

ORJİNAL YAZI

## Normoglisemik Obez Hastalarda Prolaktin ve İnsülin Direnci İlişkisi

Cihan TOP\*, Bekir Yılmaz CİNGÖZBAY\*\*, Özcan KESKİN\*, Hakan TEREKECİ\*,  
Mehmet Emin ÖNDE\*\*\*

\* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Servisi-İstanbul

\*\* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kardiyoloji Servisi-İstanbul

\*\*\* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Endokrinoloji Servisi-İstanbul

### ÖZET

Bu çalışmada; normoglisemik obez hastalarda, insülin duyarlılığı ile serum prolaktin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. VKİ değişen oranlarda olan (VKİ=39,7±5,4) 36 olgu (22 obez ve 14 morbid obez) çalışmaya dahil edildi. Tüm olgulara; insülin duyarlılık indeksi, serum prolaktin düzeyleri ve antropometrik ölçümlerden oluşan tanısal protokol uygulandı. İnsülin duyarlılığı HOMA skoru ile ölçüldü. Korelasyon analizi, serum prolaktin düzeyleri ile HOMA-IR arasında (r=-0.25, p=0.27) herhangi bir ilişki olmadığını gösterdi. Serum prolaktin düzeyleri ile VKİ arasında (r=0.52, p<0.05) anlamlı bir bağlantı mevcuttu. Obez ve morbid obez hastalar arasında serum prolaktin düzeyleri yönünden anlamlı farklılık saptandı (p<0.05). Bu sonuçlar göstermiştir ki, vücut kitlesi arttıkça gözlenen dolaşımdaki prolaktin yüksekliği, insülin direncini yansıtmamaktadır. Obezite patogenezinde prolaktinin rolünün araştırıldığı daha ileriki çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Obesite. Prolaktin. İnsülin direnci.  $\beta$ -hücre indeksi.

### The Relationship Between Insulin Resistance And Serum Prolactin Levels in Normoglycemic Obese Patients

#### SUMMARY

In the present study we aimed to investigate the correlation between insulin sensitivity and serum prolactin levels in normoglycemic obese patients. Thirty-six subjects, with varying degrees of BMI (BMI=39.7±5.4) (22 obese and 14 morbid obese patients) were included in this study. All subjects underwent a diagnostic protocol which included measurements of insulin sensitivity index, serum prolactin levels and anthropometric measures. The insulin sensitivity was measured by HOMA (Homeostasis Model Assessment) score. Correlation analysis showed that there was no significant relationship among serum prolactin levels and HOMA-IR (r=-0.25, p=0.27). There was a significant relationship among serum prolactin levels and BMI (r=0.52, p<0.05). There was a significant difference in serum prolactin levels between obese and morbid obese patients (p<0.05). These results show that the circulating prolactin elevation, which is observed during body mass increase, does not reflect insulin resistance. Further studies will be required to investigate the role of prolactin in obesity pathogenesis.

**Key Words:** Obesity. Prolactin. Insulin resistance.  $\beta$ -cell index.

Obezite, genetik ve çevresel bileşenleri olan multifaktöriyel bir hastalıktır. Santral obezite, morbidite için pek çok riskleri birlikte getirmektedir. İnsülin direncinin pek çok hastalıkla birlikteliği rapor edilmiştir. Obezite, insülin direnci ile birlikte gözlenen durumlardan en sık rastlanılanıdır<sup>1,2</sup>.

Prolaktinin, yağ mobilizasyonu ve depolanmasının tayininde major role sahip olduğu pek çok araştırıcı tarafından ileri sürülmektedir. Gebelik dışında koşullarda, özellikle obez olgularda, artan vücut ağırlığına paralel olarak prolaktin sekresyonunun değişkenlik gösterdiği bilinmektedir<sup>3</sup>. Bu çalışmada; normoglisemik obez olgularda serum prolaktin düzeyleri ile insülin direnci (HOMA-IR) ve  $\beta$ -hücre indeksi (HOMA  $\beta$ -cell index) arasında herhangi bir bağlantının mevcut olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

Geliş Tarihi: 06.05.2002

Kabul Tarihi: 30.01.2003

Bu çalışma, 1. Ulusal Obezite Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Yrd. Doç. Dr. Cihan Top  
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi  
İç Hastalıkları Servisi  
81327 Üsküdar-İstanbul  
Tel.: 0(216) 346 26 00 Dahili: 2240  
Fax: 0(216) 348 78 80  
E-mail: tpcihan@hotmail.com

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada VKİ=39,7±5,4 olan 36 olgu (22 obez, 14 morbid obez) değerlendirilmiştir. 75 gram glukoz ile yapılan OGTT ile diyabetik olduğu anlaşılan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Hiperprolaktinematik sendroma

neden olabilecek ilave hastalığı (prolaktinoma, hipotiroidi, polikistik over sendromu, hiperprolaktinemiye neden olduğu bilinen ilaç kullanımı) mevcut olgular çalışma dışı bırakıldı. Tüm olgulara, insülin duyarlılık indeksi (HOMA-IR),  $\beta$ -hücre indeksi (HOMA  $\beta$ -cell index), VKİ, diğer metabolik parametreler ile 12 saat açlığı takiben sabah saat 08.30'da alınan venöz plazma örneklerinde serum insülin, C-peptid ve prolaktin düzeyi ölçümünden oluşan tanısıl protokol uygulandı. Plazma glukoz düzeyleri, glukoz oksidaz metodu ile ölçüldü. Serum insülin, C-peptid ve prolaktin düzeyleri, immuno-enzimatik metod ile ölçüldü. Bu metod ile serum prolaktin düzeyleri için referans değerler 3,6-18,5 ng/ml olarak verilmiştir. HOMA-IR skoru, Matthews tarafından tanımlanan şu formül ile hesaplandı (4);  $HOMA-IR = (\text{açlık serum insülini } (\mu U/ml) \times \text{açlık plazma glukozu } (mmol/L)) / 22.5$ . Bu metod ile yüksek HOMA-IR skoru, düşük insülin duyarlılığını (insülin direnci) göstermektedir. HOMA  $\beta$ -cell index, Matthews tarafından tanımlanan şu formül ile hesaplandı<sup>4</sup>;  $HOMA \beta\text{-cell index} = (20 \times \text{açlık serum insülini } (\mu U/ml)) / (\text{açlık plazma glukozu } (mmol/L) - 3.5)$ .

**İstatistik analiz:** Elde edilen tüm veriler bilgisayar ortamında SPSS 8.0 programı kullanılarak değerlendirildi. HOMA-IR ve diğer parametreler yönünden obez ve morbid obez hasta grupları arasındaki farklılıklar Mann-Whitney U test ile değerlendirildi. Tüm veriler arasındaki bağlantı, Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi.  $P < 0.05$  ise farklılıklar istatistiki olarak anlamlı kabul edildi. Tüm veriler ortalama  $\pm$  sd olarak verildi.

## Bulgular ve Sonuçlar

Obez ve morbid obez olgularda insülin sensitivitesinin değişen oranlarda azaldığı (HOMA-IR=6,1 $\pm$ 2,7), serum prolaktin düzeylerinin bir olgu dışındaki tüm olgularda ileri derecede artış gösterdiği saptandı. Korelasyon analizi; HOMA-IR ile serum prolaktin düzeyleri ( $r = -0,25$ ,  $p = 0,27$ ) arasında herhangi bir bağlantı bulunmadığını gösterdi. HOMA  $\beta$ -cell index ile serum prolaktin düzeyleri ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,05$ ) arasında orta derecede bir bağlantı saptandı. VKİ ile serum prolaktin düzeyleri ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ) arasında da orta derecede bir bağlantı saptandı. Obez ve morbid obez hasta grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında, serum prolaktin düzeyleri ( $p < 0,05$ ) yönünden istatistiki olarak anlamlı derecede farklılık bulunduğu saptandı.

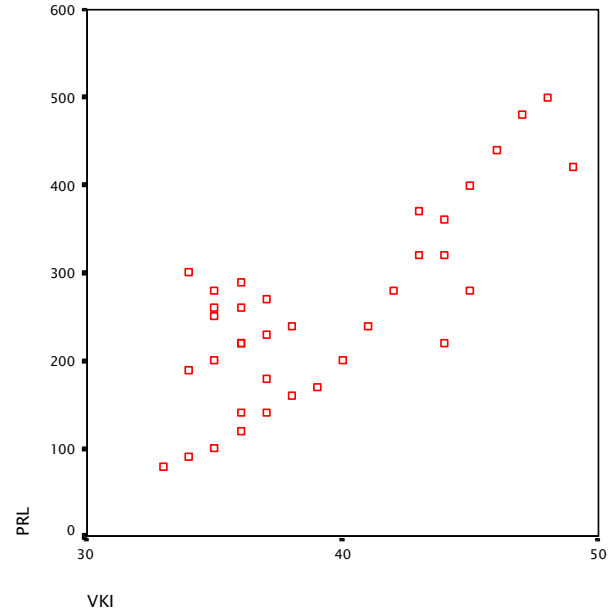
**Tablo I-** Çalışma grubu hastalardan elde edilen bulgular.

VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	39.7 $\pm$ 5.4
AKŞ (mmol/l)	5.0 $\pm$ 0.7
İnsülin ( $\mu$ U/ml)	27.5 $\pm$ 12.2
C-peptid (ng/ml)	3.4 $\pm$ 1.4
HOMA-IR	6.1 $\pm$ 2.7
HOMA $\beta$ -cell index	490.9 $\pm$ 378.2
Prolaktin (ng/ml)	272.0 $\pm$ 175.1

**Tablo II-** Obez ve morbid obez hasta grubu verilerinin karşılaştırılması (Mann-Whitney U test)

Değişken n	Obez hasta grubu 22	Morbid obez hasta grubu 14	P değeri
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	36.4 $\pm$ 2.1	44.1 $\pm$ 5.3	$p < 0.001$
AKŞ (mmol/l)	5.1 $\pm$ 0.6	4.8 $\pm$ 0.8	AD
İnsülin ( $\mu$ U/ml)	27.8 $\pm$ 13.5	27.1 $\pm$ 10.9	AD
C-peptid (ng/ml)	3.0 $\pm$ 1.2	3.9 $\pm$ 1.6	AD
HOMA-IR	6.4 $\pm$ 3.0	5.7 $\pm$ 2.5	AD
HOMA $\beta$ -cell index	396.3 $\pm$ 286.5	617.1 $\pm$ 461.9	AD
Prolaktin (ng/ml)	190.8 $\pm$ 108.1	380.4 $\pm$ 193.5	$p < 0.05$

(AD=istatistiki olarak anlamlı değil)



**Şekil 1:**

Normoglisemik hasta grubunun (obez ve morbid obez) VKİ ve serum prolaktin düzeylerinin HOMA-IR ile ilişkisi (Scatter graph)

## Tartışma

Prolaktinin, yağ depolanması ve mobilizasyonunda major rol oynadığı düşünülmektedir. Daha önceki bazı çalışmalarda, insülin direnci mevcut olgularda serum prolaktin düzeylerinde yükseklik saptandığı ve bu durumun hipotalamik-pitüiter fonksiyon artışının bir göstergesi olabileceği ifade edilmektedir<sup>3</sup>.

Bazı araştırmacılar, obez olgularda gözlenen hipotalamik-pitüiter fonksiyon bozukluğunu bağlı olarak; insülin hipoglisemisi, TRH stimülasyonu ve diğer uyarıcı faktörlere karşı prolaktin cevabının bozulduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca kilo verme ve serum insülin düzeylerinin normale dönmesi koşullarında, bozulmuş olan prolaktin cevabının düzeldiğini bildirmişlerdir<sup>3</sup>. Golda ve ark.'ları, yaptıkları deneysel çalışma sonucunda, obez ratlarda insülin reseptör kapasitesinin azaldığını ve obeziteye bağlı insülin direnci gelişiminde prolaktinin önemli bir role sahip olduğunu rapor etmişlerdir<sup>5</sup>. Baptista ve ark.'ları ise, antipsikotik tedavi alan heterojen bir hasta grubunda serum prolaktin düzeyleri

## Normoglisemik Obez Hastalarda Prolaktin

ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Araştırmacılar, antipsikotik tedavi alan kadınlarda gözlenen vücut kitle indeksi ile serum prolaktin düzeyleri arasındaki negatif korelasyonun, obeziteye bağlı bozulmuş prolaktin cevabı nedeniyle olduğunu ileri sürmüşlerdir<sup>6</sup>.

Withers adlı araştırmacı, deneysel çalışma sonucunda; IRS (insülin reseptör substrat) sinyal yolağının enerji dengesi ve üremenin nöroendokrin düzenlenmesinde önemli role sahip olduğunu, hipofiz hormonları (prolaktin, LH) ve gonadal steroidlerin düşük olduğu infertil ratlarda periferik insülin direnci ve beta-hücre yetersizliği bulunduğunu rapor etmiştir<sup>7</sup>. Toprak ve ark.'ları ise, polikistik over sendromu mevcut olgularda obezite yokluğunda insülin direnci gelişip gelişmediğini araştırmışlardır. Araştırmacılar bu grup olgularda LH, FSH, serbest testosteron, prolaktin düzeylerinin yüksek olduğunu ve bu hormonların serum düzeyleri ile insülin duyarlılığı arasında negatif korelasyon bulunduğunu rapor etmişlerdir<sup>8</sup>. Bu çalışmaların da gösterdiği gibi, IRS sinyal yolağının nöroendokrin regülasyonunun hipofizer ya da gonadal düzeyde bozulması sonucu insülin duyarlılığı azalmaktadır. Bu çalışmada; normoglisemik obez olgularda saptadığımız serum prolaktin düzeylerindeki yüksekliğin, IRS sinyal yolağının nöroendokrin regülasyonunun bozukluğu sonucu oluşabileceğini düşünmekteyiz.

Son yıllarda, pankreas gelişiminin moleküler temelleri, beta hücre gen ekspresyonunun düzenlenmesi, beta hücrelerinin büyüme, farklılaşma ve rejenerasyonunda büyüme faktörlerinin rolü ile ilgili bilgilerimiz hızla artış göstermiştir. Pek çok araştırmacı, prolaktin ve büyüme hormonunun pankreas beta hücrelerinde insülin üretimini uyardığını rapor etmiştir<sup>9,10</sup>. Fruchtman ve ark.'ları, IGF-1'in (insülin benzeri büyüme faktörü 1) prolaktin salınımı için direkt ve spesifik bir uyarıcı özelliği bulunduğunu rapor etmiştir<sup>11</sup>.

Pek çok klinik çalışma, vücutta yağ birikimi ve mobilizasyonunda prolaktinin major role sahip olduğunu göstermiştir. Kopelman ve ark.'ları, gebelik dışındaki fizyolojik koşullarda, artan vücut kitlesine paralel olarak prolaktin sekresyonunda değişiklik bulunduğunu rapor etmişlerdir. Araştırmacılar, obez olgularda insülin hipoglisemisine prolaktin cevabının bozulduğunu, ayrıca 24 saatlik spontan prolaktin sekresyonunda değişiklik oluştuğunu, bu durumun hiperinsülinemi ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir<sup>12</sup>. Greenman ve ark.'ları, hiperprolaktinematik hastalarda obezite sıklığının arttığını, prolaktinoma mevcut olgularda serum prolaktin düzeylerinin tedavi ile normale döndürülmesini takiben kilo kaybının gözlendiğini rapor etmişlerdir<sup>13</sup>. Kamath ve ark.'ları ise, obez non-diyabetik hiperinsülinematik kadınlarda bromokriptin tedavisi ile dolaşımdaki prolaktin düzeylerinin azaldığı, ayrıca anlamlı düzeyde metabolik iyileşmenin (glukoz, serbest yağ asidi, trigliserid, kolesterol düzeylerinde azalma) sağlandığı sonucuna varmışlardır<sup>14</sup>.

Çalışmamızda, obez ve morbid obez hastalarda, serum prolaktin düzeylerinde anlamlı derecede bir artış olduğunu saptadık. Ayrıca serum prolaktin düzeyleri ile özellikle  $\beta$ -hücre indeksi ve VKİ arasında anlamlı dere-

cede bir korelasyon bulunduğunu saptadık. Fakat insülin direncinin bir göstergesi olan HOMA-IR değerleri ile serum prolaktin düzeyleri arasında istatistikî olarak anlamlı derecede korelasyon saptayamadık. Oysa VKİ ile HOMA-IR arasındaki beklenen anlamlı ilişkinin bu sonuçlara da yansımaları bekliyorduk. Beklenenden farklı düzeylerdeki bu sonucun temel nedeninin, sabah bir kez yapılan serum prolaktin ölçümünün yeterli olmaması olduğunu düşünüyoruz. Prolaktinin pulzatil sekresyonu ve bu sekresyonu etkileyebilen pek çok dışlanamayan faktörün var olabileceği gerçeği, çalışma sonuçlarımızdaki bu tür uygunsuzlukların temel nedeni olabilir. Bu nedenle daha ileriki çalışmalarda seri prolaktin ölçümleri yapılarak pulzatil sekresyon dinamiği daha iyi yansıtılmalıdır. Ancak günümüze kadar yapılan çalışmalarda, prolaktin ile vücut yağ kitlesi, vücut ağırlığı ve iştah artışı arasındaki ilişkinin moleküler temeli henüz ortaya konmuş değildir. Obezite patogeneğinde prolaktinin rolünü ortaya koyacak daha ileriki çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Bjorntorp P: Neuroendocrine perturbations as a cause of insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15(6): 427-41.
2. Bjorntorp P, Rosmond R: Neuroendocrine abnormalities in visceral obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(2): 80-5.
3. Kopelman PG: Physiopathology of prolactin secretion in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(2): 104-8.
4. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP: The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997; 20(7): 1087.
5. Golda V, Fickova M, Pinterova L, Jurcovicova J, Macho L, Zorad S: Terguride attenuates prolactin levels and ameliorates insulin sensitivity and insulin binding in obese spontaneously hypertensive rats. *Physiol Res* 2001; 50(2): 175-82.
6. Baptista T, Lacruz A, Meza T, Contreras Q, Delgado C, Mejias MA, Hernandez L: Antipsychotic drugs and obesity: is prolactin involved? *Can J Psychiatry* 46(9): 829-834, 2001.
7. Withers DJ. Insulin receptor substrate proteins and neuroendocrine function. *Biochem Soc Trans* 2001; 29(4): 525-9.
8. Toprak S, Yonem A, Cakir B, Guler S, Azal O, Ozata M, Corakci A: Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 2001; 55(2): 65-70.
9. Nielsen JH, Galsgaard ED, Moldrup A, Friedrichsen BN, Billestrup N, Hansen JA, Lee YC, Carlsson C: Regulation of beta-cell mass by hormones and growth factors. *Diabetes* 2001; 50 (Suppl 1): 25-9.
10. Fleenor DE, Freemark M: Prolactin induction of insulin gene transcription: roles of glucose and signal transducer and activator of transcription 5. *Endocrinology* 2001; 142(7): 2805-10.
11. Fruchtman S, Gift B, Howes B, Borski R: Insulin-like growth factor-I augments prolactin and inhibits growth hormone release through distinct as well as overlapping cellular signaling pathways. *Comp Biochem Physiol* 2001; 129: 237-42.
12. Kopelman PG: Physiopathology of prolactin secretion in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (Suppl 2): 104-8.
13. Greenman Y, Tordjman K, Stern N: Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48(5): 547-53.
14. Kamath V, Jones CN, Yip JC, Varasteh BB, Cincotta AH, Reaven GM, Chen YD: Effects of a quick-release form of bromocriptine (Ergoset) on fasting and postprandial plasma glucose, insulin, lipid, and lipoprotein concentrations in obese nondiabetic hyperinsulinemic women. *Diabetes Care* 1997; 20(11):1697-701.