

Diyabetik ve nondiyabetik obez hastalarda tükürük ve serum kortizol seviyelerinin değerlendirilmesi

Evaluation of saliva and serum cortisol levels in diabetic and nondiabetic obese patients

Tuba Hacıbekiroğlu¹, Turgay Ulaş², İlhan Hacıbekiroğlu³, İrfan Tursun⁴, Hacı Gökhan Apucu⁵, Mehmet Sinan Dal⁶, Fatma Paksoy Türköz⁷

¹Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa

³Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

⁴Iğdır Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Iğdır

⁵Kahramanmaraş Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kahramanmaraş

⁶Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Diyarbakır

⁷Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

Yazışma adresi: Turgay Ulaş, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenişehir yerleşkesi, 63000, Şanlıurfa, Tel: (0414) 3183027, Fax: (0414) 3183192
E mail: turgayulas@yahoo.com

Özet

Amaç: Bu çalışmada, Tip 2 diabetes mellitus (DM) olan ve olmayan obez hastalarda hiperkortizolemi prevalansı ve tükürük kortizolünün tarama testleri arasındaki yerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Bu çalışmaya 2007-2008 yılları arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji polikliniğinde takip edilen, 75 yaşından küçük ve vücut kitle indeksi değerleri 27 kg/m^2 ve üzerinde olan, 62'si Tip 2 diyabetik olmak üzere toplam 82 obez hasta alındı. Gece yarısı tükürük ve serum kortizol düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Tip 2 diyabetik olan ve olmayan obez hastalar arasında hiperkortizolemi testleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Bazal serum kortizol ile gece yarısı serum kortizol arasında ve gece yarısı serum ile tükürük kortizol düzeyleri arasında da pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r: 0,281$ ve $r: 0,234$, her ikisi $p<0,05$)

Sonuç: Bu çalışma kortizol düzeylerinin Tip 2 diyabetik olan ve olmayan obez hastalarda farklı olmadığını ve gece yarısı tükürük kortizolünün hiperkortizolemi taramasında kullanılabileceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Tip 2 diabetes mellitus, obezite, hiperkortizolemi

Abstract

Background: In this study, we aimed to investigate the prevalence of hypercortisolemia and the diagnostic role of salivary cortisol among hypercortisolemia screening tests in Type 2 diabetic and nondiabetic obese patients.

Methods: This study was performed at Endocrine Outpatient Unit of Şişli Etfal Training and Research hospital from 2007 to 2008, and included 82 obese patients; 62 had Type 2 DM, aged <75 years, and body mass index $>27 \text{ kg/m}^2$. Midnight salivary and serum cortisol levels were measured.

Results: The results of the tests for hypercortisolemia screening were not significantly different among patients with or without Type 2 DM ($p>0.05$). Midnight salivary cortisol was found more suitable regarding to the advantages of the other tests for hypercortisolemia screening.

Conclusions: This study demonstrated that cortisol levels were not different in obese patients with or without Type 2 DM, and also suggested that midnight salivary cortisol might be a useful screening test for hypercortisolemia.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, obesity, hypercortisolemia.

Giriş

Tip 2 diabetes mellitus (DM) prevalansı son 25 yıl içinde dramatik olarak artmıştır. Bugün Tip 2 DM'nin önlenmesinde en önemli nokta DM patogenezi açısından değiştirilebilir risk faktörlerinin başında gelen ve komplikasyonları nedeniyle pek çok sağlık sorunlarının ortaya çıkmasına zemin hazırlayan obezitenin önlenmesi ve tedavisidir (1). Tip 2 DM hastalarının %80'inin obezdir ve obezite tip 2 DM için önemli bir risk faktördür. Tek başına obezitenin kendisinin mi glukoz intoleransına neden olduğu, yoksa başka bir faktörün mü hem obezite hem de tip 2 DM'ye neden olduğu net değildir. Ancak

günümüzde daha çok kabul edilen görüş, obezitenin tip 2 DM'de mevcut olan insülin direncini ağırlaştırdığıdır (2).

Obezitede, özellikle de santral tip obezitede hiperandrojenizm ve kortizol hipersekresyonu vardır. Bu durum kaslar ve karaciğerde insülin duyarlılığının azalmasına neden olur. Kortizol karaciğerde glukoneogenezi artırır, kas dokusunda glukozun glikojen olarak depolanmasını azaltır, lipolizi artırır ve pankreasdan insülin salgılanmasını azaltır. Tüm bunlar diyet gelişiminde önemli role sahiptir. Biz de bu çalışmada, tip 2 diyabetik olan ve olmayan obez hastalarda hiperkortizolemi prevalansını ve tükürük

kortizolünün tarama testleri arasındaki yerini belirlemeyi amaçladı.

Materiyal ve metod

Bu çalışmaya 2007-2008 yılları arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji polikliniğinde takip edilen, Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) 2007 kriterlerine göre tip 2 DM tanısı konulmuş, 75 yaşından küçük ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri 27 kg/m^2 ve üzerinde olan 82 obez hasta alındı. Hastalar, tip 2 DM olanlar grup 1 ve tip 2 DM olmayanlar grup 2 olarak grplara ayrıldı. Bu çalışma için hastalardan yazılı onay ve hastanemizden lokal etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya alınan hastaların, demografik özellikleri, detaylı öyküleri, antropometrik ölçümleri, fizik muayene bulguları kaydedildi. Bilinen Cushing Sendromu olanlar, depresyon, polikistik over sendromu, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, herhangi bir düzeyde hepatik yetmezliği, malignite veya sistemik hastalık öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı.

Bel çevresi sabit gerilimli mezura ile, hastalar sabah açken, ayakta ve ekspiryum ortasında, en alt kot sınıriyle spina iliaca anterior superior ortasından, bu bölge çiplak olarak ölçüldü. VKİ kilo(kg)/boy²(m) formülü kullanılarak hesaplandı.

Tüm hastalardan servise yatırılarak sabah 08.00 basal serum kortizol düzeyleri, gece 01.00 tükürük ve serum kortizol düzeyleri için örnekler alındı. Basal ve gece yarısı serum kortizolü chemiluminescent enzyme immunoassay yöntemi ile gece yarısı tükürük kortizolü ölçümlü EC-LIA (Electrochemilumininescence Immunoassay) yöntemi ile çalışıldı. Diğer biyokimyasal ve hormonal değerler en az 12 saatlik açlık sonrası alınan venöz kan örneklerinde enzimatik, kolorimetrik ve kemilüminesan immunoassay yöntemlerle çalışıldı

İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 13,0 programıyla yapıldı. Çalışma verilerinin tanımlayıcı istatistiksel sonuçları aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Analize dahil edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk W testi ile analiz edildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student-T testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı. Elde edilen sonuçlar p değeri 0,05 altında ise anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Grup 1 yaş ortalaması $53,63 \pm 7,67$, grup 2'nin ise $48,55 \pm 10,21$ olarak bulundu. Her iki gruba ait demografik, antropometrik ve biyokimyasal parametreler Tablo 1 ve 2'de verildi. Grup 1 ve 2'nin basal kortizol, gece yarısı serum kortizol ve tükürük kortizol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 3). Basal kortizol ile gece yarısı serum kortizolü arasında pozitif

korelasyon saptandı ($r:0,281$; $p<0,05$) (Şekil 1A). Gece yarısı serum ve tükürük kortizol düzeyleri arasında da pozitif korelasyon saptandı ($r:0,234$; $p<0,05$) (Tablo 4, Şekil 1B).

Tartışma

Tip 2 diyabeti olan hastalar, tip 2 DM olmayanlara göre daha yüksek plazma kortizol seviyelerine sahiptir ve buna ikinci daha yüksek insülin düzeyi vardır ki bu da sonucta insülin direncine sebep olmaktadır (3). Tip 2 DM hastalarında büyümeye faktörleri ve büyümeye faktörü benzeri peptitlerin fazla salgılanması, adrenal korteks üzerinde uyarıcı etki ile adrenal adenom gelişimine neden olabilir. Bu adenomların ileride otonomi kazanması da subklinik hiperkortizolemi olan hastalarda adrenal orijini açıklayabilir. Subklinik Cushing Sendromu olan adrenal insidentiloma olgularında adenoma yönelik cerrahının insülin duyarlılığını artırdığı bildirilmiştir (4).

Abdominal obezitesi olnarda, özellikle de kadın olgularda kortizol sirkaden ritminden bozulmaya bağlı olarak hipotalamo-hipofizer aksta artmış aktivite, artmış nokturnal kortizol, daha yüksek ACTH ve daha yüksek kortizol konsantrasyonu olduğu gösterilmiştir (5, 6). Bununla beraber tip 2 diyabetin iyi kontrolü hipotalamo-hipofizer akstaki fonksiyonel aktiviteyi de düzeltmektedir. Çalışmamızda tip 2 diyabeti olan ve olmayan bireyler arasında basal kortizol düzeyleri gece yarısı tükürük ve serum kortizol düzeyleri benzerdi. Bu durum diyabetik hastaların yaşam tarzi değişiklikleri ve aldıkları tedavileri ile hiperglisemilerinin kontrolüne, hastaların tümünün obez olmasına ve obez olgularda henüz tip 2 DM gelişmemiş olsa da, tip 2 DM'deki patofizyolojik sürecin erken dönemlerine benzer bir sürecin olması ve insülin direncinin var olmasına bağlı olabilir.

Tüm uğraşlara rağmen tüm subklinik hiperkortizolemi olgularını tespit edebilecek ideal ve tek bir tarama testi yoktur. Gece yarısı serum ve tükürük kortizolü tarama testi olarak kullanılabilir. Tükürük kortizolü ölçümünün serum kortizolü ölçümüne göre birçok avantajı vardır. Ponksiyon stresinden bağımsız bir işlemdir, kan örneklemenin zor olduğu durumlarda ve 24 saatlik idrar biriktirilmesinin sorun olduğu hastalarda geçerli bir alternatiftir. Bunun dışında kortikosteroid bağlayıcı globulini artırdığı bilinen etkenlerden etkilenmeyen serbest ve biyolojik olarak aktif serum kortizolünün doğru bir belirticidir. Ayrıca tükürük tıbbi yardıma gerek olmadan evde kolayca toplanabilir ve örnekler oda ısısında günlerce depolanıp daha sonra laboratuvara gönderilebilir. Normal bireylerde referans aralığının üst limitinden daha yüksek bulunan gece tükürük kortizol seviyesinin %92 duyarlılığı ve 2,7 nmol/L üzerindeki değerlerde ise %97 duyarlılığı vardır (7-9).

Hershel ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada, serbest tükürük kortizolü ve serum kortizolü arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmış (10). Alexander ve ark'ın

Obezite, Diabetes mellitus & Kortizol seviyeleri

yaptığı çalışmada ise, deksametazon supresyon testi ile karşılaştırıldığında gece tükürük kortizolü, 24 saatlik idrar serbest kortizolü ve idrar kortizol/kreatinin oranının daha yüksek duyarlılık ve özgürlüğe sahip olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada supresyona rağmen pulsatil salgı paternine bağlı sabah kortizol değerindeki yüksek varyasyon ve deksametazon metabolizmasındaki problemler vurgulanarak, 1 mg deksametazon supresyon testine ek olarak daha güvenilir test olarak tükürük kortizol düzeyi kullanımı önerilmektedir (11).

Papanicalaou ve ark'ın CS'li hastalarla yaptığı bir çalışmada gece yarısı tükürük kortizolünün özgürlüğü %100 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada herhangi bir olguda farklı kriter ve sınır değerleri kullanılmasına rağmen gece yarısı tükürük kortizolü özgürlüğü %92-93 olarak saptanmıştır (12). Çalışmamızda da, bu verilere uygun biçimde basal serum kortizolü ile gece yarısı serum kortizol düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptadık ve

yne mevcut verilere benzer şekilde gece yarısı serum ve tükürük kortizol düzeyleri arasında da pozitif korelasyon bulduk.

Sonuç olarak, çalışmamızda tip 2 diyabetik olan ve olmayan obez olgular arasında hiperkortizolemi açısından fark saptanmamıştır. Birçok çalışma yapılmasına rağmen tüm subklinik hiperkortizolemi olgularını tespit edebilecek tek bir ideal tarama testi yoktur. Gece yarısı serum ve tükürük kortizolü tarama testi olarak kullanılabilir. Özellikle gece tükürük kortizolü yüksek sensitivite ve spesifitesi ile birlikte basit, uygulanabilir bir testtir. Nitekim bu özelliklerini nedeniyle gece yarısı tükürük kortizolü CS taramasında birinci basamak tarama testleri arasında yerini almıştır (13). Ancak bütün bu verilere rağmen kullanılan tarama testlerinin hiçbirini %100 özgürlüğü sahip olmadığından, klinik şüphe halinde yüksek riskli hastalarda hiperkortizoleminin değerlendirilmesinde birden fazla test kullanılmalıdır.

Tablo 1: Hasta gruplarının demografik ve antropometrik değerleri (VKİ: Vücut kitle indeksi).

	Grup 1	Grup 2	p
Yaş (yıl)	53,63±7,67	48,55±10,21	0,020
Boy (cm)	159,64±22,04	163,90±11,94	0,412
Vücut ağırlığı (kg)	90,37±20,25	93,97±21,40	0,497
Bel çevresi (cm)	108,50±15,94	114,05±12,21	0,158
VKİ	34,03±6,49	34,85±7,77	0,644

Tablo 2: Hasta gruplarının laboratuvar özellikleri

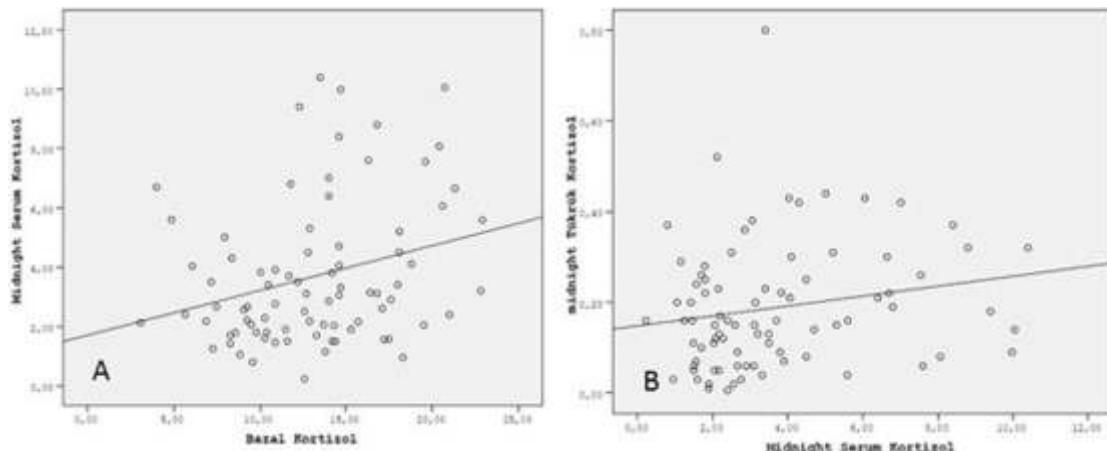
	Grup 1	Grup 2	p
Açık glukozu (mg/dl)	165,56±65,61	87,15±11,48	0,001
Üre (mg/dl)	36,97±12,81	28,15±7,46	0,005
AST (U/L)	23,68±14,47	22,20±4,42	0,655
ALT (U/L)	26,40±18,44	19,75±7,36	0,121
Total kolesterol (mg/dl)	180,63±43,61	180,60±15,50	0,996
HDL kolesterol (mg/dl)	41,27±12,09	39,35±12,26	0,539
LDL kolesterol (mg/dl)	98,32±35,35	105,47±29,63	0,377
Triglycerid (mg/dl)	201,66±102,30	139,55±33,79	0,001
ACTH (ng/ml)	22,11±12,25	22,99±9,22	0,770
HbA1c (%)	7,90±2,06	5,62±0,64	0,001

Tablo 3: Hasta gruplarında kortizol düzeyleri.

	Grup 1	Grup 2	p
Bazal kortizol (mcg/dl)	13,03±4,62	13,58±4,09	0,633
Gece yarısı serum kortizol (mcg/dl)	3,77±2,41	3,43±2,45	0,734
Gece yarısı tükürük kortizol (mcg/dl)	0,20±0,12	0,15±0,10	0,154

Tablo 4: Kortizol tarama testleri arasındaki ilişkiler

	Bazal kortizol	Gece yarısı serum kortizol	Gece yarısı tükürük kortizol
Bazal kortizol	r p	1,00 -	0,281 0,011
			0,123
Gece yarısı serum kortizol	r p	0,281 0,011	1,00 0,035
			0,234
Gece yarısı kortizol	r p	-0,172 0,123	0,234 0,035
			1,00 -



Sekil 1: Bazal serum kortizolü ile gece yarısı serum kortizol düzeylerinin ilişkisi (A) ve gece yarısı serum kortizol ile gece yarısı tükürük kortizol düzeylerinin ilişkisi (B)

Yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular (Conflict of interest statement) : Yok (None)

Kaynaklar

- Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 1992; 326: 22-29.
- Sakamoto A, Ishizaka Y, Toda E, et al. Impact of changes in obesity parameters on glucose metabolism and insulin resistance over a one-year period. *J Atheroscler Thromb.* 2010; 17: 1246-55.
- 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 (Oxf).* 1995; 43: 545-50.
- Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, Suzuki T, Watanabe T. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001; 54: 797-804.
- Björntorp P, Holm G, Rosmond R. Hypothalamic arousal, insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1999; 16: 373-383.
- Duclos M, Gatta B, Corcuff JB, Rashedi M, Pehourcq F, Roger P. Fat distribution in obese women is associated with subtle alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and sensitivity to glucocorticoids. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001; 55: 447-454.
- Bolufer P, Gandia A, Rodriguez A, Antonio P. Salivary corticosteroids in the study of adrenal function. *Clin Chim Acta.* 1989; 183: 217-225.
- Read GF, Walker RF, Wilson DW, Griffiths K. Steroid analysis in saliva for the assessment of endocrine function. *Ann N Y Acad Sci.* 1990; 595: 260-274.
- Kahn JP, Rubinow DR, Davis CL, Kling M, Post RM. Salivary cortisol: a practical method for evaluation of adrenal function. *Biol Psychiatry.* 1988; 23: 335-349.
- Raff H, Raff JL, Findling JW. Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 2681-2686.
- Viardot A, Huber P, Puder JJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. Reproducibility of nighttime salivary cortisol and its use in the diagnosis of hypercortisolism compared with urinary free cortisol and overnight dexamethasone suppression test. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 5730-5736.
- Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Nieman LK. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 1163-1167.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 1526-1540.