nos patients (65%) (n=26). Les tableaux 4 et 5 exposent les paramètres cliniques et biologiques définissant le SM présent dans notre série.

Tableau 4. Étude des paramètres clinico-biologiques du syndrome métabolique

| | |
|-------------------------------------|---|
| Poids (kg) | 70.6 [45-110] |
| Obésité | 40% |
| Surpoids | 32.5% |
| TAS/TAD (mmHg) | 132 [100-180] / 75 [50-120] |
| HTA | N=31 *Grade I: n=27 *Grade II: n=3 *Grade III: n=1 |
| Anomalies du métabolisme glucidique | N=28 Diabète connu (42.5%) Diabète de primo découverte (17.5%) Intolérance aux hydrates de carbone (2.5%) Hyperglycémie modérée à jeun (7.5%) |
| Dyslipidémie | N=26 |

Tableau 5. Comparaison des paramètres clinico-biologiques du syndrome métabolique

| Paramètre | IS sécrétant (n=17) | IS non sécrétant (n=23) | P |
|--------------------------|---------------------|-------------------------|-------|
| Poids (kg) | 72.1 ± 6.9 | 69.9 ± 3.2 | 0.621 |
| Obésité | 39.2% | 40.9% | 0.575 |
| Surpoids | 34.1% | 30.2% | 0.120 |
| TAS (mmHg) | 136 ± 2 | 130 ± 2 | 0.09 |
| HTA | 78.2% | 76.6% | 0.256 |
| Glycémie à jeun (mmol/l) | 8.3 ± 4.2 | 9.6 ± 3.1 | 0.354 |
| Diabète | 73% | 69.3 % | 0.214 |
| Triglycérides (mmol/l) | 2.1 ± 1.1 | 2.3 ± 0.9 | 0.385 |
| HDLc (mmol/l) | 0.86 ± 0.3 | 0.96 ± 0.7 | 0.412 |
| Dyslipidémie | 65% | 62% | 0.180 |

DISCUSSION

Suite aux progrès technologiques de l'imagerie et le vieillissement de la population, l'IS devient une pathologie de plus en plus courante. La prévalence des IS, établie à partir de larges séries autopsiques, est de 4 à 7%. A l'imagerie(4), elle est d'environ 4%. Elle augmente avec l'âge : 1% à l'âge de 30 ans, 7 à 10% au-delà de 70 ans.

La relation entre les IS et les paramètres du SM reste un domaine relativement inexploré. Dans notre série, un SM était diagnostiqué chez la majorité de nos patients (65%) (n=26).

Plusieurs articles avaient montré que les IS sécrétants sont associés à plusieurs composantes du SM(5,6), tels que la dyslipidémie athérogène, la résistance à l'insuline, l'HTA et l'obésité abdominale, en raison des effets indésirables de l'excès d'hormones surrénaliennes sur les différentes voies du métabolisme. D'autres études avaient également montré qu'il existe effectivement une association entre le syndrome de Cushing (SC) subclinique et un risque accru d'HTA, de diabète, de dyslipidémie, d'obésité ou d'ostéoporose. L'association avec la dyslipidémie est moins prouvée, bien que biologiquement plausible.

Cependant, Podbregar et al(7) n'ont observé aucune différence significative entre les adénomes non sécrétants et les adénomes cortisoliques concernant l'indice de masse corporelle (IMC), la pression artérielle, la fréquence cardiaque (FC), le profil lipidique, la glycémie à jeun (GAJ) et la présence de diabète (toutes les valeurs $p > 0,05$). Pour le groupe des patients ayant des adénomes surrénaliens non sécrétants, les patients âgés avaient une pression artérielle plus haute, un poids plus élevé, une LDL et une GAJ plus augmentés en comparaison avec les patients plus jeunes. Pour le groupe des patients ayant des adénomes cortisoliques, les sujets plus âgés avaient des chiffres de pression artérielle, de GAJ, de cholestérol et de LDL plus élevés que les sujets jeunes. Le SM, l'insulinorésistance et le diabète de type 2 sont plus fréquents, en outre, chez les patients atteints d'hyperaldostérionisme primaire (HAP).

Incidentalome surrénalien et obésité

L'obésité chez le sujet âgé constitue un facteur de morbi-mortalité et de fragilité. Avec l'âge, il était démontré une augmentation de la masse grasse et une diminution de la masse maigre ainsi qu'une augmentation de la graisse intra abdominale(8). Dans

notre étude, seize patients (40%) étaient obèses et treize (32,5%) avaient une surcharge pondérale. Vingt-six (65%) patients présentaient une obésité androïde. Dans une étude transversale rétrospective sur 432 patients ayant des IS, Ana Podbregar et al(7) observaient une prévalence plus élevée de 68 à 87 % de l'IS chez les obèses et les patients en surpoids par rapport aux sujets de poids normal. Jusqu'à présent, la relation entre l'obésité, les paramètres métaboliques et les IS dans les études cliniques était expliquée principalement par les conséquences d'une sécrétion autonome de cortisol dans le SC subclinique(9).

Des études montraient qu'il existe une association entre le SC subclinique et un risque accru d'obésité, d'HTA, de diabète ou de dyslipidémie(10). En effet, les glucocorticoïdes participent au contrôle de l'apport calorique et de l'adipogenèse. Ils jouent un rôle majeur dans la régulation du métabolisme du tissu adipeux, sa fonction et sa distribution. Ils stimulent l'appétit, la synthèse et l'activité de la lipoprotéine lipase du tissu adipeux, la différenciation et la distribution des adipocytes(11). Certaines de ces actions sont en synergie avec l'insuline(12). D'autre part, l'insuline a des effets anabolisants et mitogènes sur le cortex surrénalien donc il existe une relation bilatérale entre l'obésité et les IS.

Incidentalome surrénalien et hypertension artérielle

Dans la littérature, l'incidence des IS augmente chez les patients hypertendus, diabétiques et obèses(13). Au cours du vieillissement, les artères subissent des changements structurels et fonctionnels importants(14) : le diamètre, mais aussi la longueur (les artères deviennent tortueuses) augmentent ; leurs parois, en particulier l'intima, s'épaississent et la média présente une augmentation de la teneur en collagène. La structure et les propriétés du collagène sont modifiées par un processus très propre au vieillissement, la glycation qui rend les fibres du collagène moins facilement dégradables et plus rigides(15). À mesure que les parois des grosses artères deviennent plus rigides, la pression artérielle centrale augmente, la pression artérielle diastolique (PAD) diminue, la pression pulsée augmente et donc la pression différentielle s'élargit. L'HTA systolique atteint 12,6% des patients de 70 ans et 23,6% des patients de 80 ans. Dans notre série, 31 patients étaient hypertendus. L'HTA était classée : grade I chez 27 patients, grade II

chez 3 patients et grade III pour 1 patient.

Par ailleurs, Di-Dalmazi et al(16) avaient rapporté que par comparaison aux patients ayant des adénomes non sécrétants, l'incidence d'évènements cardio-vasculaires était plus élevée chez les individus ayant un SC subclinique.

Le lien entre l'HTA et l'excès de cortisol était établi dans de nombreuses études(10) comme indiqué dans une récente méta analyse où la prévalence de l'HTA était supérieure à 60% dans 2/3 des études publiées au cours des 15 dernières années. Les patients ayant des IS associés à une sécrétion subclinique de cortisol avaient un profil cardiovasculaire altéré et présentaient plus de facteurs de risque cardiovasculaire. En outre, l'HTA est présente chez 80 à 90% des patients ayant un phéochromocytome(17). Elle peut être permanente ou paroxystique. D'où l'intérêt de la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) pour démasquer une HTA paroxystique chez des patients présumés normotendus. Une MAPA était réalisée chez 6 de nos patients. Une HTA de novo était diagnostiquée chez 4 patients. Certains auteurs trouvaient que l'HTA liée au phéochromocytome était souvent associée à une hypotension (HTO) expliquée par une désensibilisation des récepteurs adrénérgiques ou encore d'une diminution du volume intravasculaire(18). Cependant, l'HTO est très fréquente chez le SA : 26% après 85 ans dont 9% seulement symptomatique. Elle provoque un sur risque de chute, d'IDM et de mortalité cardio-vasculaire. Une HTO était retrouvée chez une patiente dans notre série (2,5%).

D'autre part, l'HAP est largement reconnu comme l'étiologie la plus courante d'HTA secondaire(6). L'HTA est le signe clinique majeur de l'HAP, elle est généralement modérée à sévère et constante. Parmi les cohortes de patients souffrant d'HTA résistante, l'HAP peut être présent chez 20 % des patients hypertendus. Dans l'étude PAPPY, Rossi et coll(19) montraient que la prévalence de l'HAP était d'autant plus importante que l'HTA était plus sévère : 6,6% pour une HTA de grade I, 15,5% pour une HTA de grade 2 et 19% pour une HTA de grade 3.

Incidentalome surrénalien et métabolisme glucidique

Dans notre série, 17 patients (42,5%) étaient diabétiques. Un diabète de primo découverte était diagnostiqué chez 7 patients (17,5%). A partir des données rétrospectives(20,21), les IS non sécrétants étaient associés à un risque plus accru d'intolérance au glucose et de diabète comparativement à ceux

qui n'ont pas d'adénomes surrénaliens. Ce risque pourrait être attribué à une sécrétion minimale des glucocorticoïdes avec des valeurs actuellement considérées comme normales.

Sydney et al(12) avaient suggéré que les effets anabolisants de la sécrétion chronique d'insuline combinés à l'amplification de ces effets via la sécrétion d'hormones et de cytokines par le tissu adipeux sont des éléments qui pourraient prédisposer à l'incidence des adénomes surrénaliens. En effet, l'insuline avec l'Insulin-like Growth Factor I (IGF-I) sont impliqués dans la croissance. Les récepteurs IGF-I et les récepteurs d'insuline sont situés sur le cortex surrénalien physiologique. Suite à des niveaux élevés d'insuline, celle-ci se lie aux récepteurs IGF-I et favorise ainsi la division cellulaire et par la suite le risque de développer des masses surrénaliennes. Ainsi, les médecins doivent être conscients de l'émergence des IS chez les patients atteints de diabète de type 2. Ils avaient présumé, en outre, que si la metformine ait des capacités qui dépassent ses effets de sensibilisation à l'insuline, y compris l'inhibition de la croissance tumorale, cela conduisait à la prévention des adénomes surrénaliens chez les patients atteints de diabète de type 2(12).

L'insulinorésistance et l'intolérance au glucose dans les adénomes avec sécrétion subclinique de cortisol étaient clairement associées à une hypersécrétion de cortisol(10). Le développement d'un SC subclinique peut accroître la mortalité et les complications métaboliques qui sont encore aggravés par la présence d'un SC manifeste.

Par ailleurs, un diabète est présent chez 35,8 % des patients atteints de phéochromocytome(22). Les catécholamines sont responsables d'une diminution de la sécrétion d'insuline et une augmentation de la synthèse du glucagon ainsi qu'une activation de la glycolyse ce qui explique la fréquence des anomalies glucidiques.

Les patients atteints d'HAP avaient une prévalence plus élevée de diabète(23) (17,2 vs 10,4 %, $p = 0,03$) et du taux d'HbA1c ($5,6 \pm 0,7$ vs $5,3 \pm 0,8$ %, $p < 0,01$) par rapport aux sujets normotendus. En Asie, une vaste étude de cohorte multicentrique du Japon a révélé que 21,6 % d'une population de 2 210 patients atteints d'HAP souffraient de diabète, ce qui était plus élevé que dans la population générale âgée de plus de 20 ans (12,1 %), ainsi que chez les patients âgés entre 30-69 ans. Dans la littérature, et chez les patients atteints

d'HAP, le diabète était plus répandu dans les formes bilatérales, en cas de présence d'antécédents familiaux de diabète, chez les sujets âgés, les obèses et en cas de prise de médicaments antihypertenseurs(24).

CONCLUSION

Les progrès de l'imagerie médicale et la longévité de la population ont contribué à l'augmentation de l'incidence de l'IS dont la prise en charge est aujourd'hui bien codifiée. La coexistence d'IS et de SM est largement rapportée dans la littérature et est confirmée par notre étude. Si le lien entre SM et lésions surrénaliennes sécrétantes est bien établi, l'effet des adénomes non fonctionnels, nettement plus fréquents, sur les différentes manifestations du SM reste encore sombre et nécessite des études comparatives avec la population générale.

REFERENCES

1. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* août 2016;175(2):G1-34.
2. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* oct 2003;149(4):273-85.
3. 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.* 2006;23:469-480. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
4. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest.* avr 2006;29(4):298-302.
5. Gilbert R, Lim EM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *Clin Biochem Rev.* août 2008;29(3):103-6.
6. Lee FT, Elaraj D. Evaluation and Management of Primary Hyperaldosteronism. *Surg Clin North Am.* août 2019;99(4):731-45.
7. Podbregar A, Janez A, Goricar K, Jensterle M. The prevalence and characteristics of nonfunctioning and autonomous cortisol secreting adrenal incidentaloma after patients' stratification by body mass index and age. *BMC Endocr Disord.* 31 juill 2020;20(1):118.
8. Kyle UG, Genton L, Hans D, Karsgaard L, Slosman DO,

- Pichard C. Age-related differences in fat-free mass, skeletal muscle, body cell mass and fat mass between 18 and 94 years. *Eur J Clin Nutr.* août 2001;55(8):663-72.
9. Araujo-Castro M, Sampedro Núñez MA, Marazuela M. Autonomous cortisol secretion in adrenal incidentalomas. *Endocrine.* avr 2019;64(1):1-13.
 10. Di Dalmazi G, Pasquali R, Beuschlein F, Reincke M. Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease? *Eur J Endocrinol.* oct 2015;173(4):M61-71.
 11. Vegiopoulos A, Herzig S. Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. *Mol Cell Endocrinol.* 15 sept 2007;275(1-2):43-61.
 12. Sydney GI, Ioakim KJ, Paschou SA. Insulin resistance and adrenal incidentalomas: A bidirectional relationship. *Maturitas.* mars 2019;121:1-6.
 13. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev.* août 1995;16(4):460-84.
 14. Jakovljevic DG. Physical activity and cardiovascular aging: Physiological and molecular insights. *Exp Gerontol.* août 2018;109:67-74.
 15. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a « set up » for vascular disease. *Circulation.* 7 janv 2003;107(1):139-46.
 16. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, Casadio E, Rinaldi E, Giampalma E, 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.* mai 2014;2(5):396 -405.
 17. Berends AMA, Buitenwerf E, de Krijger RR, Veeger NJGM, van der Horst-Schrivers ANA, Links TP, et al. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: A nationwide study and systematic review. *Eur J Intern Med.* mai 2018;51:68-73.
 18. Plouin PF, Chatellier G, Delahousse M, Rougeot MA, Duclos JM, Pagny JY, et al. Detection, diagnosis and localization of pheochromocytoma. 77 cases in a population of 21,420 hypertensive patients. *Presse Med.* 19 déc 1987;16(44):2211-5.
 19. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 5 déc 2006;48(11):2293-300.
 20. Morelli V, Reimondo G, Giordano R, Della Casa S, Policola C, Palmieri S, et al. Longterm follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2014;99(3):827-34.
 21. Moraes AB, Cavalari EMR, de Paula MP, Arruda M, Curi DSC, Leitão RA, et al. Evaluation of body composition using dual-energy X-ray absorptiometry in patients with non-functioning adrenal incidentalomas and an intermediate phenotype: Is there an association with metabolic syndrome? *J Endocrinol Invest.* juill 2019;42(7):797-807.
 22. Amar L, Gimenez R, Hernigou A, Plouin PF. Épidémiologie et diagnostic des phéochromocytomes - Epidemiology and diagnosis of pheochromocytomas. *Métabolismes Horm Diabètes Nutr X.* 2006;(2):5.
 23. Hanslik G, Wallaschofski H, Dietz A, Riester A, Reincke M, Allolio B, et al. Increased prevalence of diabetes mellitus and the metabolic syndrome in patients with primary aldosteronism of the German Conn's Registry. *Eur J Endocrinol.* nov 2015;173(5):665- 75.
 24. Akehi Y, Yanase T, Motonaga R, Umakoshi H, Tsuiki M, Takeda Y, et al. High Prevalence of Diabetes in Patients With Primary Aldosteronism (PA) Associated With Subclinical Hypercortisolism and Prediabetes More Prevalent in Bilateral Than Unilateral PA: A Large, Multicenter Cohort Study in Japan. *Diabetes Care.* mai 2019;42(5):938-45.