

# Hipertansiyon, Obesite, Dislipidemi, Glikoz İntoleransı ve İnsülin Direnci

Prof. Dr. Sezer MÜNİBOĞLU KARCİER

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

## ÖZET

Uzun zamandan beri hipertansiyon, diyabet, obesite ve dislipidemi arasında ilişki olduğuna dair epidemiyolojik ve klinik bulgular ileri sürülmektedir. Son zamanlarda bu bağın insülin direnci ve hiperinsülinemi olduğu sonucuna varılmıştır. Periferik insülin direncinin hipertansiyona yolaçan primer defekt olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca insülinin bizzat kendisinin iskemik kalp hastalığı için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Yaşlı üst obesitesi olan hipertansiflerin çoğunda glikoz intoleransı ve insülin direnci tesbit edilmiştir. Hatta üst obesite, hipertansiyon, glikoz intoleransı ve hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi dördlüsünü kapsayan "X sendromu" tarif edilmiş ve bu dördlüye "tehlikeli dördlü" denmiştir.

Koroner kalp hastalığı olan obes hipertansiflerin tedavisinde insülin direncinin de gözönünde bulundurulması kardiyovasküler riski azaltma bakımından önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Hipertansiyon, obesite, glikoz intoleransı, dislipidemi, insülin direnci

Hipertansiyon, diyabet, obesite ve dislipideminin sıklıkla birarada görülmesi bu dördlü arasında sıkı bir ilişki olabileceği düşüncesine yol açmıştır. Yapılan çeşitli araştırmalarla bu dördlünün arasındaki esas bağın insülin direnci ve hiperinsülinemi olduğu sonucuna varılmıştır.

Bu düşünceyi taşıyan Reaven <sup>(1)</sup>, insülin direnci, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, hipertansiyon ve santral obesiteyi kapsayan "X sendromu" terimini, Kaplan <sup>(2)</sup> da yine, hipertansiyon, glikoz intoleransı, hipertrigliseridemi, santral obesiteyi kapsayan

"Deadly Quartet" terimini ortaya atmışlardır. Her iki terimdeki ortak neden insülin direnci ve hiperinsülinemidir. Onat ve ark. <sup>(3)</sup> yaptıkları taramada bu dört risk faktöründen en az üçünü barındıranların örneklem hastaları içinde erkeklerde % 1, kadınlarda % 10 sıklığında saptamışlardır. Toplumun % 25'inde <sup>(1)</sup>, hipertansiflerin % 53'ünde <sup>(4)</sup> obeslerin % 60'ında <sup>(5)</sup> glikoz intoleransı bulunmuştur.

Son zamanlarda periferik insülin direncinin hipertansiyona yolaçan primer defekt olduğu ileri sürülmektedir <sup>(6)</sup>. Diğer taraftan hipertansiyon ve insülin direncinin, iyonik defektlerin bir yansıması olabileceği de düşünülmektedir <sup>(7)</sup>.

Yaşlı, fazla kilolu, üst obesitesi olan hipertansiflerin çoğunda glikoz intoleransı ve insülin direnci olduğu, bazı hipertansiflerde de diğerlerinden daha yüksek plazma insülin değerleri tesbit edildiği bildirilmiştir <sup>(1,2)</sup>. Hipertansiflerde insülin direnci tesbit edilmesi kardiyovasküler risk ve antihipertansif ilaçlarla tedavi açısından önemlidir.

## İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci, insülinin beklenen fizyolojik etkilerinin azalmasıdır. Bu durumda plazma insülin konsantrasyonu kompensatuar olarak artar. İnsülin direnci nedenleri; insülin reseptörü sayısındaki değişiklikler, hormon-reseptör bağlanma özelliklerinde değişiklikler, post-reseptör olaylarda değişikliklerdir.

Ayrıca insüline karşı antikorların gelişmesiyle, kalsiyum ve cAMP metabolizmasını etkileyen diğer hormonların etkileriyle insülin direnci ve hiperinsü-

Alındığı tarih: 25 Mayıs 1993

Yazışma adresi: Prof. Dr. Sezer Müniboğlu Karcier, Otlukbeli Sok. No: 42/4 Florya-İstanbul

linemi meydana gelir<sup>(8)</sup>. Açlık 15 µU/ml, OGTT'nin 1. saatinde 115 µU/ml, 2. saatinde 68 µU/ml plazma insülin değerleri hiperinsülinemi olarak kabul edilmektedir<sup>(9)</sup>.

## HİPERTANSİYON ve İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direncinin tanınması, kardiyovasküler risk faktörü olan esansiyel hipertansiyon patofizyolojisini çözmede yeni bilgiler sağlamıştır. İnsülin direncinin hipertansiyon ve obezite ile birlikte genetik olarak belirlendiği, insülin direncine özgü bir gen olmadığı, fakat insülin etkisini kontrol eden gen veya genler grubu olabileceği ileri sürülmektedir<sup>(10)</sup>. Hipertansif kişilerde çoğunlukla glikoz intoleransı ve hiperinsülinemi tesbit edilmektedir<sup>(4,11,12)</sup>. Hipertansiyon etyolojisinde insülin direncinin rol oynadığını gösteren indirek bulgular tesbit edilmiştir. Örneğin obes kişilerde hipertansiyonun sık görülmesinde bu kişilerin hiperinsülinemik oluşları önemli rol oynamaktadır<sup>(13)</sup>. Plazma insülin konsantrasyonunun yükselmesiyle plazma katekolamin konsantrasyonunda artma olmakta, bu da kan basıncının yükselmesine yol açabilmektedir<sup>(13)</sup>.

İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi araştırmak için birçok hayvan deneyleri yapılmıştır. Zavaroni ve ark.<sup>(14)</sup> fruktozdan zengin diyetle beslenen Sprague-Dowley farelerinde insülin direnci ve hiperinsülinemi geliştiğini, Reaven ve ark.<sup>(15)</sup> da fruktozla beslenen bu tip farelerden egzersiz yaptırılanlarda, sedanter olanlara kıyasla, insülin direncinin ve hiperinsülineminin daha geç oluştuğunu görmüşlerdir. Ayrıca spontan hipertansif farelerde insülin direnci, hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemi tesbit edilmiştir<sup>(16)</sup>.

Hipertansiflerde obesiteden ve diyabetten bağımsız olarak insülin direnci sık olarak görülmektedir, dokuya spesifiktir<sup>(17)</sup>. Ferrarini ve ark.<sup>(18)</sup> öglisemik klamp tekniği kullanarak obes ve obes olmayan hipertansiflerde insülin direnci olduğunu göstermişlerdir. Özellikle obes ve insülin direncinin diğer metabolik bulgularına sahip (hiperglisemi, hipertrigliseridemi ve düşük HDL) hipertansiflerde insülin direncinin hipertansiyona yol açmış olması daha muhtemel gibi görülmektedir. Nitekim, Krotkiewski ve ark.<sup>(10)</sup> hiperinsülinemik obes hipertansiflerde fizik aktivite ile kiloda herhangi bir değişiklik olmaksızın

insülin ve kan basıncı düzeylerinin düşürülebileceğini göstermişlerdir. İnsülin direnci ve hiperinsülineminin kan basıncı düzenlenmesinde nasıl bir rol oynayabileceği konusuna gelince, bu konuda 4 mekanizma ileri sürülmektedir<sup>(20)</sup>.

Birinci mekanizma sempatik sinir sistemi aktivitesi artması ile ilgilidir. Obeslerde hiperinsülinemiden dolayı aşırı kalori alımı sonucu sempatik sinir sistemi aktivitesi artmasının renal ve kardiyovasküler sistem üzerine etki ederek kan basıncını arttırdığı ileri sürülmektedir<sup>(21)</sup>. Deneysel bir çalışmada karbonhidrat ve yağla aşırı beslenen farelerde sempatik sinir sistemi aktivitesi artmasıyla kan basıncının yükselmesi obezite, hiperinsülinemi ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi kuvvetlendiren bir bulgudur<sup>(22)</sup>.

İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve hipertansiyon arasındaki muhtemel diğer bir bağ, insülinin böbreklerde proksimal tubuluslardan sodyum ve su reabsorbsiyonunu artırması özelliğidir<sup>(23)</sup>. Böylece oluşan kan volümü artmaktadır. Su ve sodyum reabsorbsiyonunun artmasının hipertansiyon patogenezinde önemli rolü olduğu bilinmektedir. Yalnız insülinin bu özelliğinin kronik olarak devam ettiğini gösteren bulgu yoktur.

Üçüncü mekanizma insülinin düz adele hipertrofisi yaparak hipertansiyona yol açabilmesidir. İn vitro yapılan bir çalışmada insülinin damar endotel ve düz adele hücrelerinin büyümesi ve çoğalmasını arttırdığı ve kan damarlarında insülin ve insüline benzer büyüme faktörleri için reseptörler olduğu gösterilmiştir<sup>(24)</sup>.

Nihayet 4. mekanizma bazı hipertansiflerde hücre seviyesinde iki değerli katyon değişimindeki anormalliklerdir<sup>(7)</sup>.  $Na^+ H^+$  değişimindeki bozukluktan dolayı hücre içi serbest  $Ca^{+2}$  düzeyi artar<sup>(25)</sup>. Hücre içindeki serbest  $Ca^{+2}$  ile cAMP düzeyleri arasındaki dinamik balans düz adele hücresindeki vazokonstriksiyonu belirler. İnsülin salınımı da bu dinamik balansa bağlıdır<sup>(26)</sup>. Hücre seviyesinde  $K^+$  giriş çıkışı da hücre içindeki kalsiyum ve diğer iyonları etkiler. İnsülin direk olarak ATPase'ı etkileyerek hücrede potasyum tutulmasını artırır<sup>(27)</sup>. Böylece potasyumun hücreye giriş çıkışındaki anormallikler teorik olarak insülin direnci ve hipertansiyon ile ilişkili olabilir<sup>(26)</sup>. Katekolaminler de direk olarak ATP-

ase'ı etkileyerek hücrede potasyum dağılımını etkiler. Beta stimülasyonu ile hücreye potasyum girişini artırır (28). Katekolaminler, renin-angiotensin sistem ve potasyum homeostazisi arasındaki bu ilişki, potasyum metabolizmasının vazokonstriksiyon, glikoz intoleransı, hiperinsülinemi ve target organ lezyonu birbirine bağlayan bir bağ olabileceği izlenimini vermektedir (26).

## OBESİTE, HİPERİNSÜLİNEMİ ve HİPERTANSİYON

Obesler arasında diyabet, obes olmayanlardan en az 2 kat, hipertansiyon ise 3 kat daha yaygındır. Hipertansifler arasında obesite prevalansı % 45, diyabet % 19 civarındadır. Halbuki normotensifler arasında obesite prevalansı % 27, diyabet ise % 4'dür (5). Diyabetik olmayanlarda ise % 29 bulunmuştur (5). Hipertansiyon, diyabet, obesite ve hiperlipidemi genellikle bir arada görülmekte ve birlikte olduğu zaman mortalite yükselmektedir (2). Kısacası bu dörtlünün birlikte oluşu problem yaratmaktadır.

Obesite 2 şekilde ifade edilmektedir. Android tip obesite (üst obesite) ve ginoid tip obesite (alt obesite). Üst obesite skapulanın alt kısmındaki bölgede yağ kalınlığı ölçülerek saptanmaktadır. Diyabet, hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve koroner kalp hastalığı üst obesite olan kişilerde daha sıklıkla görülmektedir (2).

Obesitede sıklıkla görülen hiperinsülinemi, bu kişilerde periferik insülin direncinden dolayı öglisemik durumu idame ettirmek için insülin salınımındaki artmayı yansıtır. Hiperinsülinemi üst obesite olan kişilerde daha barizdir. Üst obesite metabolik olarak alt obesiteden daha aktiftir. Yani kalori alımı arttıkça vücudun üst kısmında ve abdomende yağ toplanır. Bu yağ lipolizi arttıran adrenerjik agonistler etkisiyle hidrolize olur. Böylece portal dolaşıma daha çok serbest yağ asidi geçer; serbest yağ asitleri karaciğerin insülin ekstraksiyonunu inhibe eder ve insülin periferik dolaşıma geçer. Obeslerde hiperinsülineminin sık görülmesi de esas mekanizmanın bu olduğu ileri sürülmektedir (2). Zayıflama ile plazma insülin düzeyinde ve kan basıncında azalma olur. Az karbonhidratlı doymamış yağ asidi ihtiva eden diyet, özellikle omega-3 yağ asidinden zengin balık yağı,

insülin direncini önlediğinden hiperinsülnemiye azaltır (6). Ayrıca egzersiz yapma, kilo verilme bile, hiperinsülinemiye azaltmada faydalıdır (2).

## İNSÜLİN DİRENCİ ATEROSKLEROZ ve HİPERLİPİDEMİ

İnsülin direnci, ateroskleroz, hiperlipidemi ve yüksek kan basıncının koroner kalp hastalığı için risk faktörü olduğu bilinmesine rağmen kan basıncının düşürülmesinin, koroner kalp hastalığına ait mortalite ve morbiditeyi azaltmaması (29) hipertansiflerdeki mortalitede etkili başka faktörler olabileceği izlenimini vermektedir. Hipertansiflerde sık rastlanan glikoz intoleransı, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, düşük HDL koroner arter hastalığı gelişme riskini arttırmaktadır (30).

Ateroskleroz trombosit, monosit, endotel ve düz adele hücrelerinin hastalığıdır. Normal arterde endotel bir bariyer gibi rol oynamaktadır. Deneysel çalışmalarda insülinin trombosit aktivitesi üzerine etkili olmadığı, büyük damarların endotel hücrelerinin, insülin reseptörleri ihtiva etmesine rağmen, insülin etkisine dirençli olduğu (31) ayrıca insülinin düz adele hücrelerinin proliferasyonunu artırdığı gibi, bu hücrelerin media tabakasından intimaya göçünü de arttırdığı gösterilmiştir (32). İnsülinin düz adele hücrelerinin intimaya göçünü arttırıcı etkisi, insülin tedavisinin süresine bağlıdır. Glikoz konsantrasyonunda artma insülinin bu etkisini artırır (32).

Ayrıca hiperglisemi endotel lezyonuna yol açabileceği gibi diğer nedenlerle oluşmuş lezyonun iyileşmesini de geciktirir (32). Yine deneysel çalışmalarda insülinin kolesterol sentezinde major rol oynayan 3-hidroksi-m-metil glutaril koenzim A redüktaz enzimi aktivitesini arttırdığı (33), hücre zarına LDL bağlanmasını stimüle ettiği (34), hepatik VLDL trigliserid yapımını arttırdığı (1) gösterilmiştir. Bu çalışmalarda insülinin lipid sentezini arttırıcı etkisi yanında arter duvarındaki trigliserid lipaz etkisini inhibe ederek, lipidlerin parçalanmalarını azaltıcı etkisi de olduğu tesbit edilmiştir (35). Hatta insülinin ateroskleroza karşı koronerleri koruyan östrojenin etkisini de inhibe ettiği bildirilmiştir (36).

**Sonuç:** Obesite, diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi arasında yakın ilişki olduğunu ortaya koyan bir-

çok epidemiyolojik ve klinik bulgular vardır. Fakat bu ilişki tamamiyle açıklığa kavuşmamıştır. Hücre düzeyinde insülin direnci ve hiperinsülineminin ortak neden olduğu ileri sürülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595, 1988
2. Kaplan NM: The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 149:1514, 1989
3. Onat A, Şenocak MŞ: Türk koroner hastalarında risk faktörlerin sıklığı, kümelenmesi ve bunların yolaçtığı nisbi risk. *Türk Kardiyol Dern Arş* 20:129, 1992
4. Modan M, Holking H, Almag S, et al: Hyperinsulinemia: a link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 75:809, 1985
5. Koutis AD, Lionis CD, Isacson A, Jakobsson A, Fioretosm M, Lindholm LH: Characteristics of the "Metabolic Syndrome X" in a cardiovascular low risk population in Crete. *Eur Heart J* 13:865, 1992
6. Storlien LH, Kraegen EW, Chisholm DJ, Ford GL, Bruce DG, Pascoe WS: Fish oil prevents insulin resistance. Possible mediating role of intracellular free magnesium. *Am J Hypertens* 3:373, 1990
7. Resnick LM, Gupta RK, Gruenspan H, Alderman MH, Laragh JH: Hypertension and peripheral insulin resistance. Possible mediating role of intracellular free magnesium. *Am J Hypertens* 3:373, 1990
8. Olefsky JM, Kolterman OG, Scarlett AJ: Insulin action and resistance in obesity and noninsulin-dependent type II diabetes mellitus. *Am J Physiol* 243 (Endocrinol Metab 6): E15, 1982
9. Bassett DR, Block WD, Dean NE, White AA: Recognition of borderline carbohydrate-lipid metabolism disturbance: An incipient form of type IV hiperlipoproteine-mia. *J Cardiovasc Pharmacol* 15 (Suppl 5):S8, 1990
10. Bühler FR, Julius S, Reaven G: A new dimension in hypertension: Role of insulin resistance. *J Cardiovasc Pharmacol* 15:S1, 1990
11. Stamler J, Rhomberg P, Schoenberg JA, et al: Multivariate analysis of the relationship of seven variables to blood pressure: Findings of the Chicago Heart Association detection project in industry 1967-1972. *J Chron Dis* 28:527, 1975
12. Lucas CP, Estigarribia JA, Durga LL, Reaven GM: Insulin and blood pressure in obesity. *Hypertension* 7:702, 1985
13. Christensen NJ, Gundersen HJG, Hegedus L, et al: Acute effect of insulin on plasma noradrenalin and the cardiovascular system. *Metabolism* 29:1138, 1980
14. Zavaroni I, Sander S, Scott S, Reaven GM: Effect of fructose feeding on insulin secretion and insulin action in the rat. *Metabolism* 29:970, 1980
15. Reaven GM, Ho H, Hoffman BB: Attenuation of fructose-induced hypertension in rats by exercise training. *Hypertension* 12:129, 1988
16. Mondon CE, Reaven GM: Evidence of abnormalities of insulin metabolism in rats with spontaneous hypertension. *Metabolism* 37:303, 1988
17. Van Itallie TB: Health implications of over-weight and obesity in the United States. *Ann Intern Med* 103:983, 1985
18. Ferranini ME, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al: Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 317:350, 1987
19. Krotkiewski M, Mondroukas K, Sjöström L, Sullivan L, Wetterqvist H, Björntorp P: Effects of long-term physical training on body fat, metabolism and blood pressure in obesity. *Metabolism* 28:650, 1979
20. Landersberg C, Krieger DR: Obesity, metabolism and the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 2:125, 1989
21. Bern C, Fagius J: Sympathetic response to oral carbohydrate administration: Evidence from microelectrode nerve recordings. *J Clin Invest* 84:1403, 1989
22. Landsberg L: Diet, obesity and hypertension: An hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system and adaptive thermogenesis. *Q J Med* 61:1081, 1986
23. Barrett-Connor EI: Obesity, atherosclerosis and coronary arter disease. *Ann Intern Med* 103:1010, 1985
24. Stout RW, Bierman EL, Ross R: Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. *Circ Res* 36:319, 1975
25. Hatori N, Gardner JP, Tomonari H, Fine BP, Aviv A: Na<sup>+</sup> / H<sup>+</sup> antiport activity in skin fibroblasts from blacks and whites. *Hypertension* 15:140, 1990
26. İzzo JL, Swislocki ALM: Workshop III-Insulin resistance: Is it truly the link? *Am J Med (Suppl 2A):*265, 1991
27. Moore RD: Effects of insulin upon ion transport. *Biochem Biophys Acta* 737:1, 1983
28. Rosa RM, Silva P, Young JB, et al: Adrenergic modulation of extrarenal potassium disposal. *N Engl J Med* 302:431, 1980
29. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Multiple risk factor intervention trial: Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 248:1564, 1982
30. Pyörälä K: Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: Results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 2:131, 1979
31. Bar RS, Hoak JC, Peacock ML: Insulin receptors in human endothelial cells: Identification and characterization. *J Clin Endocrinol Metab* 47:699, 1978
32. Nakao J, Ito H, Kanayasu T, Murota SI: Stimulatory effect of insulin on aortic smooth muscle cell migration induced by 12-l-hydroxy-5,8,10,14-eicosatetraenoic acid and its modulation by elevated extracellular glucose levels. *Diabetes* 34:185, 1985
33. Krone W, Greten H: Evidence for forttranscriptional regulation by insulin of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and sterol synthesis in human mononuclear leucocytes. *Diabetologia* 26:366, 1984
34. Krone W, Naegele H, Behnki B, Greten H: Opposite effects of insulin and catecholamines on LDL-receptor activity in human mononuclear leucocytes. *Diabetes* 37:1386, 1988
35. Mahler R: The effect of diabetes and insulin on biochemical reactions of the arterial wall. *Acta Diabetol Lat* 8:68, 1971
36. Stamler J, Pick R, Katz LN: Effect of insulin in the induction and regression of atherosclerosis in the chick. *Circ Res* 8:572, 1960