

Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon Olgularında İnsülin Rezistansı

Gürkan UNCU, Adnan MACİT, Osman DEVELİOĞLU, Candan CENGİZ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, BURSA

ÖZET

AMAÇ: Gebeliğe bağlı hipertansiyon olgularında insülin rezistansını araştırmak.

METOD: Çalışmaya 01.11.1995-30.04.1996 tarihleri arasında kliniğimizde tedavi edilen 27 gebeliğe bağlı hipertansiyon olgusu ve 30 sağlıklı gebe dahil edildi. Olguların hepsine 100 gram oral glukoz tolerans testi yapıldı ve eş zamanlı plazma insülin düzeyleri ölçülerek insülin rezistansı araştırıldı.

BULGULAR: Plazma insülin düzeyleri, açlık ve 3. saatte, gebeliğe bağlı hipertansiyon grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu.

SONUÇ: Açlık kan şekeri ile birlikte bakılacak plazma insülin düzeyinin, preeklampitik hastaların insülin rezistansı açısından değerlendirilmesinde önemli bir test olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Gebeliğe bağlı hipertansiyon, preeklampsi, hiperinsülinemi, insülin rezistansı

SUMMARY

OBJECTIVE: The purpose of the study was to investigate the insulin resistance in pregnancy induced hypertension.

METHODS: Twenty-seven pregnancy induced hypertension cases who were treated in our clinic between 01.11.1995-30.04.1996 and 30 healthy pregnant as a control group were included. 100 g Oral glucose tolerance test was performed and plasma insulin levels were determined at the same time in all cases.

RESULTS: Fast and 3. hour plasma insulin levels were found significantly higher in preeclamptic group than control.

CONCLUSIONS: According to these results, it was thought that fast plasma insulin levels determined simultaneously with blood glucose levels could be used to evaluate the insulin resistance in pregnancy induced hypertension.

Key Words: Pregnancy induced hypertension, preeclampsia, hyperinsulinemia, insulin resistance.

GİRİŞ

İnsülin rezistansı, obezite, karbonhidrat intoleransı, lipid metabolizmasındaki bozukluklar, aterosklerotik kalp damar hastalıkları ile birlikte görülür (1). Bütün bu bozuklukların birlikte olabildiği bir durumda gebeliğe bağlı hipertansiyondur (GBH). Yapılan çalışmalarda, karbonhidrat ve lipid metabolizmasına, sıvı elektrolit dengesine, damar direncine ve kalp kontraktilesine direk ve indirek etkileri gösterilen insülin, GBH etiyojisinde önemli rol oynayabilir (2-4). Bu çalışmada, GBH olgularında insülin rezistansı araştırılarak, hiperinsülineminin GBH'daki rolü incelenmiştir.

YÖNTEM

Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD'nda, 01.11.1996-30.04.1997 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) kriterleri ile tanı konulan 27 gebeliğe bağlı hipertansiyon olgusu ile 30 sağlıklı gebe dahil edildi. Karbonhidrat intoleransı, lipid metabolizması ve kalp-damar sistemini ilgilendiren bir hastalığı bulunan gebeler çalışma dışı bırakıldı.

*Yazışma adresi: Yrd.Doç.Dr. Gürkan Uncu
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD,
Görnikle-BURSA*

İnsülin rezistansı belirlemede; olguların tamamına zengin bir karbonhidrat verimi sonrasında 12 saatlik açlık dönemini izleyen sabah 100 gram glukoz ile oral glukoz tolerans testi yapıldı. Glukoz ile eş zamanlı olarak plazma insülin düzeyleri saptandı. Kan şekeri ölçümleri glukoz oksidaz yöntemiyle, plazma insülin ölçümleri Auto-Gamma counting sistemleri (Model 5010, USA) ile yapıldı. Gruplar arası değerlendirme student-t testi ile yapıldı. Anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Olguların demografik ve obstetrik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. 2 grup arasında ortalama gebelik haftası dışında fark bulunamadı. Her 2 grubun OGTT sonuçları Tablo 2'de, eş zamanlı bakılan plazma insülin düzeyleri Tablo 3'de gösterilmiştir. OGTT'de 2 grup arasında sadece 3- saat değerleri arasında anlamlı fark olduğu halde, plazma insülin düzeyleri arasında, açlık ve 3- saatde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

TARTIŞMA

Gebeliğe bağlı hipertansiyonun nedeni henüz tam açıklığa kavuşturulamamıştır. Hipertansiyon, obezite, karbonhidrat intoleransı, lipid metabolizmasındaki

TABLO 1. OLGULARIN DEMOGRAFİK VE OBSTETRİK ÖZELLİKLERİ

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	P Değeri
Yaş	28.70±0.99	28.00±1.02	AD
Gebelik sayısı	2.07±0.24	2.16±0.18	AD
Düşük Sayısı	0.34±0.11	0.33±0.11	AD
Gebelik Haftası	33.03±0.95	36.90±0.72	0.019
Vücut Kütle İndeksi	40.06±0.58	39.75±0.3	AD

TABLO 2. 100 GRAM OGTT SONUÇLARI (ORTALAMA ± STANDART HATA, MG/DL)

Kan Şekeri	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	P Değeri
Açlık	73.37±2.65	70.38±3.29	AD
1. Saat	128.26±5.27	130.13±5.17	AD
2. Saat	121.40±6.24	110.33±5.12	AD
3. Saat	96.37±5.5	76.60±3.46	0.0031

AD= Anlamlı Değil

bozukluklar sıklıkla birlikte görülürler. Bunların varlığında ortak olan bir başka özelliğe hiperinsülinemi ve insülin rezistansıdır. Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı GBH'nın etyolojisinde rol oynayabilir. İnsülinin karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında önemli rolleri, kalp-damar, uriner, iskelet kası ve merkezi sinir sistemi fonksiyonları üzerinde belirleyici etkileri vardır (5,6).

İnsülinin tek başına sempatik sinir sistemi stimülasyonu yaptığı gösterilmiştir (7). Plazma insülin seviyesindeki artış ile plazma noradrenalin konsantrasyonu arasında doz cevap ilişkisi olduğu bildirilmiştir (1). Bu durum, insülinin direk vazodilatör etkisinin, insülin rezistansı durumunda sempatik sinir sistemi uyarılması ile dengenin vazokonstriksiyon lehine bozulabileceği ve zaman içinde hipertansiyon gelişebileceğini düşündürür. İnsülin ile doza bağımlı venodilatasyonun hipertansif hastalarda bozulduğu, bozulmanın derecesinde kan basıncı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (6). Hiperinsülinemi zemininde noradrenalin sekresyonunun arttığı, kalp üzerine inotrop etkinin arttığı, plazmada artan katekolaminlerin etkisiyle plazma volümünün erken dönemde azaldığı ve hematokritin arttığı, kapillerlerde endotel hücrelerinin morfolojisinin etkilendiği birçok araştırmacı tarafından kabul edilmiştir (8-11).

Hiperinsülinemide hipertansiyon gelişimini sağlayan mekanizmalardan biriside, membran transport sistemleri ve bunlarda meydana gelen değişikliklerdir. İnsülin Na⁺/H⁺ pompasının aktivitesini artırarak hü-

TABLO 3. BAZAL VE UYARILMIŞ İNSÜLİN DEĞERLERİ (ORTALAMA±STANDART HATA, MU/ML)

İnsülin Düzeyi	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	P Değeri
Bazal	30.24±2.84	20.53±3.07	0.0047
1. Saat	86.0±7.45	93.0±13.2	AD
2. Saat	87.21±11.51	93.70±13.11	AD
3. Saat	48.65±6.16	40.20±9.21	0.0081

re içi sodyum ve kalsiyum seviyelerini ve damar tonusunu artırır. Damar düz kasındaki bu değişikliklerde, bu hücrelerin, noradrenalin, angiotensin ve sodyum klorür gibi pressor ajanlara cevabın artmasını sağlar, İnsülin Na⁺/K⁺-ATP'az pompasının aktivitesini artırarak esansiyel hipertansiyonda oluşan hücresel değişikliğe yani hücre içi sodyum artışına ve potasyum azalmasına neden olur. Aynı zamanda insülin, Ca⁺⁺-ATP'az pompasının aktivitesini artırarak hücre içi kalsiyumun artmasına neden olur (12). Ayrıca Na⁺/H⁺ pompası, hücre içi pH'nın devamını sağlar ve insülin benzeri büyüme faktörü gibi büyümeyi uyarıcı peptidlerin salınımını artırır (13). Bütün bu mekanizmalar düşünüldüğünde, GBH etyolojisinde insülin rezistansının yeri olabileceği akla yatmaktadır. Bu konuyla ilgili çalışma sayısı çok azdır. Bir çalışmada Sowers ve ark., preeklampitik olgularda hiperinsülinemi ve insülin rezistansı olduğunu bildirmişlerdir (14). Aynı sonuçları William BA ve ark., ve Kaaja R. ve ark. tarafından bildirilmiştir (2,3). Bizim çalışmamızın sonuçları, literatürdeki bu konuyla ilgili 3 çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur. Bizim çalışmamızda tartışılabilir 2 konudan birisi, çalışma ve kontrol grubu gebelerin ortalama gebelik haftaları arasında fark olmasıdır. Çalışma grubunun ortalama gebelik haftası kontrol grubundan düşük olduğundan ve normal gebelikte de gelişen hafif insülin rezistansının gebelik haftasıyla arttığı bilindiğinden, bu durum çalışmanın sonucunu etkilemeyecektir. Diğer bir konuda insülin rezistansını saptama yöntemidir. En güvenilir yöntem olarak öglisemik ve hiperglisemik klamp teknikleri bildirilmekle beraber, OGTT ve eş zamanlı plazma insülin deneyi ölçümü aynı etkinlikte olarak kabul edilir (15).

Bu çalışmanın sonucunda, açlık kan şekeri ile birlikte bakılacak plazma insülin düzeylerinin preeklampitik hastaların insülin rezistansı açısından değerlendirilmelerinde önemli bir test olarak kullanılabilirliğine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. DeFronzo RA, Ferianni e. insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. 14:173-194, 1991.
2. Kaaja R, Tikkanen M, Viinikka L, Ylikorkola O. Serum lipoproteins, insulin and urinary prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant women. Obstet Gynecol 85: 355-356, 1995.
3. William BA, Maimen M, Langer O. An association between hyperinsulinemia and hypertension during the 3. rd trimester of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 159: 446-450, 1988.
4. Gu H, Rang L, Sai SY. Insulin resistance and pregnancy induced hypertension. Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih 29: 711-713, 1994.
5. anderson EA, Mark AL. The vasodilator action of insulin, implications for the insulin hypothesis of hypertension.

- Hypertension 21: 136-141, 1993.
6. Feldman RD, Bierbrier GS. Insulin mediated vasodilatation: Impairment with increased blood pressure and body mass. *The Lancet* 342: 707-710, 1993.
 7. Daly PA, Landsberg L. Hypertension in Obesity and NIDDM: Role of insulin and sympathetic nervous system. *Diabetes Care* 14: 240-248, 1991.
 8. Liang CS, Doherty JU, Faillace R, Mackawa K, Arnold S, Gavias H, et al.: insulin infusion in coronary hemodynamics, regional blood flows and plasma catecholamines. *J Clin Invest* 69: 1321-1336, 1982.
 9. Christensen NJ, Gundersen HJG, Hegedusl, Jacobsen F, Magensen CE, Osterby R. et al. Acute effects of insulin on plasma noradrenaline and the cardiovascular system. *Metabolism* 29: 1138-1145, 1980.
 10. Gundersen HJG, Christensen NJ. Intravenous insulin causing loss of intravascular mater and albumin and increased adrenergic nervous activity in diabetics. *Diabetes* 26: 551-577, 1977.
 11. Andersen EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey LA Mark AL. Hypoinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vazodilatation in normal humans. *J Clin Invest* 87: 2246-2252, 1991.
 12. Prichard BNC, Smith TCC, Sen S, Betteridge DT. Hypertension and insulin resistance. *J Cardiovas Pharmacol* 20: 77-84, 1992.
 13. Ferramini E, Buzzigali G, Bonadonna R, Gorico MA, Oleggini M, Graziader L. et al. Insulin resistance in essential hypertension *N Engl J Med* 317: 350-357, 1992.
 14. Sowers JR, Saleh AA, Sokol RJ. Hyperinsulinemia and insulin resistance are associated with preeclampsia. *Am J Hypertens* 8: 1-4, 1995.
 15. Boyle PJ. Glucose clamp investigations: The ups and downs. *Diabetes Care* 17: 239-41, 1994.