

# KORTİZOL, METABOLİK SENDROM VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

**Prof.Dr. ARZU SEVEN**

**İ.Ü.CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

- DİSMETABOLİK SENDROM
- DİYABESİTİ
- SENDROM X
- İNSÜLİN DİRENCİ SENDROMU
- ÖLÜMCÜL DÖRTLÜ
- HİPERTRİGLİSERİDEMİK BEL



METABOLİK  
SENDROM

- 1920 → Kylin (İsveçli)

Hipertansiyon + hiperglisemi +gut

- 1947 → Vague

Android / erkek tipi obezite - tip 2 DM ve koroner vasküler hastalık

- MS; tip 2 DM, koroner kalp hastalığı ve koroner vasküler hastalık riskini, morbidite ve mortaliteyi arttıran, endotelyal disfonksiyon ve aterosklerozla ilişkili kardiometabolik bozukluklar topluluğudur.
- MS; koroner vasküler hastalık riski fazla olan hastaları belirlemede basit tanısal yaklaşımdır, kesin risk ölçüm yöntemi değildir.

## Metabolik sendromun tanı kriterleri:

- Abdominal obezite ( BÇ > 102 cm erkek  
> 88 cm kadın)
- Hipertrigliseridemi ( $\geq$  150 mg/dl)
- Düşük HDL -C (<40 mg erkek  
< 50 mg kadın)
- Yüksek kan basıncı ( $\geq$  130/85 mm Hg)
- Yüksek açlık glukoz (IFG: >110 mg/dl-  
< 126 mg/ dl)

## Dismetabolik Sendrom Bileşenleri

- İnsülin direnci - hiperinsülinemi
- Akantozis nigrikans
- Santral obezite
- Glukoz intoleransı veya tip 2 DM
- Hipertansiyon
- Dislipidemi
  - Hipertrigliseridemi
  - HDL - C ↓
  - sd LDL - C ↑
- Plazma ürik asit ↑
- Hiperkoagulabilite (PAI - 1 ↑ )
- Vasküler endotelyal disfonksiyonu
- Koroner arter hastalığı

## İnsülin Direnci Sendromu

- Obezite (vizeral)
- Glukoz intoleransı (IGT, IFG, tip 2 DM)
- Hipertansiyon
- Dislipidemi (TG ↑, HDL-C ↓, sd LDL ↑)
- Endotelyal disfonksiyon
- Aterosklerotik koroner vasküler hastalık
- Hiperinsülinemi
- İnsülin direnci

WHO (1998)	Dünya Sağlık Organizasyonu
EGIR (1999)	İnsülin Rezistans Çalışması Avrupa Grubu
AACE (2003)	Amerikan Klinik Endokronoloji Derneği
NCEP: ATP (III) (2001-2005)	Nasyonel kolesterol eğitim programı Erişkin eğitim paneli
IDF (2005)	İnternasyonel Diyabet Federasyonu



	WHO (1998)	EGIR (1999)	AACE (2003)	NCEP-ATP III (2005)	IDF (2005)
<b>Şart kriter</b>	IR (IGT, IFG, tip 2 DM veya azalmış insülin sensitivitesi + 2 kriter	Hiperinsülinemi (plazma insülin > 75 th persentil) + 2 kriter	IGT veya IFG + Klinik tabloya dayalı diğer kriterler	- + 3 kriter	Santral obezite (bel çevresi: >94 cm erkek, >80 cm kadın + 2 kriter
<b>Obezite</b>	Bel/kalça > 0.90 erkek, >0.85 kadın ve/veya BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	BÇ > 94 cm erkek >80 cm kadın	BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	BÇ >100 cm erkek >88 cm kadın	Şart Kriter
<b>Hiperglisemi</b>	Şart kriter	Şart kriter	Şart kriter	FPG > 100 mg/dL veya farmakolojik tedavi	FPG > 100 mg/dl

	WHO (1998)	EGIR (1999)	AAGE (2003)	NCEP-ATP III (2005)	IDF (2005)
Dislipidemi	TG > 150 mg/dl veya HDL-C < 35 mg/dl erkek, <39 mg/dl kadın	TG > 177 mg/dl HDL-C < 39 mg/dl	TG ≥ 150 mg/dl HDL-C < 40 erkek mg/dl <50 mg/dl kadın	TG ≥ 150 mg/dl HDL-C < 40 erkek mg/dl <50 mg/dl kadın	TG > 150 mg/dl veya farmakolojik tedavi HDL-C < 40 mg erkek <50 mg kadın veya farmakolojik tedavi
Hipertansiyon	> 140/90 mmHg	>140/90 mmHg veya farmakolojik tedavi	>130/85 mmHg	>130/85 mmHg veya farmakolojik tedavi	>130/85 mmHg veya farmakolojik tedavi
Diğer kriter	Mikro albuminüri albumin atılımı > 20 µg/dak	-	-	-	-

- **Endokrin sistemdeki sinyal değişiklikleri (HPA aks hiperaktivasyonu) MS da temel önem taşımaktadır.**

Fonksiyonel hiperkortizolizm  
(Endojen/Ekzojen) ile MS un ortak özellikleri:

- Obezite
- İnsülin direnci
- Hipertansiyon

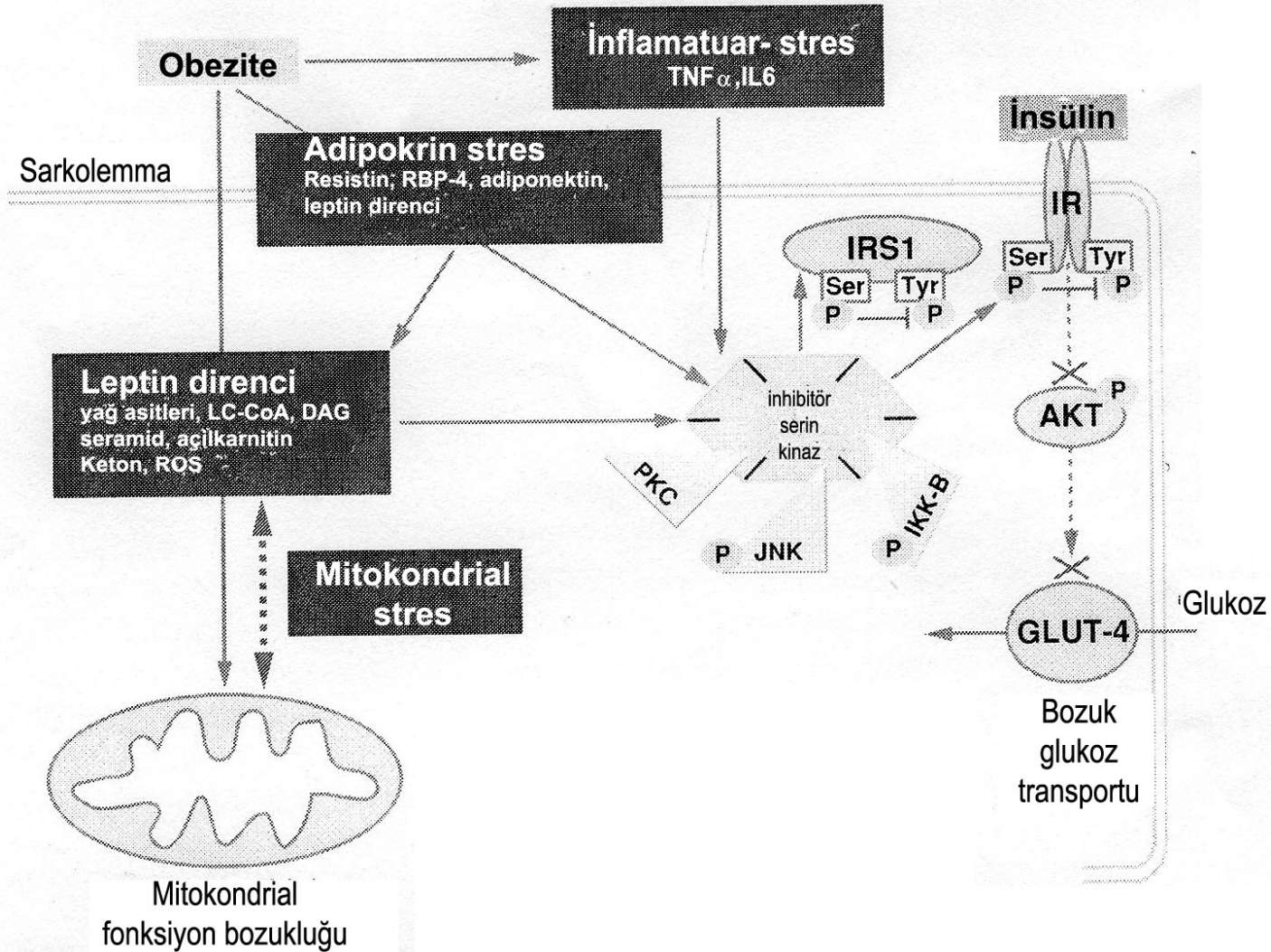
- MS, Cushing sendromunun ılımlı bir formu mu?
- MS ve Cushing sendromu bir bütün olarak kabul edilebilir mi?

## OBEZİTE





- Abdominal obezite (hiperglisemik bel fenotipi): Disfonksiyonel yağ dokusu göstergesi
- Multifaktöryel heterojen bir durumdur
- Kronik düşük dereceli yağ dokusu inflamasyonudur

	<b>Normal</b>	<b>Kilolu</b>	<b>Obez</b>
<b>İdeal vücut ağırlığı (%)</b>	100	101-119	>120
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20-25	25.1-29.9.	30-34.9 (grade I) 35-39.9 (grade II) ≥40 (grade 3) (morbid obezite)
<b>Vücut yağ miktarı (%)</b>			
Erkek	10-20		
Kadın	20-30		
<b>BKO (Bel Kalça Oranı)</b>			
Erkek	<0.95		
Kadın	<0.80		
<b>Bel ölçümleri (cm)</b>			
Erkek	<102		
Kadın	85		

# Obezite-ilişkili metabolik disfonksiyon



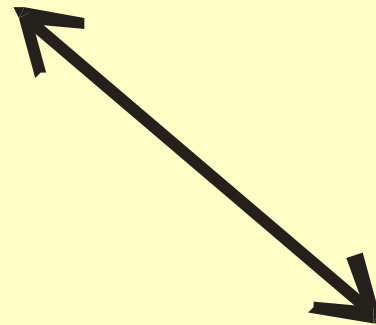


- Obez kişilerde yağ dokusu insüline dirençlidir.
- Vizeral obezite   insülin sensitivitesi 
- Obezite ile tip 2 DM'ün paralel gelişmesi →  
DİYABESİTİ
- Koroner vasküler hastalık  (2-4 kat)

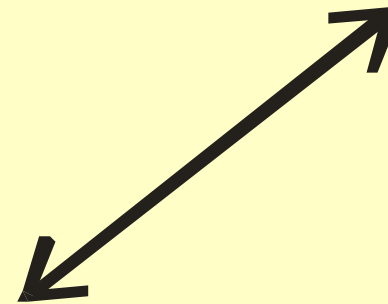
**BKO**  
**(Vizeral obezite)**



**İnsulin direnci**  
**Hiperlipidemi**  
**Hipertansiyon**



**NIDDM**  
**CVD**

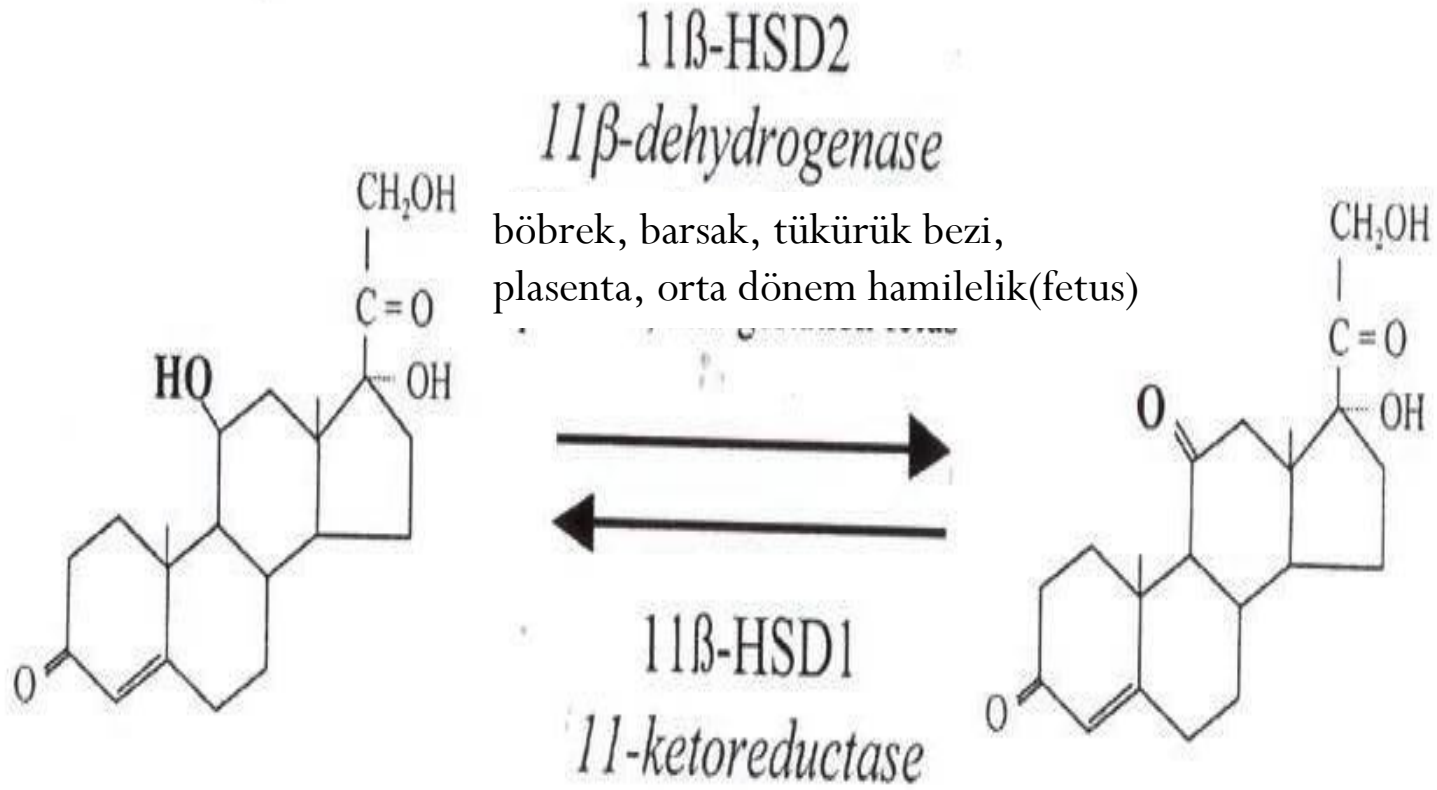


## Niçin santral obezite insülin direnci ile ilişkili?

- Abdominal yağ daha fazla adrenerjik reseptör kapsadığından, subkutan yağdan daha fazla lipolitik aktivite gösterir.
- Abdominal yağ deposu insülinin antilipolitik etkilerine daha dirençlidir.

## Obezitede

1. yağ dokusunda 11- $\beta$ -HSD<sub>1</sub> aktivitesi  $\uparrow$
2. Kortizol üretim hızı  $\uparrow$
3. Plazma kortizol N/  $\downarrow$
4. Kortizol klirensi  $\uparrow$  (UFC  $\uparrow$ )
5. HPA aks hiperaktivitesi
6. Bozuk diurnal ritim



**active steroids**

- cortisol
- corticosterone
- prednisolone

**11 $\beta$ -HSD1**

*11-ketoreductase*

Karaciğer

Yağ dokusu

Akciğer

Makrofaj

Vasküler doku

SSS

**inert steroids**

- cortisone
- 11-dehydrocorticosterone
- prednisone

**6-PGL**

**G-6-P**



**H6PDH**



**NADPH**

**NADP**



**11 $\beta$ -HSD1**



**CORTISONE**

*(humans)/*

**DHC**

*(rodents)/*

**PREDNISONONE**

**CORTISOL**

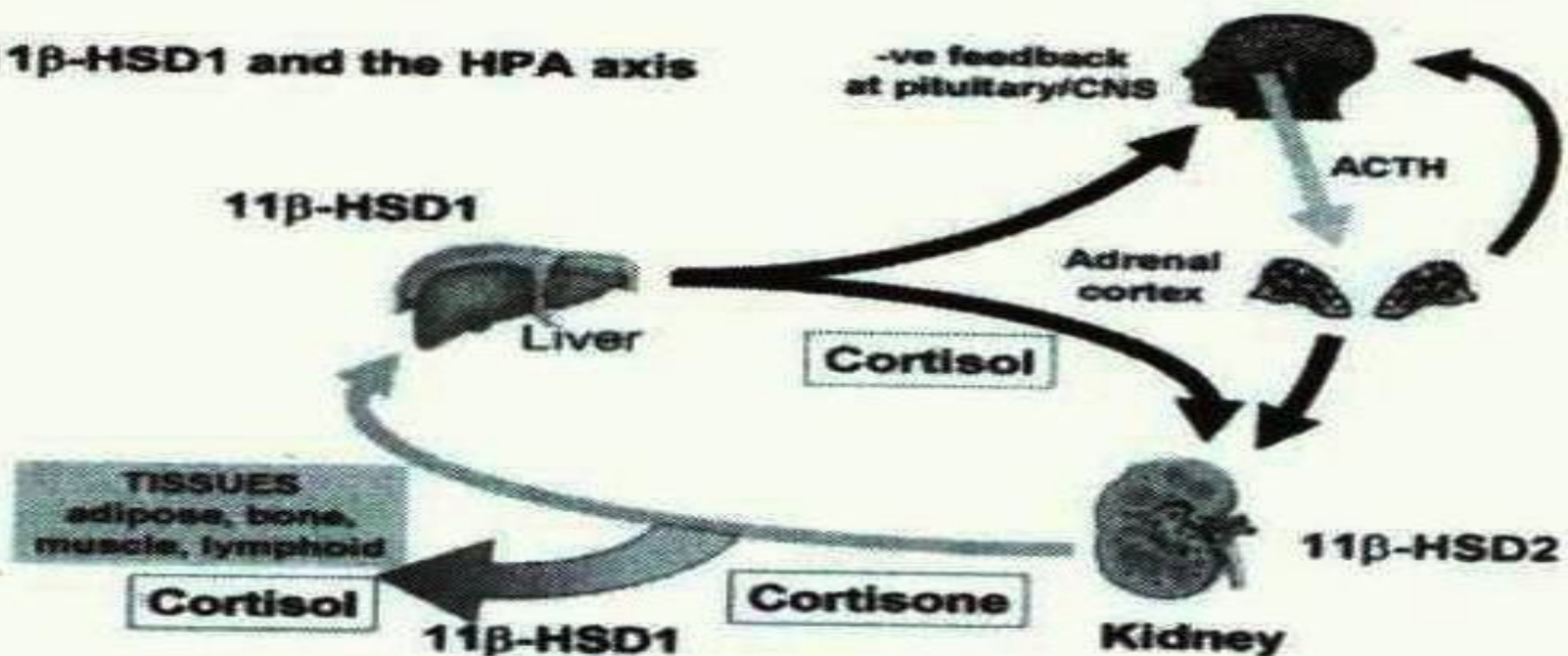
*(humans)/*

**CORTICOSTERONE**

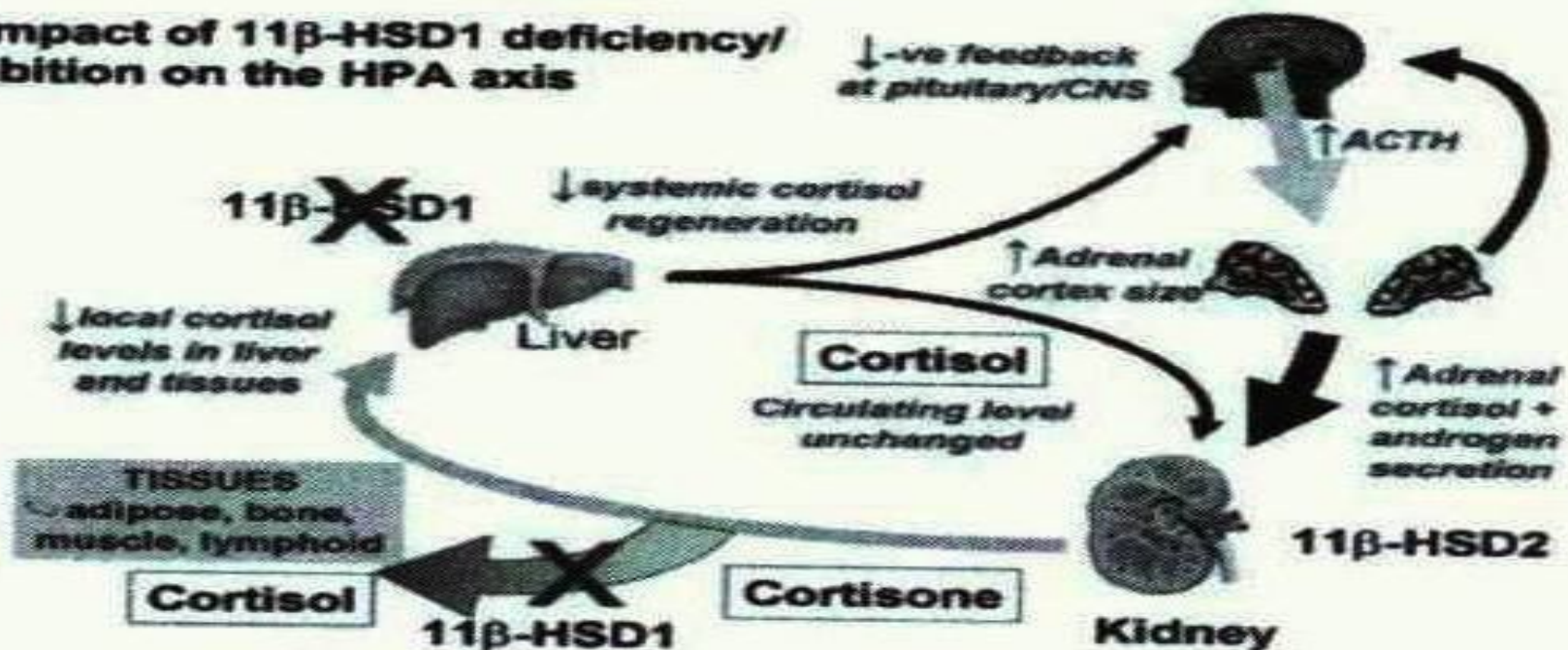
*(rodents)/*

**PREDNISOLONE**

### A 11 $\beta$ -HSD1 and the HPA axis



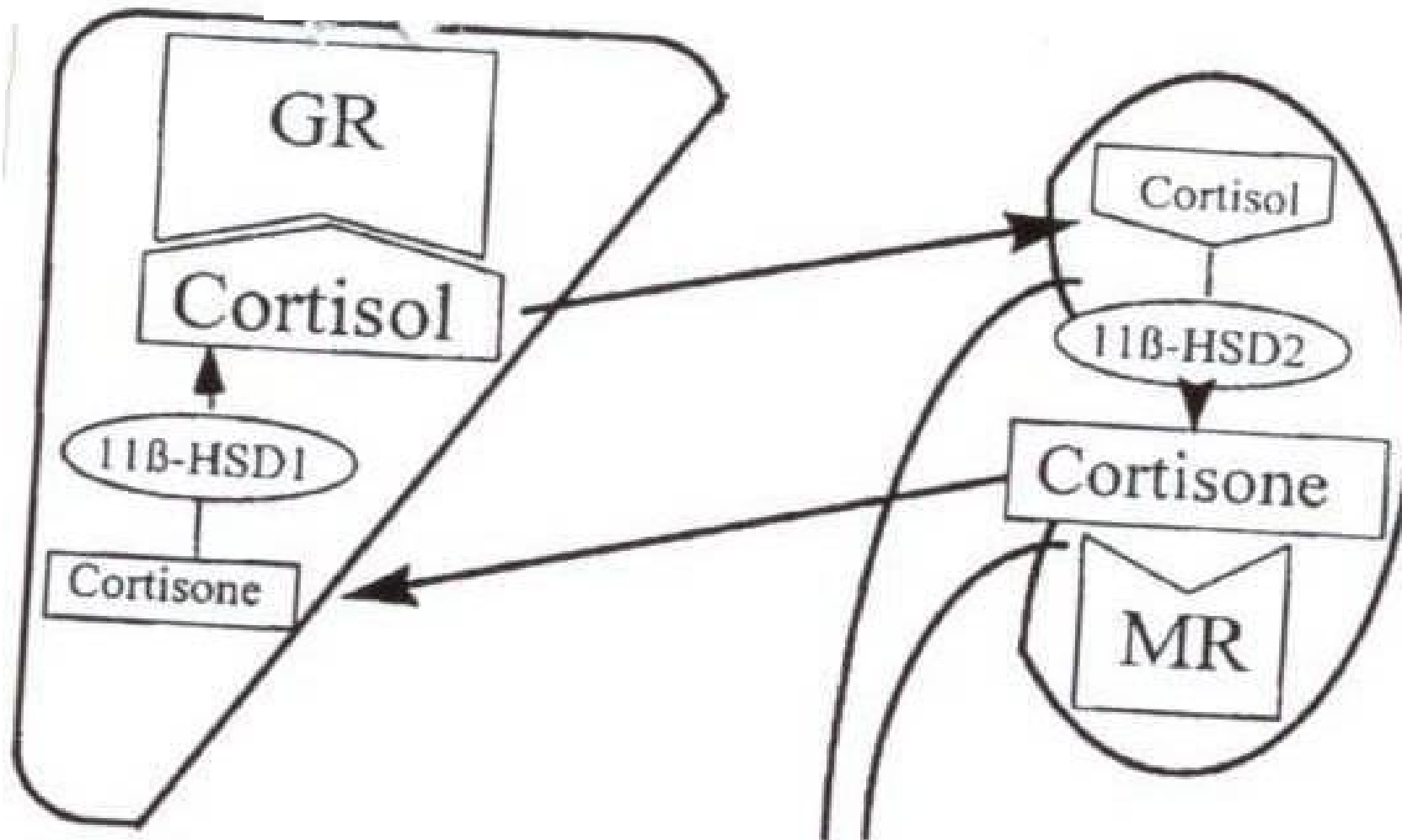
### B Impact of 11 $\beta$ -HSD1 deficiency/inhibition on the HPA axis

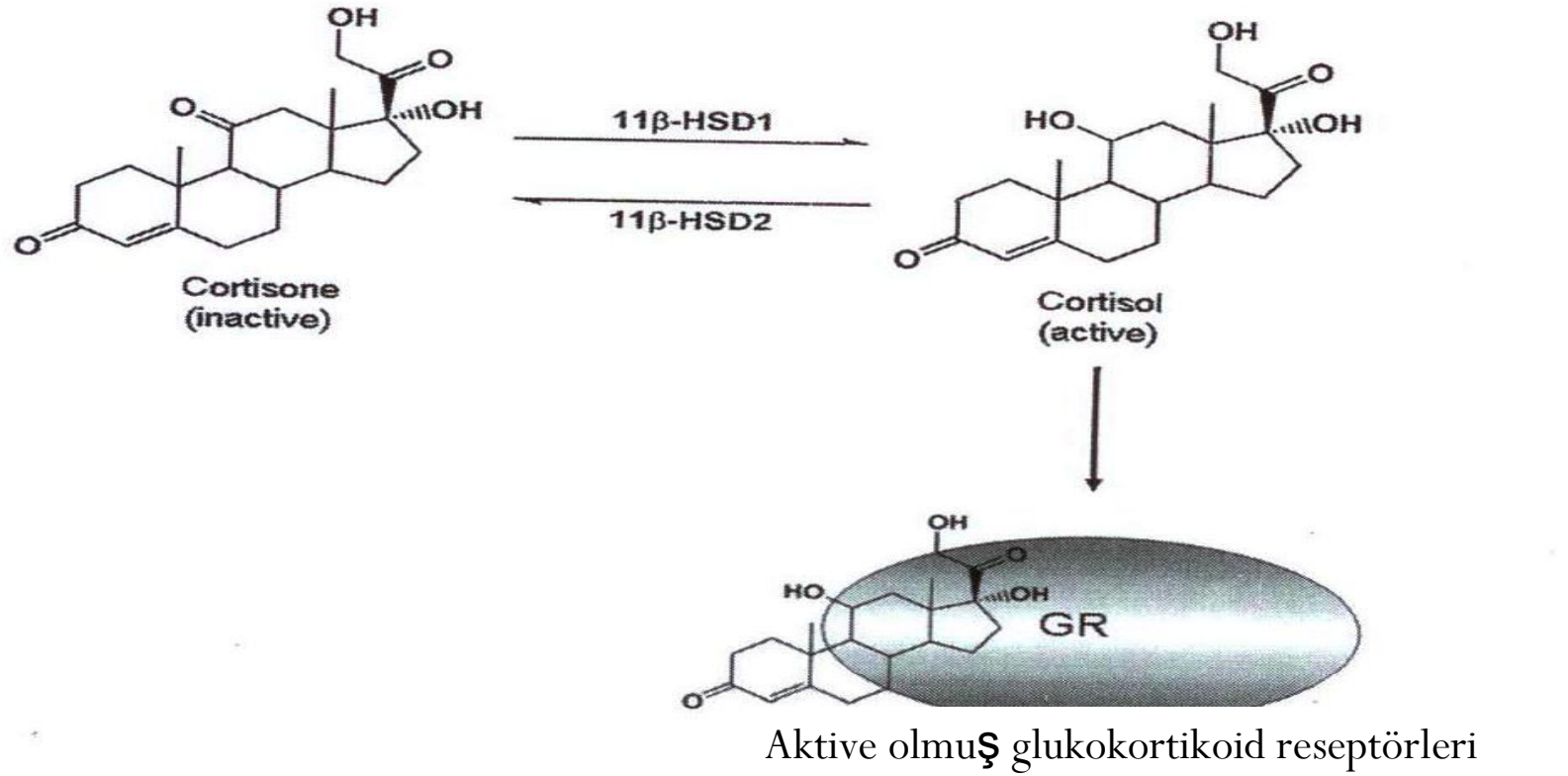


# 11- $\beta$ HSD 1 d\u00fczenlenmesi

	ENZİM AKTİVİTESİ
GH/IGF-1	↓
Glukokortikoidler	↑
Östrojen (KC de)	↓
İnsulin (yağ dokusu, iskelet kası)	↓
Proinflamatuvar sitokinler	↑
Antiinflamatuvar sitokinler	↓
PPAR $\alpha$ ve PPAR $\gamma$ ligandları	↓







Aktive olmuş glukokortikoid reseptörleri

Fizyolojik metabolik etkiler

Glukoneogenez ↑

Lipoliz ↑

Amino asid metabolizması ↑

**Glukokortikoid fazlalığı**

Hiperglisemi

İnsülin direnci

Obezite

Hipertansyon

İnflamatuvar yanıt

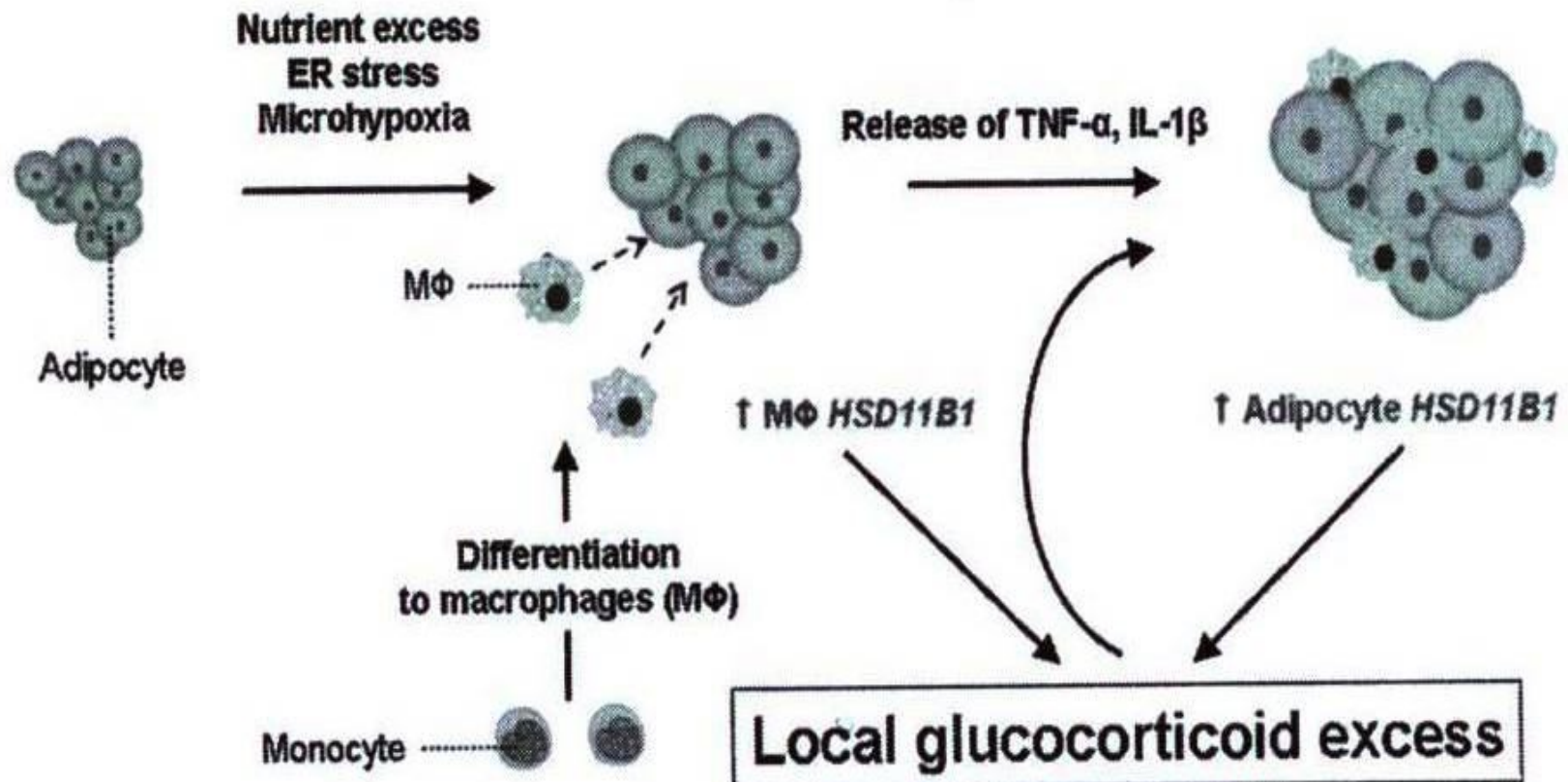
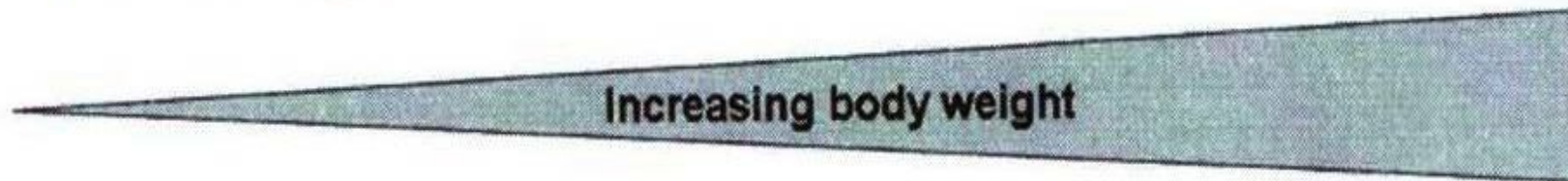
inflamasyon başlangıcı ↓

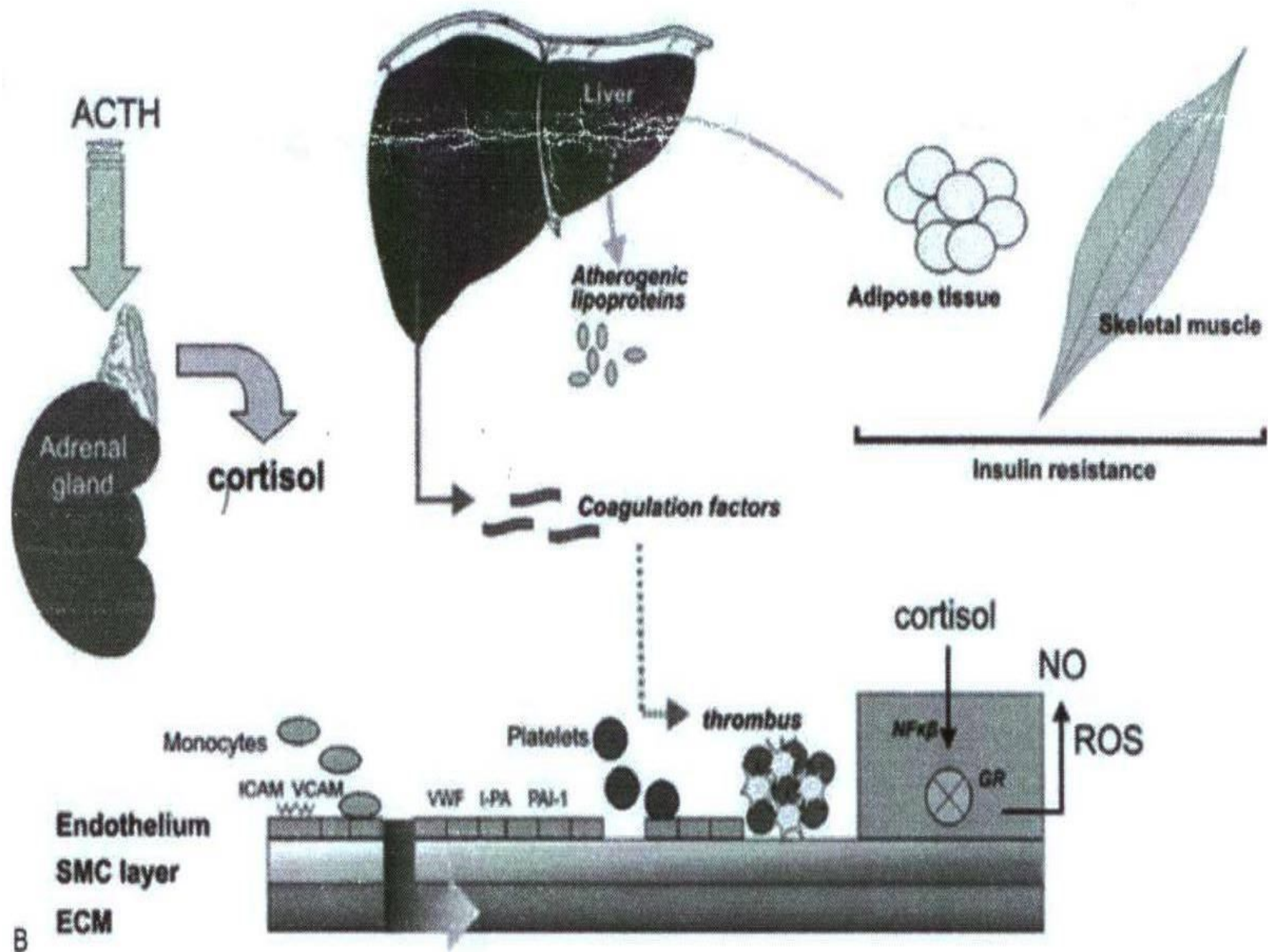
inflamasyon rezolusyonu ↑

kronik inflamatuvar hastalık  
(ateroskleroz, obezite)

Normal weight

Obesity





- Diabetes mellitus (tip2)
- IFG (Bozulmuş açlık glukozu)
- IGT (Bozulmuş glukoz toleransı)

**DISGLİSEMI**  
(glukoz intoleransı)

## DM ve Prediyabetes tanı kriterleri

	FPG mg/dl (mmol/L)	2 saat plazma glukoz mg/dl (mmol/L)
Normal	< 100 (5.6)	<140 (7.8)
Prediyabetes		
IFG	100-125 (5.6-6.9)	-
IGT	-	140 - 199 (7.8- 11.0)
DM	>126 (7.0) veya >200 (11.1)	

**IFG: Bozulmuş açlık glukozu**

**IGT: Bozulmuş glukoz toleransı**

## İnsülin direnci

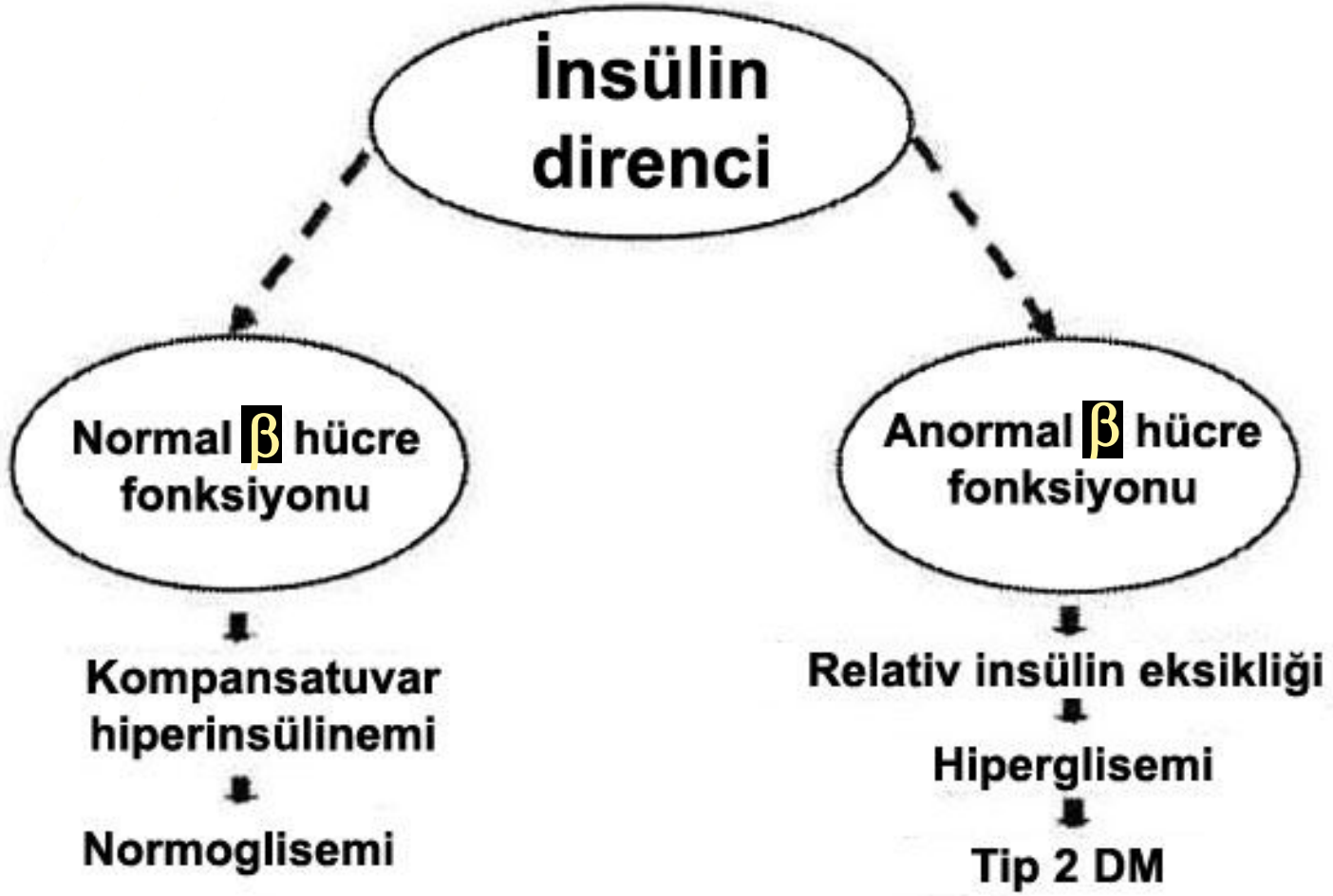
- İnsülin direnci; iskelet adalesi, kas ve yağ dokusunda, normal konsantrasyondaki insülin ile uyarılan glukoz transportu ve metabolizmasında azalma ve hepatik glukoz üretiminin insülinle baskılanamaması ile karakterizedir.

## İnsülin direnci sıklığı

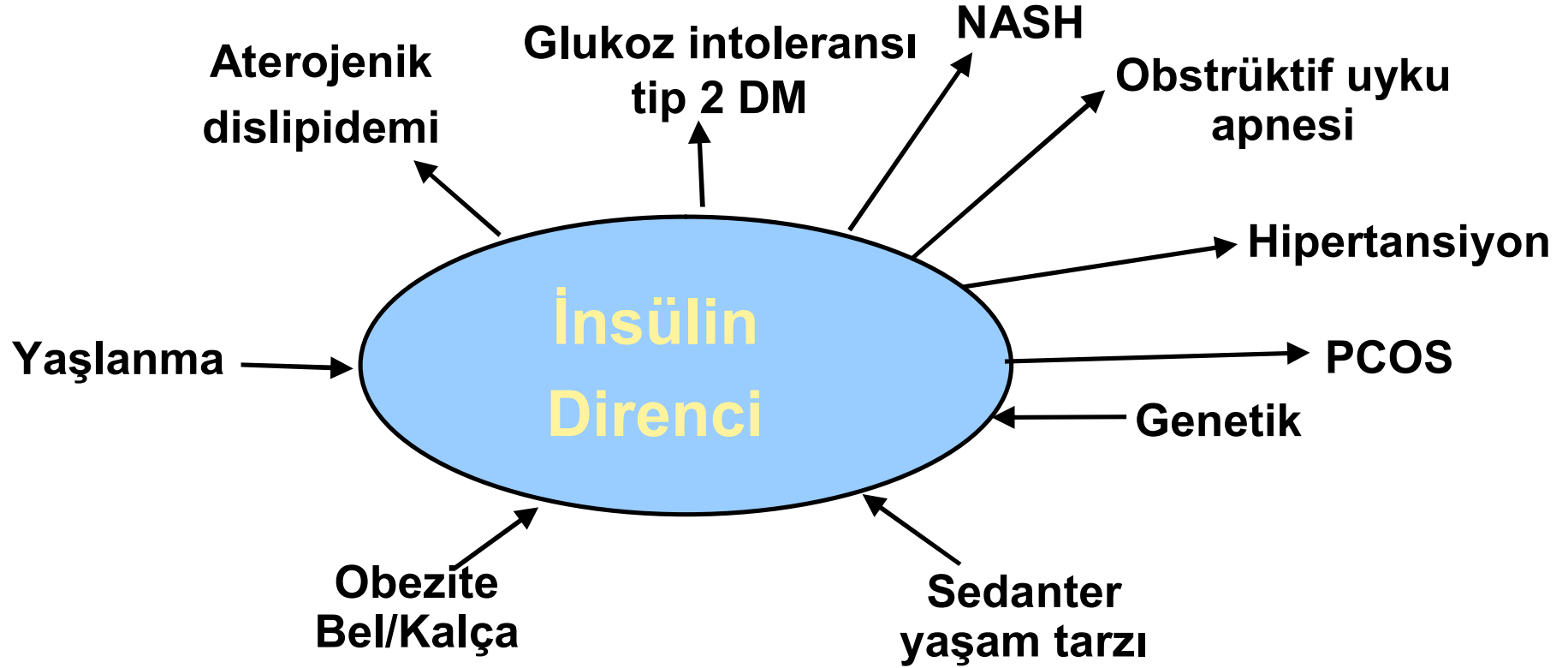
- Normal OGTT'li sağlıklı kişilerde %25
- IGT'li olanlarda %59
- Tip 2 DM %88
- Esansiyel HT %50
- Obezite %80



- Glukokortikoidler hepatik insülin sensitivitesini ↓
- Kortizol klirensi ile insülin sensitivitesi ters orantılıdır
- Periferik insülin direncinde kortizolun patojenik rolü bulunmaktadır



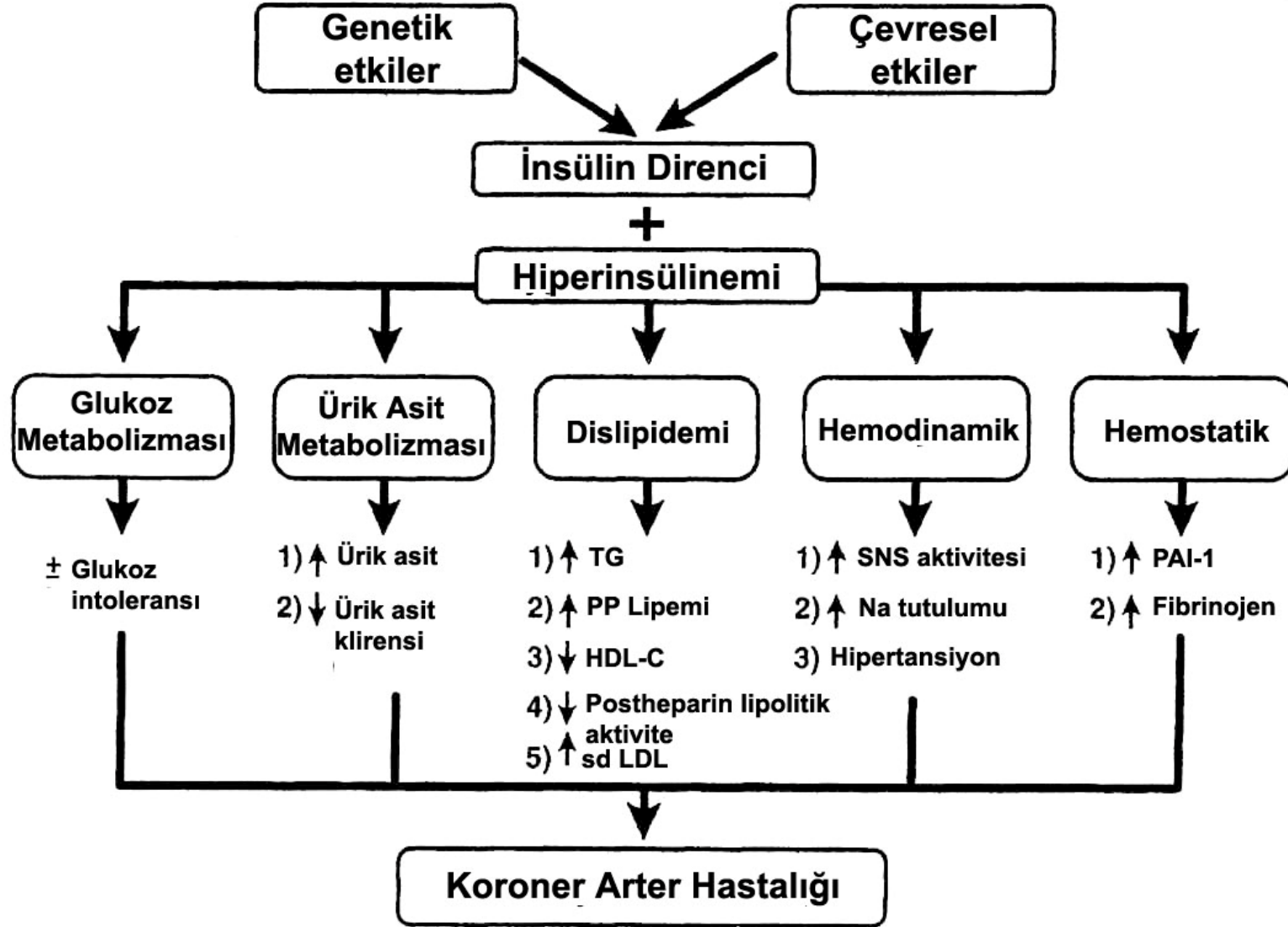
## İnsülin direncinin sebepleri ve sonuçları



**NASH:** Non-alkolik steatohepatit

**PCOS:** Polikistik over sendromu

- İnsülin direnci ve vizeral obezite → **ATEROJENİK DİSLİPİDEMI**
- İnsülin direnci + adipokinler + serbest yağ asitleri → **ENDOTELYAL DİSFONKSİYON**
- Aterojenik dislipidemi + endotelyal disfonksiyon → **ATEROSKLEROZ + KORONER VASKÜLER HASTALIK**



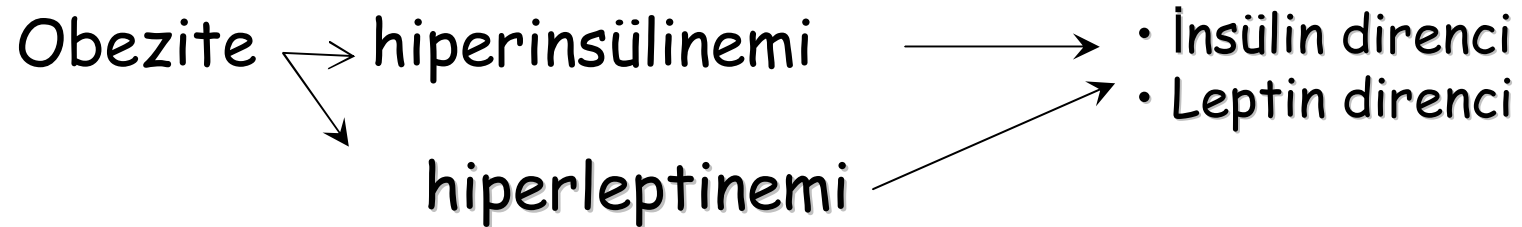
- Apo B ↑
  - Apo C-III ↑
  - Apo A-I ↓
- Trigliserit artışı koroner kalp hastalığı için bağımsız risk faktörüdür
- 1 mg HDL-C ↓
- Koroner vasküler hastalık riski (%2-3) ↑

- Fibrinojen ↑      homosistein ↑



Koroner vasküler hastalık ve venöz tromboz için bağımsız risk faktörleridir

- Serum ürik asit artışı; koroner kalp hastalığı/stroke olan hastalarda kardiyak/genel mortalite göstergesidir.



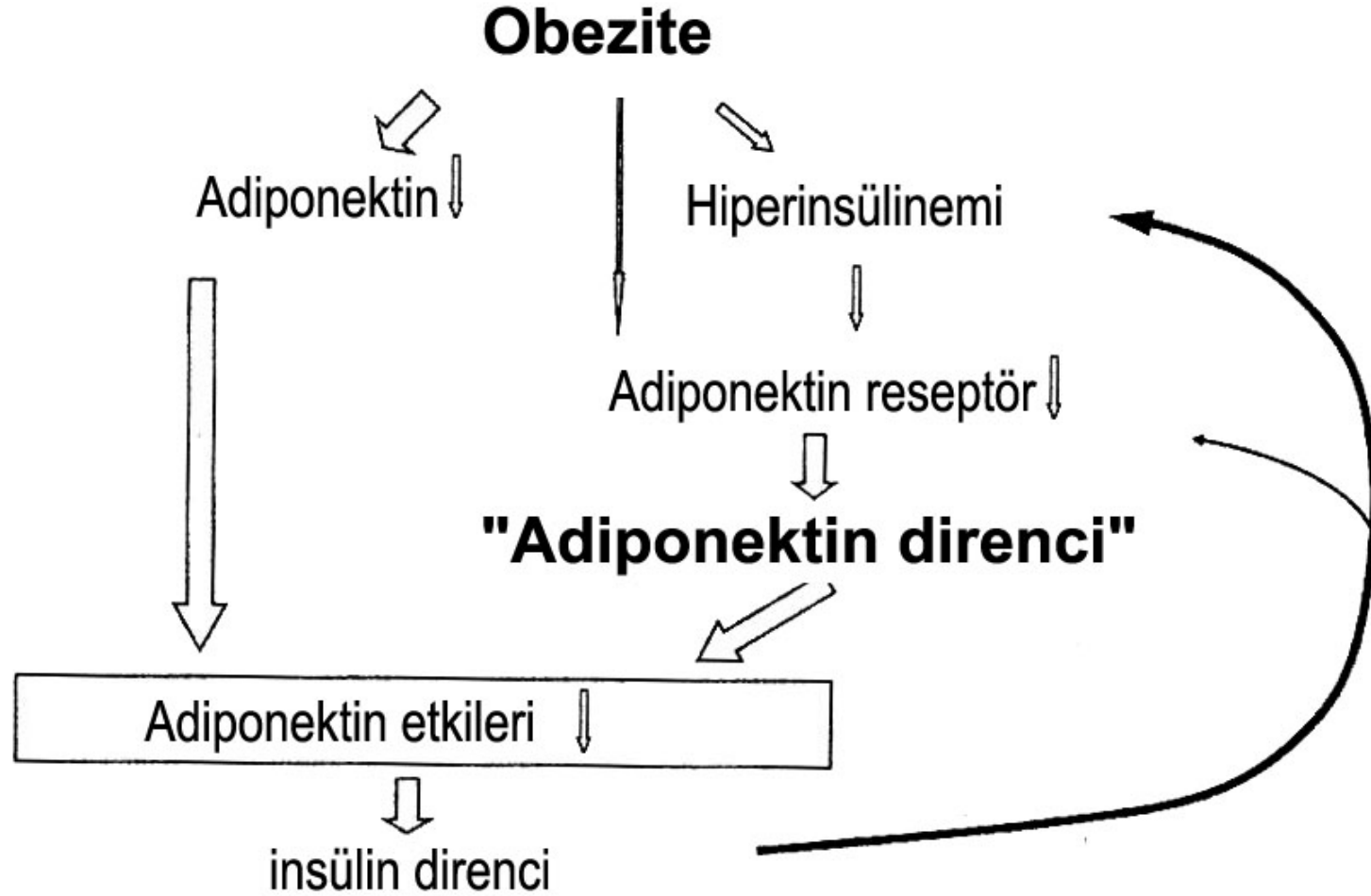
➔ Obezite - Leptin direnci

Tip 2 DM - insülin direnci

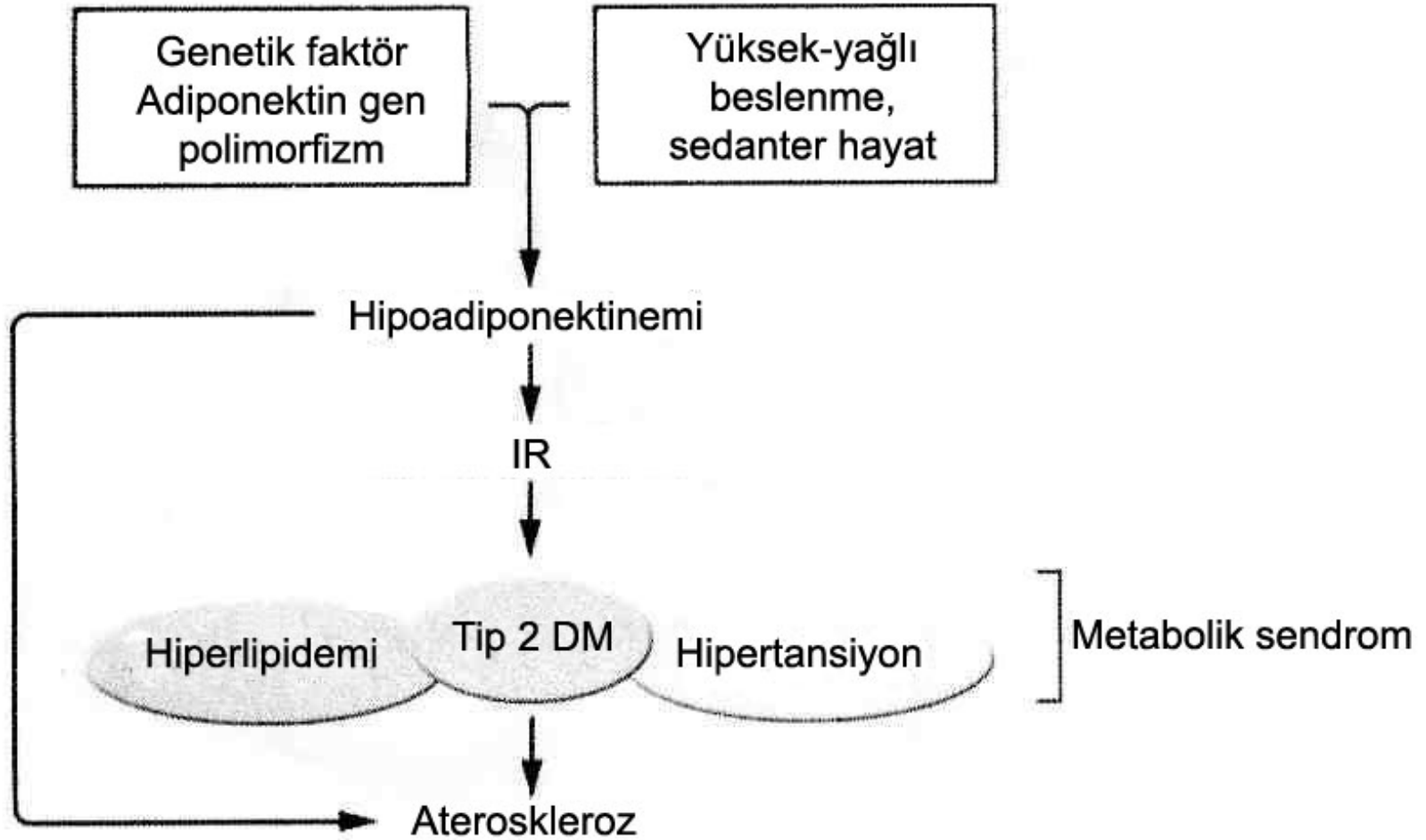
- Glukokortikoidler yağ dokusundan leptin sekresyonunu artırır.



## Hipoadiponektinemi ve insülin direnci

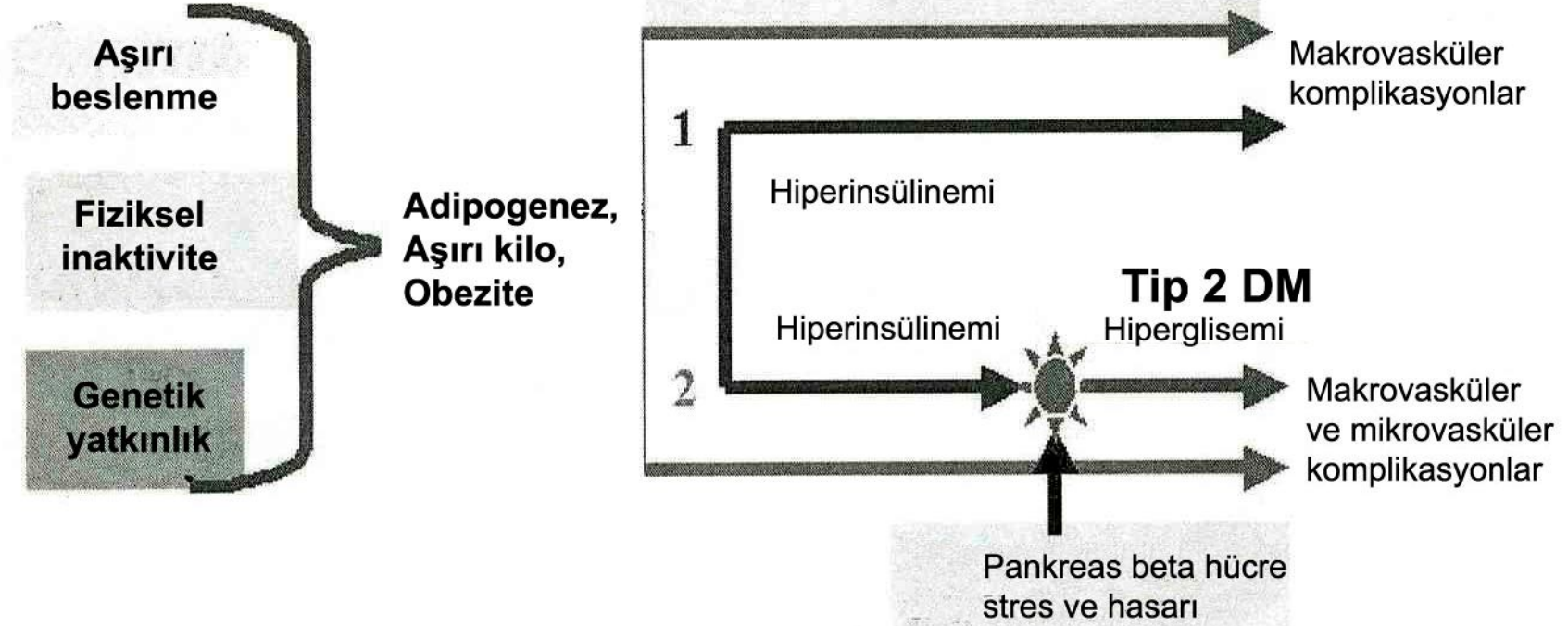


# İnsülin direnci, metabolik sendrom ve ateroskleroz için adiponektin hipotezi

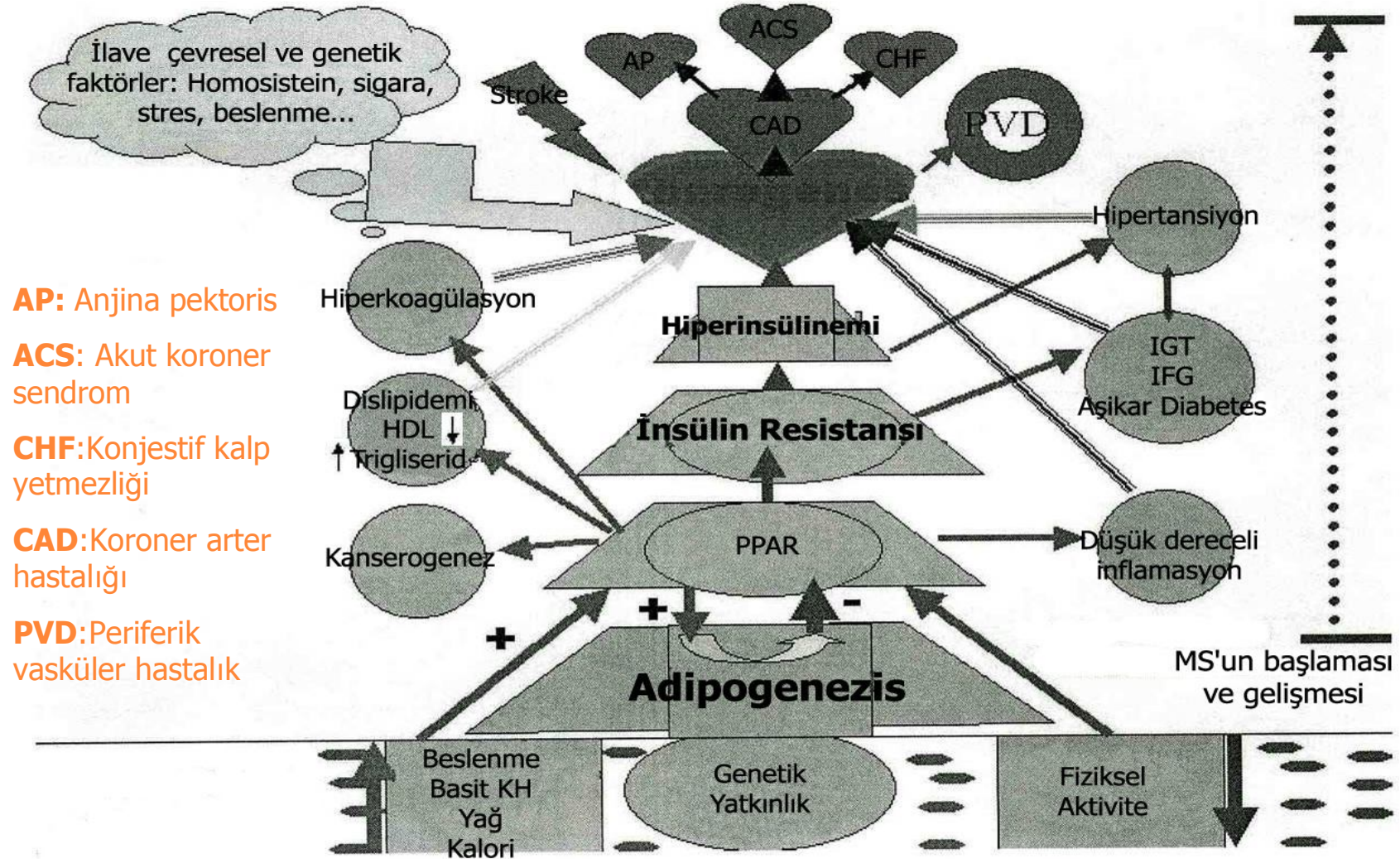


# METABOLİK SENDROM

## İnsülin Direnci



# MS ve aterotrombotik olayların patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin ilişkisi



- MS da ılımlı bir hiperkortizolizm bulunur
- 11- $\beta$  HSD<sub>1</sub> in selektif inhibisyonu ile insülin sensitivitesi artar ve aterom plak oluşumu azalır



MS da yeni terapötik yaklaşımdır