

İnsülin Direnci ve Kortizol Düzeyleri Arasındaki İlişkiler

The Relationship Between Insulin Resistance and Cortisole Levels

Ceren Gür¹, Mustafa Boz², Cüneyt Müderrisoğlu², Hayri Polat²

Özet / Abstract

Amaç: Hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenleri tarafından denetlenen ve böbrek üstü bezi korteksinde üretilen glukokortikoid hormonlardan, başlıcası olan kortizolün, glikoz intoleransı, obezite ve hipertansiyona katkısının olduğu (Cushing sendromundaki gibi) bilinmektedir. İnsülin direnci denildiğinde, karaciğerden insülin aracılı glikoz salınımının "down" regülasyonu ve/veya yine insülin aracılı periferik glikoz kullanımının bozulduğu anlaşılır. Kontrinsülinler bir hormon olarak glukokortikoidler (kortizol) pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını baskılar. Diğer taraftan glukokortikoidler merkezi etkisiyle insülin salınımı üzerine olan vagal uyarıyı artırır. Bu etkiler arasındaki denge kandaki kompensatuar hiperinsülinemi ve hiperglisemi ile birlikte insülin direncine yol açabilir. Biz de bu çalışmada, obezite nedeniyle ayaktan endokrin polikliniğine başvuran 154 hastada, kandaki kortizol düzeyleri ve insülin, glikoz metabolizması arasındaki ilişkileri araştırdık.

Yöntemler: Endokrinoloji polikliniğine başvuran 154 obez hasta (42 erkek ve 112 kadın) kesitsel ve retrospektif olarak, istatistiksel yöntemlerle incelendi.

Bulgular: Hastaların başlıca özellikleri (ortalama±SS): yaş: 49,8±14,8 yıl, ağırlık: 84,5±18,7 kg, Vücut kitle indeksi (VKI): 32,24±7,51 kg/m², bel çevresi: 98,97±16,34 cm, Bel Kalça Oranı (BKO): 0,87±0,07, sistolik Kan Basıncı (KB): 128,28±19,26 mm Hg, diyastolik KB: 78,34±9,63 mm Hg, Açlık Kan Şeker (AKŞ): 110,30±48,62 mg/dL, Hemoglobin A1c (HbA1c): %5,74±1,35, İnsülin: 12,21±11,41 µU/mL, C-peptid: 3,04±1,71 ng/mL, Kortizol: 14,30±7,75 µg/dL, low density lipoprotein (LDL)-kolesterol: 145,20±64,03 mg/dL, high density lipoprotein (HDL)-kolesterol: 43,31±12,25 mg/dL bulundu.

Yaşla artan (p:0,03) kortizol düzeylerinin; AKŞ (p:0,02), HbA1c (p:0,03) ile C-peptid düzeylerini (p:0,04) artırdığı ve HDL'yi (p:0,04) düşürdüğü gözlemlenmiştir. Ayrıca kortizol yüksekliğinin; minimal prolaktin yüksekliği (p:0,01) ve özellikle yüksek BKO (p:0,003) ile birarada olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Artmış kortizol salınımı, özellikle abdominal obezitesi olanlarda glikoz toleransını ve insülin sekresyonunu bozabilir

Anahtar Kelimeler: Kortizol, insülin direnci, obezite

Objective: It is known that cortisol, which is controlled by hypothalamic–pituitary–adrenal axis and produced by the adrenal gland results in glucose intolerance, obesity, and hypertension (such as in Cushing's syndrome). Insulin resistance is understood as the down regulation of insulin-mediated glucose release from the liver or impaired insulin-mediated peripheral glucose utilization.

Glucocorticoids (cortisol), as counter-insulin hormones, suppress insulin secretion from pancreatic beta cells. On the other hand, they increase vagal stimuli to release insulin as the central effect. The balance between these effects may cause compensatory hyperinsulinemia and hyperglycemia. In this study, we investigate the relationship between cortisol levels, insulin, and glucose metabolism of 154 patients with obesity who were admitted to the endocrinology outpatient clinic.

Methods: One hundred and fifty-four patients who were admitted to the endocrinology outpatient clinic (42 males and 112 females) were investigated with cross-sectional and retrospective statistical methods.

Results: The main features of patients (average±standard deviation) were as follows: age: 49.8±14.8 years; weight: 84.5±18.7 kg; BMI: 32.24±7.51 kg/m²; waist circumference: 98.97±16.34 cm; waist-to-hip ratio: 0.87±0.07; systolic blood pressure: 128±19.26 mmHg; diastolic blood pressure: 78.3±9.6 mmHg; fasting blood glucose: 110.3±48.62 mg/dL; HbA1c: 5.74%±1.35%; insulin: 12.21±11.41 µU/mL; C-peptide: 3.04±1.71 ng/mL; cortisol: 14.30±7.75 µg/dL; LDL-cholesterol: 145.20±64.03 mg/dL; HDL-cholesterol: 43.31±12.25 mg/dL.

It was observed that cortisol levels increased with age, therefore, increasing fasting plasma glucose, HbA1c, and C-peptide levels, and low HDL levels. In addition, the upper limit levels of cortisol were found to be together with minimal elevated levels of prolactin and, particularly WHR (waist-to-hip ratio), which is an indicator of abdominal obesity.

Conclusion: Increased cortisol release can disrupt glucose tolerance and insulin secretion, particularly for individuals with abdominal obesity.

Keywords: Cortisol, insulin resistance, obesity

¹Salıpazarı Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
²Istanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi

Address for Correspondence:

Ceren Gür, Salıpazarı Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
Tel.: +90 506 929 07 28
E-posta: cerencalti@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received:
04.03.2015

Kabul Tarihi/Accepted:
23.04.2015

© Copyright 2015 by Available online at
www.istanbulmedicaljournal.org

© Telif Hakkı 2015 Makale metnine
www.istanbultipdergisi.org web sayfasından
ulaşılabilir.

Giriş

İnsülin direnci, endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtıdır. Genelde hiperinsülinemi ile birlikte, fakat her zaman hiperglisemi ile birlikte seyretmez. Hiperglisemi insülin direncinin ileri evresidir (1). İnsülin direnci denildiğinde de, karaciğerden insülin aracılı glikoz salınımının "down" regülasyonu ve/veya yine insülin aracılı periferik glikoz kullanımının bozulduğu anlaşılır (2).

Kortizol, böbrek üstü bezinde üretilir. Glukoneoenez, yağ ve proteinlerin yıkımı, ve karaciğer dışında bulunan amino asit ve keton cisimlerinin seferber edilmesine neden olan kortizol, insülin antagonisti olarak etkisini gösterir. Pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını baskılar. Diğer taraftan glukokortikoidler merkezi etkisiyle insülin salınımı üzerine olan vagal uyarıyı artırır. Bu etkiler arasındaki denge kandaki kompensatuar hiperinsülinemi ve hiperglisemi ile birlikte insülin direncine yol açabilir (2). Sonuçta kan glikoz düzeyi yükselir ve karaciğerde glikojen oluşumu artar (3).

Yaşla birlikte diabetes mellitus sıklığı anar. Glukoz aracılı insülin sekresyonu azalır, insülin aracılı glukoz alımında bozulma, bozulmuş renal fonksiyon ve artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi, yağ dokusunda postreseptör bozukluğu gibi mekanizmalarla özellikle üçüncü dekada glukoz toleransında bozulma meydana gelir (4). Kortizol sekresyonunun ise yaşla birlikte değişmediği

katabolizmasında azalma gözlemlendiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (5).

Obez hastalarda büyümüş yağ hücrelerinden salınan faktörlerle serbest yağ asidi salınımının artması sonucu karaciğer ve periferik dokulara yağ asidi girişi artar, karaciğer tarafından insülin yıkımı azalır ve dolaşımdaki insülin seviyesi artar. Bu da insülin direncinin gelişmesinde rol oynar (6). Özellikle santral obezitede kortizol hipersekresyonu vardır. Bu durum da kaslarda ve karaciğerde insülin duyarlılığının azalmasına katkıda bulunur (Şekil 1) (7).

Diyabetik hastalarda artmış kortizol gibi hipotalamus-hipofiz-adrenal aks anomalileri sıklıkla görülür. Yüksek plazma kortizolu gibi, kontrregüler hormona sahip diyabetik hastalarda, daha yüksek insülin gibi insülin direnci de artar (2).

Hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenleri tarafından denetlenen ve böbrek üstü bezi korteksinde üretilen glukokortikoid hormonlardan, başlıcası olan kortizolün glikoz intoleransı, obezite ve hipertansiyona katkısının olduğu (Cushing sendromundaki gibi) bilinmektedir. İnsülin direnci denildiğinde de, karaciğerden insülin aracılı glikoz salınımının "down" regülasyonu ve/veya yine insülin aracılı periferik glikoz kullanımının bozulduğu anlaşılır. Kontrin-süler bir hormon olarak glukokortikoidler (kortizol) pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını baskılar (Şekil 2). Diğer taraftan glukokortikoidler merkezi etkisiyle insülin salınımı üzerine olan vagal uyarıyı artırır. Bu da kandaki kompensatuar hiperinsülinemi ve hiperglisemi ile birlikte insülin direncine yol açabilir (2). Biz de bu çalışmada ayaktan endokrin polikliniğine başvuran 154 obez hastada, kandaki kortizol düzeyleriyle, insülin ve glikoz metabolizması arasındaki ilişkileri araştırdık.

Yöntemler

154 endokrin polikliniği hastası (42 erkek ve 112 kadın) kesitsel ve retrospektif olarak, istatistiksel yöntemlerle incelendi.

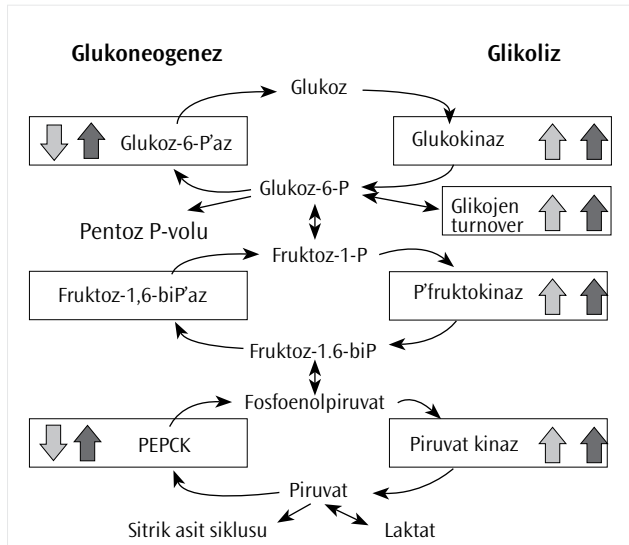
İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde SPSS statistics version:22 (IBM Cooperation, New York, United States) programı kullanılmıştır. Olgu gruplarına ait tüm parametrelerin sonuçları ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırılmasında "Student t" testi kullanılmıştır. Elde edilen sonuçların anlamlılık düzeyi p değeri ile yorumlanmıştır. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bulgular

Hastaların başlıca özellikleri (ortalama \pm SS): yaş: $49,8 \pm 14,8$ yıl, ağırlık: $84,5 \pm 18,7$ kg, VKİ: $32,24 \pm 7,51$ kg/m², bel çevresi: $98,97 \pm 16,34$ cm, BKO: $0,87 \pm 0,07$, sistolik KB: $128,28 \pm 19,26$ mm Hg, diastolik KB: $78,3 \pm 9,6$ mm Hg, AKŞ: $110,30 \pm 48,62$ mg/dL, HbA1c: $5,74 \pm 1,35$, İnsülin: $12,21 \pm 11,41$ μ U/mL, C-peptid: $3,04 \pm 1,71$ ng/mL, Kortizol: $14,30 \pm 7,75$ ng/dL, LDL- kolesterol: $145,20 \pm 64,03$ mg/dL, HDL-kolesterol: $43,31 \pm 12,25$ mg/dL (Tablo 1).

Yaşla artan ($p:0,03$) kortizol düzeylerinin; AKŞ ($p:0,02$), HbA1c ($p:0,03$) ile c-peptid düzeylerini ($p:0,04$) artırdığı ve HDL-kolesterolü ($p:0,04$) düşürdüğü gözlemlenmiştir. Ayrıca kortizol yüksekliği-

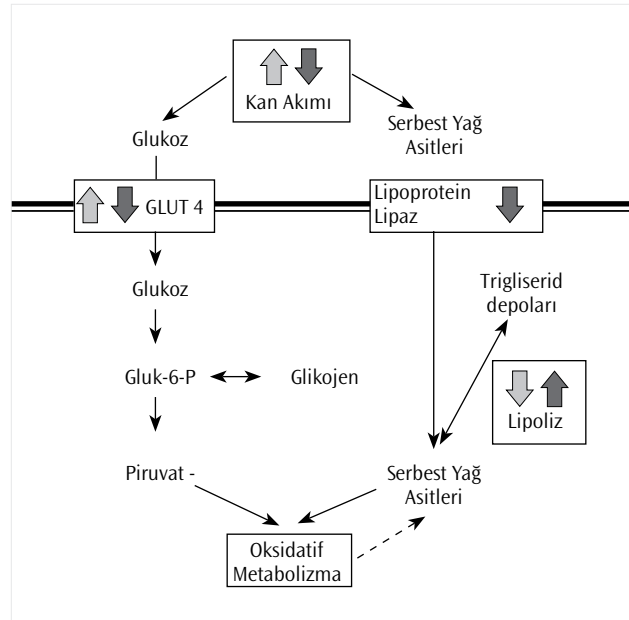


Şekil 1. Glukokortikoidlerin hepatic glukoz metabolizmasına etkileri (7)

Glikozun karaciğerdeki başlıca metabolizması gösterilmiştir. Glukokortikoidler (gri oklar) ve insülinin (çizgili oklar) görevleri pozitif (yukarı ok) veya negatif (aşağı ok) etkiler şeklinde gösterilmiştir. Bazı alanlarda, özellikle glukoneogenezde (PEPCK) ve glukoz-6 fosfattan glikoz salınımında, insülin ve glukokortikoidler birbirine ters etki yaparlar.

Diğer alanlarda, özellikle oksidatif glikolizi tetikleme ve glukoz-6 fosfat ve glikojen arasındaki dönüşümü arttırmada insülin ve glukokortikoidler birbirlerine ters etki göstermezler.

P: fosfat; PEPCK: fosfoenolpiruvat karboksikinas



Şekil 2. Glukokortikoidlerin periferik glukoz uptake'ine etkileri (7)

Bir insülin duyarlı hücrenin kalıp şeması yukarıda gösterilmiştir. İskelet kasında glikojen sentezi veya oksidatif yollar (piruvat veya serbest yağ asitleri) hakimken adipositlerde lipojenik yollar hakimdir. GLUT 4 başlıca iskelet kasında, lipoprotein lipaz da yağ dokusunda salınır. Glukokortikoidler (gri oklar) ve insülinin (çizgili oklar) görevleri pozitif (yukarı ok) veya negatif (aşağı ok) etkiler şeklinde gösterilmiştir. Glukokortikoidlerin majör etkileri insülin aracılı vazodilatasyonu azaltmak, GLUT 4 ün hücre yüzeyine translokasyonunu azaltmak ve lipolizi arttırmaktır. Belki de lokal adrenalin sentezini indükleyip böylece serbest yağ asitleri ve piruvatın mitokondrial oksidatif metabolizma için rekabetini artırır.

P: fosfat

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

	Ortalama±SS
Yaş (yıl)	49,75±14,87
Boy (cm)	162,35±7,83
Ağırlık (kg)	84,58±18,76
VKİ (kg/m ²)	32,24±7,51
Bel çevresi (cm)	98,87±16,34
Kalça çevresi (cm)	113,71±16,77
BKO (bel/kalça)	0,87±0,75
AKŞ (mg/dL)	110,30±48,62
Sistolik arter basıncı (mm Hg)	128,28±19,26
Diyastolik arter basıncı (mm Hg)	78,34±9,63
LDL (mg/dL)	145,20±64,03
HDL (mg/dL)	43,31±12,25
Trigliserid (mg/dL)	153,56±92,24
T-Kol (mg/dL)	219,21±72,35
HbA1c (%)	5,74±1,35
İnsülin (µU/mL)	12,21±11,41
C-peptid (ng/mL)	3,04±1,71
Kortizol (µg/dL)	14,30±7,75
Prolaktin (ng/mL)	11,29±8,36

VKİ: vücut kitle indeksi; BKO: bel kalça oranı; AKŞ: açlık kan şekeri; LDL: low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein; T-kol: total kolesterol; HbA1c: hemoglobin A1c

nin; minimal prolaktin yüksekliği (p:0,01) ve özellikle yüksek BKO (p:0,003) ile birarada olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

Tartışma

Bu çalışmamızda insülin direnci ile kortizol düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. 154 endokrin polikliniği hastasını kesitsel ve retrospektif olarak taradık. Yaş ile meydana gelen fizyolojik değişikliklerde olduğu ve diğer birçok çalışmada gösterildiği gibi kortizol katabolizmasındaki azalmayla birlikte, bizim çalışmamızda da kortizolün ortalama plazma konsantrasyonunda artış saptandı (5). Birçok toplum çalışmasında açlık kan şekeri seviyelerinin her 10 yılda bir 1-2 mg/dL, postprandial değerlerde ise 4-5 mg/dL yükseldiği, insülin direnci oranının artması ve glukozaya olan insülin yanıtının azalması sonucu glukoz intoleransı geliştiğini göstermiştir (8). Bizim çalışmamızda da hastaların yaş ile artmış kortizol düzeyi ile; artan açlık kan şekeri (p:0,02), HbA1c (p:0,03) ve C-peptid düzeyleri (p:0,04) arasında anlamlı ilişki saptandı.

Abdominal obezitesi olan bireylerde normal bireylere göre bozulan kortizolün sirkadyen ritmi hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının aktivitesini artırır ve daha yüksek kortizol seviyelerine sebep olur (9). Kortizol yüksekliği subklinik dahi olsa zayıf glisemik kontrol ile karakterizedir (10). Rasmond ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada plazma kortizol düzeyleri ile beden kitle indeksi, bel-kalça oranı ve total kolesterol düzeyleri arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır (11). İskoçya'da yapılan başka bir çalışmada ise kortizolün HDL ile olan ilişkisi saptanmış, total kolesterol üzerine etkisi gösterilememiştir. HDL - kortizol ilişkisi ters yönlü olup hem erkek hem de kadın hastalarda oldukça anlamlı düzeyde saptanmıştır (12). Bizim çalışmamızda da kortizol düzeyi yüksekliğinin düşük HDL (p:0,04) ve özellikle yüksek beden kitle indeksiyle (p:0,003) birlikteliği gösterilmiştir.

Tablo 2. Bazal kortizol düzeylerine göre olan karşılaştırmalar

	Kortizol≤10 µg/dL	Kortizol>10 µg/dL	p<
Yaş (yıl)	47,47±12,10	53,56±15,55	0,03
Boy (cm)	162,08±6,20	163,75±8,46	0,01
Ağırlık (kg)	80,56±14,58	82,03±20,01	0,01
VKİ (kg/m ²)	30,77±5,82	30,71±7,84	0,01
Bel çevresi (cm)	94,78±13,89	96,10±16,86	AD
Kalça çevresi (cm)	112,92±15,05	108,88±16,48	AD
BKO (bel/kalça)	0,83±0,05	0,88±0,07	0,003
AKŞ (mg/dL)	94,31±11,71	115,61±56,04	0,02
Sistolik arter basıncı (mm Hg)	125,83±17,17	125,85±18,22	AD
Diyastolik arter basıncı (mm Hg)	76,53±8,84	77,93±10,24	AD
LDL (mg/dL)	154,19±57,92	144,61±68,26	AD
HDL (mg/dL)	46,03±10,05	41,05±13,43	AD
Trigliserid (mg/dL)	131,53±61,13	146,39±78,59	AD
T-Kol (mg/dL)	227,83±63,62	214,66±78,99	AD
HbA1c (%)	5,18±0,95	5,74±1,43	0,03
İnsülin (µU/mL)	10,19±8,89	11,95±13,53	AD
C-peptid (ng/mL)	2,46±0,99	3,23±2,09	0,04
Kortizol (µg/dL)	7,54±1,87	17,26±7,50	AD
Prolaktin (ng/mL)	7,74±3,25	12,13±9,84	0,01

VKİ: vücut kitle indeksi; BKO: bel kalça oranı; AKŞ: açlık kan şekeri; LDL: low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein; T-kol: total kolesterol; HbA1c: hemoglobin A1c

Çalışmamızda ayrıca artmış kortizol düzeylerinin minimal prolaktin yüksekliği ile olan ilişkisi (p:0,01) de saptanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri, dosya taramalarında tam verilerine ulaşılamamış, takip tedavilerine başka hastanede devam eden hastaların çalışmaya dahil edilememesidir. Ayrıca hastalıklarına göre alt gruplar ve daha kapsamlı endokrinolojik veriler bulunmamaktadır.

Sonuç

Artmış kortizol salınımı, özellikle abdominal obezitesi olanlarda glikoz toleransını ve insülin sekresyonunu bozabilir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı alınmıştır.

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımıdan dolayı hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - M.B.; Tasarım - C.G.; Denetleme - C.M.; Kaynaklar - M.B.; Malzemeler - M.B.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - M.B.; Analiz ve/veya yorum - H.P.; Literatür taraması - H.P.; Yazıyı yazan - C.G.; Eleştirel inceleme - C.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek alınmadığını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study.

Informed Consent: Written informed consent was not obtained from patients due to the retrospective nature of this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed

Author Contributions: Concept - M.B.; Design - C.G.; Supervision - C.M.; Funding - M.B.; Materials - M.B.; Data Collection and/or Processing - M.B.;

Analysis and/or Interpretation - H.P.; Literature Review - H.P.; Writer - C.G.; Critical Review - C.M.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Metabolik sendrom kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara: Tuna Matbaacılık San Tic. A.Ş., 2009.
2. Newell-Price J, Trainer P, Perry L, Wass J, Grossman A, Besser M. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 545-50. [\[CrossRef\]](#)
3. Jeremy M Berg, John L Tymoczko, and Lubert Stryer. *Biochemistry* 5th ed. New York: W H Freeman; 2002. p.688-96.
4. Tails CR, Fillit MH. *Geriatric Medicine and Gerontology*. 6th ed. London: Churchill Livingstone; 2003:1081-86.
5. Ohashi M, Fujio N, Kato K, Nawata H, Ibayashi H. Aging is without effect on the pituitary adrenal axis in men. *Gerontology* 1986; 32: 335-9. [\[CrossRef\]](#)
6. Goossens GH, Blaak EE, Amer P, Saris WH, van Baak MA. Angiotensin II: a hormone that affects lipid metabolism in adipose tissue. *International Journal of Obesity* 2007; 31: 382-4. [\[CrossRef\]](#)
7. Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clinical Science* 1999; 96: 513-23. [\[CrossRef\]](#)
8. Perry HM. The endocrinology of aging. *Clinical Chemistry* 1999; 45: 1369-76.
9. Björntorp P, Holm G, Rosmond R. Hypothalamic arousal, insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 373-83. [\[CrossRef\]](#)
10. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, Di Martino M, Battista C, Del Visco L, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1440-8.
11. Rosmond R, Dallman MF, Björntorp P. Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1853-9. [\[CrossRef\]](#)
12. Fraser R, Ingram MC, Anderson NH, Morrison C, Davies E, Connell JM. Cortisol effects on body mass, blood pressure, and cholesterol in the general population. *Hypertension* 1999; 33: 1364-8. [\[CrossRef\]](#)