

Obes Hastalarda Diürnal Kortizol Salınımının Değerlendirilmesi

EVALUATION OF DIURNAL VARIATION OF CORTISOL IN OBESE PATIENTS

Dr.Sema AKÇURİN, Prof.Dr.Gönül ÖCAL, Dr.Merih BERBEROĞLU, Prof.Dr.İlksen TURHANOĞLU

AÜTF'Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, "Pediatrik Endokrinoloji BD, ANKARA

ÖZET

Kliniğimizde obesite tanısı ile izlenmekte olan hastalardan yaşları 4 ay-14 yaş (ort: 9.58±3.68 yaş) arasında değişen 37 tanesinde antropometrik ölçümlerle birlikte kortizolün diürnal salınımına bakıldı. Bu olgulardan 9'unda (%25) biyolojik ritim olmasına karşılık, 28 olguda (% 75) diürnal varyasyonun anlamlı derecede bozulmuş olduğu gözlemlendi. Kortizolün sirkadiyen ritminin ölçülmesi, Cushing hastalığının ayırıcı tanısında kullanılan dinamik fonksiyon testlerinden biridir. Çalışmamızda bu ritmin basit obesitede de bozulmuş olduğunun gözlenmesi, Cushing sendromu tanısı için diürnal varyasyonun denetlenmesi yanında, daha özgün tanısal yöntemlere gerek olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Obesite, Kortizol, Diürnal varyasyon

TKlin Pediatri 1992, 1:103-105

Obesite, cilt altı ve vücudun öteki dokularında aşırı yağ birikimi ile karakterize bir enerji metabolizması bozukluğudur (1). Obesite bazı endokrin hastalıkların bir semptomu olabileceği gibi, obesitenin kendisi de birtakım endokrin bozukluklara yol açabilir. Bu bakımdan obesiteye neden olan endokrin hastalıklardan Cushing sendromu ile basit obesitenin ayırıcı tanısı zaman zaman problemler yaratabilmektedir. Obes bireylerde adrenokortikal fonksiyonun değiştğini gösteren, adrenal hiperaktiviteyi kanıtlayan pekçok rapor mevcuttur (2-6).

Bu çalışmada, çocukluk döneminde basit obesite yakınması ile başvuran hastalarda adrenal hiperfonk-

Geliş Tarihi: 23.7.1992

Kabul Tarihi: 23.11.1992

Yazışma Adresi: Dr.Sema AKÇURİN

AÜTF Pedatrik Endokrinoloji BD,
Dikimevi, ANKARA

Bu çalışma 2.Ulusal Pediatri Kongresinde sunulmuştur.

SUMMARY

Diürnal variation of Cortisol was evaluated in 37 obese patients ranging in age from 4 months to 14 years (mean: 9.58±3.68yr). Twentyeight of them (%75) had normal mean circulating plasma Cortisol levels with a loss of normal circadian variation. We conclude that the early differentiation between Cushing's syndrome and simple obesity may be difficult, since obese persons have an abnormal circadian rhythm.

Our study underlines the importance of more specific dynamic function tests to use in screening for diagnosis of Cushing's syndrome.

Key Words: Obesity, Cortisol, Diürnal variation

Anatolian J Pediatr 1992,1:103-105

siyon araştırılması ve Cushing hastalığı ile ayırıcı tanısı üzerinde durulmuştur.

MATERYEL VE METOD

Kliniğimize obesite yakınması ile başvuran hastalardan 37'sinde antropometrik ölçümlerle birlikte kortizolün diürnal salınımını değerlendirildi.

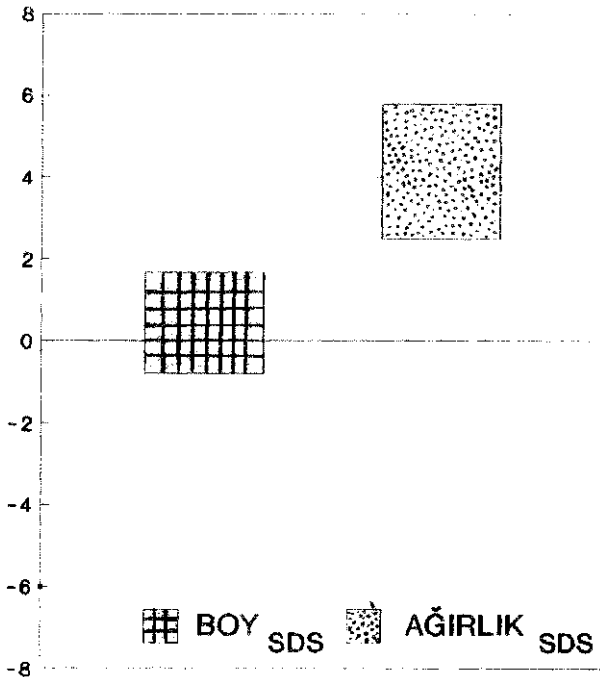
Olguların kronolojik yaşları desimal yaş olarak saptandı. Boy ve ağırlık ölçümleri standart deviasyon skoru olarak belirlendi. Ağırlık-boy indeksi [Weight-Length Index - WLI] ve ağırlık standart deviasyon skoru (Ağırlık SDS) kriterleri obesite değerlendirilmesinde esas alındı. Göz dibi incelemeleri yapıldı. Obesite etiyolojisini belirlemeye yönelik olarak sella grafisi, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) çekildi. Fakültemiz Radioimmunosay Laboratuvarında tiroid fonksiyonları, ACTH ve kortizolün sirkadiyen ritminin denetlenmesi için sabah 08.00 ve akşam 23.00'de kortizol ölçümleri yapıldı. Diürnal varyasyonu bozuk olan olgulara Deksa-metason supresyon testi uygulandı. Sonuçların istatistiksel anlamlılıkları "t" testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 37 olgunun 19'u (%51) erkek, 18i (%49) kızdı. Olguların yaş ortalaması 9.580±3.880 desimal yıl (range: 4 ay-14 yıl) idi. Olguların boy ortalamaları 133.55±24.08cm olup, boy standart deviasyon skorları ortalaması +0.36±1.47 ile normal sınırlar arasında idi. Ağırlık ortalamaları 50.61 ± 19.96kg. olup ağırlık standart deviasyon skorları ortalaması +4.10±1.65 ile patolojik ölçülerde idi. Obesite kriterleri olarak WLI ortalaması 148.41±19.51 bulundu. 24 olgunun doğum ağırlığı biliniyordu. Doğum ağırlığı ortalaması 3614 17±24.93gr. (range: 2000 50000gr) olarak saptandı. Obes olguların antropometrik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Olguların boy ve ağırlık SDS'leri Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Obes olguların antropometrik verileri

OBES OLGULARIN ANTROPOMETRİK DEĞERLENDİRİLMESİ	
Olgu sayısı	37
Kız/erkek	18/13
Takvim yaşı (yıl)	9.58-3 68
Doğum ağırlığı (gr)	3614.17*624 93
Boy (cm)	133.55±24.08
BoySDS '	+0.36±1.47
Ağırlık (kg)	50.61±19.96
Ağırlık SDS	+4.10±1.65
WLI	148.41±19.51



Şekil 1. Obes olguların boy ve ağırlık standart deviasyon skor-

Tablo 2. Obes hastaların kortizol değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesi

KORTİZOL GÜNLÜK SALINIMI			
Sabah Kortizol Düzeyi pg/dl	Aksam Kortizol Düzeyi fig/dl		Önem Derece
	Bulanan	Beklenen	
15.74-9.24	10.26±7.72	3,96±2.32	p<0.0001

Tablo 3. Obes olgularda deksametazon supresyon testinin sonuçları

GÜNLÜK VARYASYON 37 OLGU	
Normal	Anormal
9 olgu %25	28 olgu %75
	9 olguda
	Deksametazon Supr. Testi
	1 olgu
	Cushing Sendromu

19 olguda sella grafsi çekildi. Bir tanesinde sella geniş ve deforme bulunurken, diğerlerinde normal olarak değerlendirildi. BBT yapılan 21 olgudan ikisinde serbrai atrofi, iki olguda da "empty sella" saptandı.

22 olguda ACTH düzeyi ölçüldü. Dört olguda normalin üstünde değerler bulundu. Bunlardan ikisinde kortizolün diurnal salınımı bozuktur.

37 olgudan 9'unda kortizol diurnal salınımı normal olmasına karşılık, 28 olguda diurnal varyasyon bozulmuştu. Sabah ölçülen kortizol değerleri ortalaması 15.74±9.24 ug/dl (range: 1.3-38.1 ug/dl), akşam ölçülen kortizol değerleri ortalaması ise 10.26±7.72 ug/dl (range: 1-30 ug/dl) idi. Oysa akşamki kortizol değerlerinin, sabahki değerlerin %75'inden daha fazla düşmesi bekleniyordu. Bu durumda, ortalamanın 3.96±2.32 ug/dl olması gerekiyordu. Olması gereken değerlerle, bulunan değerler arasındaki fark, 54 serbestlik derecesinde t-4.135 iken p<0.0001 seviyesinde anlamlı bulundu. Bu da diurnal salınımının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde bozulduğunu gösteriyordu (Tablo 2).

Diurnal varyasyonu bozuk olan hastalardan 9 tanesine deksametazon supresyon testi yapıldı. 8 olguda baskılanma gözlemlendi. Baskılanma olmayan bir olgu daha sonra Cushing sendromu tanısı aldı (Tablo 3).

TARTIŞMA

Obesite ile Cushing sendromunun erken ayırıcı tanısı zaman zaman güçlük yaratabilmektedir. Çünkü birçok obes şahıs Cushing sendromunda olağan olan fiziksel stigmalara sahiptir. Ek olarak obeslerde kortizol metabolizması normal kişilere göre sapsmalar göstermektedir. Obesitedeki anormal adrenal fonksiyonları

Tablo 4, Adrenal hiperfonksiyona yönelik sempatik aktivite-hiperinsulinizm teorisi

3*	Torluk	-	Sempatik aktivite t	-*	Tokluk hissi
	Beslenme	-	Sempatik aktivite	->	Isı artımı 1 Doğunluk hissi 1 Beslenmeyi sonlandırma
	Açlık	-	Sempatik aktivite	-	Açlık hissi
OBES	Obesite	-	Sempatik aktivite	!	Açlık hissi

kanıtlayan birçok rapor yayınlanmıştır (2-6). Bu çalışmalarda, basit obesite gösteren şahıslarda primer sürrenal patoloji olmaksızın kortizolün yapım ve salgılanma hızının arttığı gözlenmiştir. Ayrıca, 17-OHCS ve 17-KS gibi metabolitlerin üriner atılımları da artmıştır (2-4). Bu durumda artmış yapımla kompanse edilen aşırı bir kortizol yıkımı olduğu söylenebilir (6). Bu değerler ACTH uyarısı ile aşırı bir artış göstermektedir. Başka bir deyişle ACTH uyarısına abartılı bir yanıt söz konusudur (4). Bunlara ek olarak, obesitede CRF'ye kortizol cevabının körelendiği gözlenmiştir (6). Bu uyumsuzluğun sebebi açık değildir. Ancak, sebep ne olursa olsun, kesin olan nokta, obesitede hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen aktivitesinin önemli ölçüde bozulduğudur (6,7).

Obesitede söz konusu adrenal hiperfonksiyonu açıklamaya yönelik birçok varsayım ileri sürülmüştür. Bunlardan en önemlisi sempatik aktivite-hiperinsulinizm teorisi (8) (Tablo 4). Obesitede termojenik bir komponent olan sempatik nervöz aktivitenin azaldığını gösteren kanıtlar vardır. Sempatik aktivitedeki bu azalmanın, kortikoid sekresyonunu artırıcı etkisi üzerinde durulmaktadır. Young ve Landsberg 12 yıl önceki çalışmalarında, beslenmenin sempatik sinir sistemindeki postganglionik liflerde önemli fonksiyonel etkisi olduğunu göstermişlerdir. Nutrisyonel durum, sempatik aktivitede karşıt değişikliklere neden olmaktadır. Bu konuda yapılan insan ve hayvan deneylerinde, beslenmenin sempatik aktiviteyi uyararak tokluk hissini oluşturduğu, açlığın ise sempatik aktiviteyi düşürerek açlık duygusunu yarattığı gösterilmiştir.

Beslenme ile sempatik aktivite uyarılarak adipoz dokudan yağ asidi salınımı ve yağ asidi oksidasyonu artmakta, bu şekilde oluşan ısı artımı da beslenmeyi sonlandıran bir sinyal olan doğunluk hissini doğurmaktadır. Obesitede bu sistemin işlemediği dikkati çek-

mektedir. Obesitede tokluk durumunda, sempatik aktivitedeki beklenen artışın olmaması hücresel düzeyde termoregülasyon açığına neden olarak sürekli açlık hissine yol açmaktadır. Gıda alımı ile sempatik aktivitede akut bir artışın olmaması obesitede inhibe olamayan bir hiperinsulinizm tablosu yaratmakta, sonuçta kan şekeri homeostazi kortizolün sekresyon hızında artışla sağlanmaya çalışılmaktadır.

Kortikosteroidlerin sempatik aktivitedeki akut artış etkisini zayıflattıklarının bir başka kanıtı da, deneysel obesitenin gelişiminin ve ilerlemesinin adrenalectomi ile geriye döndürülebilmesidir (8).

Biz hastalarımızda ortalama kortizol yapım ve sekresyon hızında artma saptamadık. Hastalarımızın sabah ve akşam kortizol değerleri ortalaması normal sınırlar içinde idi. Fakat kortizolün diurnal ritmi bozulmuştu.

Diurnal varyasyonu bozuk olan hastalardan dek-sametazon supresyon testi ile baskılanma göstermeyen yegane olgunun daha ileri tetkiklerle Cushing sendromu olduğu gösterildi.

Sonuçta basit obesitede de kortizolün diurnal ritminin anlamlı derecede bozulduğu anlaşıldı. Böylece Cushing sendromu ayırıcı tanısında kortizolün diurnal salgılanım bozukluğunun tek başına tanımlayıcı olmayacağı ve daha özgün tanimsal yöntemlere ihtiyaç olduğu gözlemlendi.

KAYNAKLAR

1. Poskitt EM. The fat child. In: Brook GD, ed. Clinical paediatric endocrinology. London: Blackwell Scientific Publications 1989:143.
2. Moor PD, Steeno O. Influence of body size and of sex on urinary corticoid excretion in a group of normal young males and females. J Clin Endow 1963; 23:677.
3. Prezio JA, Carreon G. Influence of body composition on adrenal function in obesity. J Clin Endocr 1964; 24:481.
4. Duncelman S, Fairhurst B. Cortisol metabolism in obesity. J Clin Endocr 1964; 24:832.
5. Garces LY, Kenny FM. Cortisol secretion rate during fasting of obese adolescent subjects. J Clin Endoc 1968; 28:1843.
6. Copelman PG, Grossman A. The Cortisol response to corticotrophin-releasing factor is blunted in obesity. Clin Endocr 1988; 28:15.
7. Ferrari E, Fraschini F. Hormonal diadian rhythms in eating disorders. Biol Psychiatry 1990; 27:1007.
8. Bray GA. Obesity-A state of reduced sympathetic activity and normal or high adrenal activity. Int J Obesity 1990; 14:(Suppl3):77.