

HİPERPROLAKTİNEMİDE İNSÜLİN REZİSTANSI VE VÜCUT KOMPOZİSYONUNDA OLUŞAN DEĞİŞİKLİKLER

Ekrem ALGÜN, Neşe ÖZBEY, Ali Said TURGUT, Yusuf ORHAN,
Senay MOLVALILAR, Ergin SENCER*

ÖZET

Bu çalışmada hiperprolaktinemi hastalarda insülin rezistansı ve vücut kompozisyonunda oluşan değişikliklerin araştırılması planlandı. Bu amaçla değişik nedenlerle oluşan hiperprolaktinemi tanısıyla takip edilen hastalarda bioelektrik impedans ile vücut yağ, su ve yağsız vücut kitlesi tayin edildi. Açlık kanında glukoz, insülin ve C-peptid ölçülerek HOMA ve insülin/glukoz mol oranı (IGR) hesaplandı. Hiperprolaktinemi hastalarda insülin direncini gösteren bazal insülin, HOMA, IGR değerlerinde ve yağsız vücut kitlesi(LBM) ile vücut su kitlesinde artma olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: Prolaktin, insülin rezistansı, vücut kompozisyonu

SUMMARY

Insulin resistance and alterations in body composition in patients with hyperprolactinemia. In this study, we investigated the insulin resistance and alterations in the body composition of patients with hyperprolactinemia. We first measured the body fat, water and fat-free mass(LBM) composition of the patient group. We then measured fasting serum glucose, insulin and C-peptide concentrations and calculated HOMA and insulin/glucose ratios(IGR). We found higher levels of insulin, HOMA, IGR, LBM and body water in the patient group than that found in healthy controls.

Key words: Prolactin, insulin resistance, body composition

GİRİŞ

Hiperprolaktinemi hastaların çoğu adet bozukluğu ve galaktore gibi semptomların yanında aşırı kilo almadan da yakınır (9). Prolaktin ile insülin rezistansı arasındaki ilişki de eskiden beri bilinmektedir. Özellikle gebelerde görülen insülin rezistansının etyolojisinde prolaktinin yanı sıra plasentadan salgılanan ve annedeki prolaktin reseptörlerini etkileyen hPL de (human plasental laktogen) sorumlu tutulmaktadır (6). Biz de bu çalışmada hiperprolaktinemimin vücut su, yağ ve yağsız vücut kitlesi (LBM) oranları ve insülin rezistansı üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Fakültemiz Endokrinoloji polikliniğinde hiperprolaktinemi tanısıyla izlenmekte olan ve

yaş ortalaması 29.9 ± 7.7 yıl bulunan 20 kadın hasta çalışmaya alındı. Hastalardan dördünde makroadenom, sekizinde mikroadenom, sekizinde ise idiopatik veya ilaca bağlı hiperprolaktinemi vardı. Hasta grubunun tamamında adet bozukluğu ve/veya galaktore şikayeti nedeniyle son 1 yıl içinde yapılan tetkiklerde hiperprolaktinemi tespit edilmiş, ve bromokriptin ile medikal tedavi başlanmıştı. Hastaların hiçbirisinde hiperprolaktinemiye bağlı fonksiyonel hipogonadizm dışında diğer ön hipofiz hormon yetersizlikleri yoktu. Hastaların aç karma kilo ve boyları ölçülerek hesaplanan vücut kitle indeksi(BMI) ortalaması 28.7 ± 6.5 kg/m² bulundu. Bioelektrik impedans ile yağ oranı, miktarı, su oranı, miktarı, yağsız vücut kitlesi oranı ve miktarı ölçüldü. Yine sabah aç karma alınan kanda glukoz, insülin ve C-peptid ölç-

Mecmuaya geldiği tarih: 30 12 1999

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, Çapa, İstanbul.

çümü yapıldı. Elde edilen veriler kullanılarak insülin direncini yansıtan insülin/glukoz mol oranı (IGR) ve HOMA (homeostasis model assessment: $HOMA = \text{Basal insülin} / 22.5 * e^{-\ln(\text{basal glukoz})}$) değerleri hesaplandı (7,13). Sonuçlar yaş (31.6 ± 7.6) ve BMI ($30.0 \pm 6.1 \text{ kg/m}^2$) olarak çalışma grubuyla eşlendirilmiş, sağlıklı, düzenli adet gören ve galaktorezi olmayan 18 vakalılık normoprolaktinmik kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

BULGULAR

Hasta grubunda HOMA ortalaması 7.0 ± 3.7 iken kontrol grubunda 4.1 ± 2.1 ($p:0.029$), hasta grubunda bazal insülin ortalaması $11.9 \pm 6.0 \mu\text{u/mL}$ iken kontrol grubunda $7.0 \pm 3.7 \mu\text{u/mL}$ ($p:0.016$), hasta grubunda insülin/glukoz mol oranı (IGR) ortalaması 16.8 ± 8.9 iken kontrol grubunda 10.1 ± 4.7 ($p:0.031$), hasta grubunda yağsız vücut kütlesi (lean body mass) oranı ortalaması $\%71.7 \pm 9.8$ iken kontrol grubunda

$\%61.5 \pm 17.9$ ($p:0.033$) ve hasta grubunda su miktarı $36.4 \pm 3.8 \text{ kg}$ iken kontrol grubunda $33.4 \pm 4.0 \text{ kg}$ ($p:0.023$) bulundu. Bu parametrelerde hasta ve kontrol grupları arasındaki fark anlamlıydı. Öte yandan hasta grubunda bazal C-peptid düzeyi ortalaması $2.5 \pm 1.0 \text{ ng/mL}$ iken kontrol grubunda $1.7 \pm 1.1 \text{ ng/mL}$ ($p:0.063$), hasta grubunda serum glukoz ortalaması $92.2 \pm 7.9 \text{ mg/dL}$ iken kontrol grubunda $87.7 \pm 11.4 \text{ mg/dL}$ ($p:0.237$), hasta grubunda vücut total yağ miktarı ortalaması $21.0 \pm 11.9 \text{ kg}$ iken kontrol grubunda $25.5 \pm 11.9 \text{ kg}$ ($p:0.253$), hasta grubunda vücut yağ oranı ortalaması $\%28.3 \pm 9.8$ iken kontrol grubunda $\%34.2 \pm 9.7$ ($p:0.069$), hasta grubunda vücut su oranı ortalaması $\%54.1 \pm 8.4$ iken kontrol grubunda $\%48.5 \pm 8.8$ ($p:0.054$), hasta grubunda yağsız vücut kütlesi miktarı ortalaması $48.5 \pm 5.8 \text{ kg}$ iken kontrol grubunda $45.6 \pm 6.0 \text{ kg}$ ($p:0.143$) bulundu. Bu parametrelerde ise hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Bulgular toplu olarak tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunda elde edilen değerler

	Hasta Grubu (n:20)	Kontrol Grubu (n:18)	P:
yaş	29.9 ± 7.7	31.6 ± 7.6	$p:0.651$
BMI (kg/m^2)	28.7 ± 6.5	30.0 ± 6.1	$p:0.469$
prolaktin(ng/mL)	93.6 ± 78.9	13.6 ± 5.4	$p:0.001$
glukoz (mg/dL)	92.2 ± 7.9	87.7 ± 11.4	$p:0.237$
insülin (U/mL)	11.9 ± 6.0	7.0 ± 3.7	$p:0.016$
c-peptid (ng/mL)	2.5 ± 1.0	1.7 ± 1.1	$p:0.063$
HOMA	7.0 ± 3.7	4.1 ± 2.1	$p:0.029$
IGR	16.8 ± 8.9	10.1 ± 4.7	$p:0.031$
LBM (kg)	48.5 ± 5.8	45.6 ± 6.0	$p:0.143$
LBM (%)	71.7 ± 9.8	61.5 ± 17.9	$p:0.033$
yağ miktarı (kg)	21.0 ± 11.9	25.5 ± 11.9	$p:0.253$
yağ oranı (%)	28.3 ± 9.8	34.2 ± 9.7	$p:0.069$
su miktarı (kg)	36.4 ± 3.8	33.4 ± 4.0	$p:0.023$
su oram (%)	54.1 ± 8.4	48.5 ± 8.8	$p:0.054$

TARTIŞMA

Hiperprolaktinemi ile insülin rezistansı arasındaki ilişki eskiden beri bilinen bir konudur. Hayvan deneylerinde östrojen varlığında bu etkinin arttığı gösterilmiştir (12). Nitekim hiperprolaktinemi erkek sıçanlarda yalnızca insülin rezistansı ve glukoz intoleransına yol açarken, dişilerde ise açlık hiperglisemisi görülebilmektedir (15). Konunun fizyolojik önemi özellikle gebelikte karşımıza çıkar. Gebelikte salgılanması artan plasental östrojen, progesteron, human somatomotropin, adrenal kortizol ve hipofizer prolaktin anede kan glukozunu fetus lehine yükseltmeye çalışır (8). Anne organizmasının buna yanıtı insülin salgılanmasının artırılmasıdır. Sonuçta bir insülin rezistansı ve hiperinsülinemi gelişir. Pankreatik rezervin yetmediği durumlarda tablo gestasyonel diabet ile sonuçlanmaktadır (6).

Çalışma grubumuzu oluşturan prolaktinin patolojik nedenlerle yükseldiği hastalarda da insülin rezistansının varlığı gerek yüksek bazal insülin, gerekse HOMA ve IGR ile gösterilmiştir. İlginç olarak hasta grubumuzda BMI olarak eşleştirilmiş kontrol grubuna göre LBM (yağsız vücut kitlesi) daha yüksek bulunmuş olup, bu durum muhtemelen vücut suyundaki artma sonucudur.

Prolaktinin kuşlarda, balıklarda ve evolüsyonun düşük kademelerindeki memelilerde su ve elektrolit tutucu etkisi bilinmektedir (5). Tavşanlarda fetal hayatta koryoid pleksusta yüksek oranda prolaktin reseptörlerinin varlığı gösterilmiş olup bu miktar yaşlanmayla azalmaktadır (11). İnsanlarda ise bu konuda çelişkili bilgiler mevcuttur. Böyle bir etki olmadığını gösteren yayınlar yanında (1,2); yalnızca gebelikte (3) ve antidiüretik hormon varlığında (4) bu etkinin görüldüğünü bildiren çalışmalar vardır. Bir çalışmada ise fetal prolaktinin antidiüretik etki göstererek fetusun ekstraselüler sıvı hacminin korunmasında etkili olduğu gösterilmiştir (14). Bu etki

prolaktinin direkt antidiüretik ve intestinal su ve elektrolit emilimini artırıcı etkisi yanında hipofizer AVP ve oksitosin salgılamasını artırmasıyla da gerçekleşir (10). Yine sirozlu hastalarda TRH injeksiyonu ile prolaktin düzeyi yükselen hastalarda akut olarak renal sodyum ve potasyum ekskresyonu azalır ve hiperprolaktineminin sirozdaki su tutulmasında payı olduğu düşünülmektedir (16). Özetlemek gerekirse özellikle gebelikte, fetal hayatta ve patolojik durumlarda hiperprolaktineminin su tutucu etkisini görmek olasıdır.

Sonuç olarak hiperprolaktinemili hastalarda insülin direncini gösteren bazal insülin, HOMA, IGR değerlerinde ve vücut su kitlesinde artma olduğunu; yağ oranlarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olmadığını saptadık.

KAYNAKLAR

1. Baumann G, Loriaux DL: Failure of endogenous prolactin to alter renal salt and water excretion and adrenal function in man. *J Clin Endocrinol Metab* 43:643 (1976).
2. Baumann G, Marynick SP, Winters SJ, Loriaux DL: The effect of osmotic stimuli on prolactin secretion and renal water excretion in normal man and in chronic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 44:199 (1977).
3. Beri T, Brautbar N, Ben-David M, Czaczkes W, Kleeman C: Osmotic control of prolactin release and its effect on renal water excretion in man. *Kidney Int* 10:158 (1976).
4. Burstyn PG: Sodium and water metabolism under the influence of prolactin, aldosterone, and antidiuretic hormone. *J Physiol (Lond)* 275:39 (1978).
5. Couller DM: Prolactin: a hormonal regulator of the neonatal tissue water reservoir. *Pediatr Res* 17:665 (1983).
6. Haig D: Genetic conflicts in human pregnancy. *Q Rev Biol*, 68:495 (1993).
7. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP: The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*, 20:1087 (1997).
8. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Vitamin and mineral deficiencies which may predispose to glucos intolerance of pregnancy. *J Am Coll Nutr* 15:14 (1996).
9. Katznelson L, Klibanski A. Prolactin and its disorders. "Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, editör: Kennel L. Becker, John P. Bilczikian, William J. Bremner, Wellington Hung, C. Ronald Kahn, D. Lynn Loriaux, Eric S. Nylén, Robert W. Rebar, Gary L. Robertson, Leonard Wartofsky, J.B. Lippincott Company, ikinci baskı, Philadelphia (1995)". Sayfa: 140

10. Laczi F, Szasz A, Vecsernyes M, Julesz J: Neurohypophysial hormone secretion in hyperprolactinaemic women. *Neuropeptides* 32:435 (1998).
11. Lorenzo AV, Winston KR, Welch K, Adler JR, Granholm L: Evidence of prolactin receptors in the choroid plexus and a possible role in water balance in neonatal brain. *Z Kinderchir* 38 (Suppl):68 (1983).
12. Matsuda M; Mori T: Effect of estrogen on hyperprolactinemia-induced glucose intolerance in SHN mice. *Proc Soc Exp Biol Med*, 212:243 (1996).
13. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412 (1985).
14. Pullano JG, Cohen-Addad N, Apuzzio JJ, Ganesh VL, Josimovich JB: Water and salt conservation in the human fetus and newborn. I. Evidence for a role of fetal prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 69:1180 (1989).
15. Reis FM, Reis AM, Coimbra CC: Effects of hyperprolactinaemia on glucose tolerance and insulin release in male and female rats. *J Endocrinol* 153:423 (1997).
16. Soupart A, Buisson L, Prosper F, Decaux G: Indirect evidence to suggest that prolactin induces salt retention in cirrhosis. *J Hepato* 121:347 (1994).