

# Reprodüktif Dönemde Anormal Uterin Kanaması Olan Kadınlarda Endometrial Poliplerin Obezite, Diyabet ve Hipertansiyon Sıklığı ile İlişkisi

*The Relationship Between Endometrial Polyps, Obesity, the Incidence of Diabetes and Hypertension in Women Who Admitted with Abnormal Uterin Bleeding in Reproductive Ages*

Burak Yücel<sup>1</sup>, Kerem Doğa Seçkin<sup>1</sup>, Burak Özköse<sup>1</sup>, Turgut Aydın<sup>2</sup>, Ali Ekiz<sup>1</sup>, Gökhan Yıldırım<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul; <sup>2</sup>Acıbadem Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kayseri, Türkiye

## ABSTRACT

**Aim:** To investigate whether endometrial polyps are associated with obesity and incidence of diabetes mellitus or hypertension in women who admitted with abnormal uterin bleeding in reproductive ages.

**Material and Method:** We included 557 patients who had endometrial sampling due to the abnormal uterine bleeding. Patients with postmenopausal bleeding, endometrial hyperplasia or cancer and concomitant uterine pathology were excluded (n=117). Finally, endometrial polyp group consisted of 120 patients and control group consisted of 320 patients.

**Results:** Mean body mass index was statistically significantly higher in endometrial polyp group (30.1±2.94) compared to control group (28.2±1.92; p <0.001). The incidence of diabetes mellitus and hypertension was higher in endometrial group (8.33% and 6.67%) compared to control group (3.44% and 2.19%). The differences were also statistically significant (p = 0.031 and p = 0.021).

**Conclusion:** The results of our study reveal that, endometrial polyps are associated with higher body mass index and the presence of diabetes mellitus or hypertension. Not only in postmenopausal period or in cases of endometrial cancer; obesity, diabetes mellitus and hypertension may play a role in the etiopathogenesis of endometrial polyps.

**Key words:** endometrial polyps; obesity; diabetes mellitus; hypertension

## ÖZET

**Amaç:** Anormal uterin kanama ile başvuran reproduktif çağıdaki kadınlarda, endometrial polip tanısının obezite, diyabet veya hipertansiyon sıklığı ile ilişkisi olup olmadığını araştırmak.

**Materyal ve Metot:** Anormal uterin kanama nedeni ile endometrial örnekleme yapılan 557 hasta çalışmaya dahil edildi. Postmenopozal kanaması olan, patoloji sonucunda endometrial hiperplazi veya kanser saptanan, eşlik eden uterin patolojisi bulunan hastalar çalışmadan dışlandı (n=117). Sonuç olarak endometrial polip grubu 120 hastadan oluşuyordu, kontrol grubu ise endometrial polip tanısı almamış 320 hastadan oluşturuldu.

**Bulgular:** Ortalama vücut kitle indeksi, endometrial polip grubunda (30,1±2,94), kontrol grubu (28,2±1,92) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p <0,001). Diyabet ve hipertansiyon sıklığı yine endometrial polip grubunda (%8,33 ve %6,67) kontrol grubuna oranla (%3,44 ve %2,19) yüksek idi. Farklar istatistiksel olarak anlamlı idi (p = 0,031 ve p = 0,021).

**Sonuç:** Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre, endometrial polipler obezite, diyabet veya hipertansiyon varlığı ile daha sık birliktelik göstermektedir. Sadece postmenopozal dönemde veya endometrial kanser varlığında değil, reproduktif dönemde de obezite, diyabet ve hipertansiyon endometrial polip etyopatogenezinde rol alıyor görünmektedir.

**Anahtar kelimeler:** endometrial polip; obezite; diyabet; hipertansiyon

## Giriş

Endometrial polip (EP) endometriumdan köken alan, düzensiz endometrial bezler ve kalın duvarlı damarlar içeren, uterus lümenine doğru polipoid tarzda büyüyen, sapsız olabilen bir lezyon olarak tanımlanır<sup>1</sup>.

Endometrial polipler çoğunlukla asemptomatikler, bulgu vermezler. Semptomatik olduklarında ise en sık semptom anormal uterin kanama (AUK)'dır<sup>2</sup>. Her ne kadar EP etyopatogenezi tam olarak açıklanamamış olsa da hormonal faktörlerin etyopatogenezde önemli rol oynadığı düşünülmektedir<sup>3,4</sup>.

Burak Yücel, Atakent Mb. Turgut Özal Cd. No: 1 Altınşehir, Küçükçekmece, İstanbul, Türkiye, Tel. 0532 600 95 54 Email. drburakyucel@gmail.com  
Geliş Tarihi: 14.11.2015 • Kabul Tarihi: 24.03.2016

Literatürde yer alan bazı çalışmalarda endometrial poliplerin, obezite<sup>5,6</sup>, diyabetes mellitus (DM)<sup>6,7</sup> ve hipertansiyon (HT) sıklığı<sup>6,8</sup> ile arttığı bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda ise DM ile<sup>5</sup> ve HT sıklığı<sup>5,9</sup> ile ilişkisi saptanmamıştır.

Bu çalışmada, AUK ile polikliniğimize başvuran ve endometrial örnekleme yapılarak EP saptanan hastalar ile EP saptanmayan kontrol grubu hastaları arasında vücut kitle indeksi, DM ve HT sıklığı açısından fark olup olmadığını araştırıldı.

## Materyal ve Metot

Bu kesitsel çalışmaya 2014 yılı Ocak ve Haziran ayları arasında polikliniğe AUK nedeniyle endometrial örnekleme yapılan reproduktif dönemdeki (16–45 yaş) 475 kadın hasta dâhil edildi. En sık endikasyona neden olan AUK şekli menometroraji idi. Ayrıca polimenorezi ve hipermenoze olan hastalara da endometrial örnekleme yapıldı. Bunların dışında AUK'ya neden olan endometrial örnekleme endikasyonları myoma uteri ve servikal polip idi. Eşlik eden konjenital uterin anomalisi olan (n=8) ve prematür ovaryen yetmezlik nedeniyle hormon replasman tedavisi veya meme kanseri nedeniyle tamoksifen (n=5) kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Histopatolojik olarak endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri tanısı almış hastalar değerlendirilmeye alınmadı (n=22). Sonuç olarak EP grubu 120 hastadan oluşuyordu, kontrol grubu ise EP tanısı almamış 320 hastadan oluşturuldu.

Tüm hastalara genel anestezi altında probe küretaj ile endometriyal örnekleme yapıldı. Bu nedenle çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların işlemleri genel anestezi altında yapılmıştır. Hastaların operasyon öncesi demografik verileri, açlık glukoz değerleri, arteriyel tansiyon ölçümleri, vücut kitle indeksleri ve HT veya DM varlığı kayıt altına alındı. Kontrol grubunda histopatolojik tanılar: progesteron etkisinde endometrium, östrojen etkisinde endometrium, sekretuar endometrium ve profileratif endometrium ve normal endometrium idi.

Çalışma gruplarında, Tip 1 veya tip 2 DM tanısı açlık glukoz düzeyinin 126 mg/dL'den fazla olmasıyla kondu<sup>10</sup>. Daha önce DM tanısı almış ve DM tedavisi alan hastalar da çalışmaya dâhil edildi. HT tanısı iki arteriyel kan basıncı ölçümünün 140/90 mm Hg veya daha üstü olması ile kondu<sup>11</sup>. Yine daha önce HT tanısı almış ve HT tedavisi alan hastalar da çalışmaya dâhil edildi. Vücut kitle indeksi, kilonun (kg) boyun karesine (m<sup>2</sup>) bölünmesi ile hesaplandı.

Verilerin analizi SPSS for Windows 20,0 paket programı ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normalle yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma şeklinde, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği student's t testi ile, nominal değişkenler ise ki-kare testi ile değerlendirildi. P <0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

EP grubunun yaş ortalaması 34,7±4,7 iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 34,6±4,4 idi. İki grubun ortalama yaşları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p = 0,896). Gruplar arasında gebelik, doğum ve düşük sayıları açısından anlamlı fark bulunamadı (p = 0,384, p = 0,648 ve p = 0,667) (Tablo 1).

Ortalama vücut kitle indeksi, EP grubunda (30,1±2,9), kontrol grubu (28,2±1,9) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p ≤0,001). DM ve HT sıklığı yine EP grubunda (%8,33 ve %6,67) kontrol grubuna oranla (%3,44 ve %2,19) istatistiksel olarak yüksek bulundu (p = 0,031 ve p = 0,021) (Tablo 2).

## Tartışma

Her ne kadar EP etyopatogenezi net olarak ortaya konulamamış olsa da, histopatolojide karşımıza çıkan artmış endometrial bezler, artmış stromal dokular ve karakteristik polipoid görünümü veren spiral arter uzaması hormonal bozukluklar durumunda endometriyumda saptanan, sık görülen değişikliklerdir. Ek olarak endometrial poliplerin menarş öncesi görülmemesi ve sıklıkla eşlik eden bir hiperplazi bulunması hormonal faktörlerin etkili olduğu görüşünü desteklemektedir<sup>12</sup>.

Sant'Ana de Almeida ve ark.<sup>13</sup> tarafından yapılan bir immunhistokimyasal çalışmada, polibe ait glandüler stromada ve polibe komşu endometriuma ait glandüler epitelde artmış östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu saptanmıştır. Polip stromasındaki östrojen reseptör ekspresyonu, polibe komşu endometriyal stromadaki ekspresyona oranla daha kuvvetli bulunmuştur. Yazarlar stromal ve epitel hücreleri arasındaki trofik etkili parakrin etkileşimin, epiteliyal östrojen üretiminin artmasına ve polip formasyonu oluşumuna neden olduğunu iddia etmişlerdir. Rutanen ve ark.<sup>14</sup> tarafından yapılan moleküler çalışmalarda, karşılanmamış aşırı östrojen maruziyetinin, dokularda başta insülin like growth faktör-1 (IGF-1) ve insülin like

**Tablo 1.** Grupların demografik verilerinin karşılaştırılması

	Endometrial polip grubu (n= 120)	Kontrol grubu (n= 320)	p değeri
Yaş	34,72±4,72	34,64±4,48	0,896*
Gebelik sayısı	3,73±2,2	3,94±1,7	0,384*
Doğum sayısı	2,86±1,86	2,95±1,35	0,648*
Düşük sayısı	0,34±0,73	0,31±0,61	0,667*

\* Değerler "ortalama±standart sapma" şeklinde verilmiştir, karşılaştırmada kullanılan istatistik test ise student t test'tir.

**Tablo 2.** Grupların vücut kitle indeksi, diyabet varlığı ve hipertansiyon varlığı açısından karşılaştırılması

	Endometrial polip grubu (n= 120)	Kontrol grubu (n= 320)	p değeri
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	30,1±2,94	28,2±1,92	<0,001*
Diyabet varlığı	10 (%8,33)	11 (%3,44)	0,031**
Hipertansiyon varlığı	8 (%6,67)	7 (%2,19)	0,021**

\* Değerler "ortalama±standart sapma" şeklinde verilmiştir, karşılaştırmada kullanılan istatistik test ise student t test'tir.

\*\* Değerler "hasta sayısı (yüzdesi)" şeklinde verilmiştir, karşılaştırmada kullanılan istatistik test ise ki kare testi'dir.

growth faktör-2 (IGF-2) olmak üzere çeşitli büyüme faktörlerinin anormal salınımına neden olduğu gösterilmiştir.

Obezite ve DM'da IGF-1 ve IGF-2'nin hem serumda hem de endometrial dokuda anormal salınımının olduğu gösterilmiştir<sup>14,15</sup>. Büyüme faktörleri ve ilgili peptidlerin hedef dokularda otokrin ve parakrin mekanizmalar aracılığıyla hormonal aktiviteye aracılık ettiğine inanılmaktadır. Endometrial stromal hücreler IGF-1 ve IGF-2 gibi büyüme faktörlerinin yanı sıra IGF bağlayıcı protein (IGFBP) gibi yüksek afinite ile bu büyüme faktörlerini bağlayan ajanlar salgılamaktadır. Ayrıca bu hücreler IGF için membran reseptörleri ihtiva etmektedir. IGF-1 endometrium üzerinde gen ekspresyonunu artıran, proliferatif, farklılaşmayı artıran ve metabolik etkileri mevcuttur. Ayrıca IGF-1'in östrojen etkilerine aracılık ettiği kabul edilmektedir. IGF-2 gen ekspresyonu ise endometrial farklılaşmada rol oynamaktadır. İnsan endometriumundan salgılanan 6 farklı IGFBP'den en sık tespit edilen IGFBP-1'dir. Bu protein progesteron etkisi altındaki geç sekretuar faz endometriumundaki ve gebelik desiduasındaki stromal hücreler tarafından salgılanmaktadır. IGFBP, IGFBP-1'in endometrial hücrelere bağlanmasını ve bu hücrelerde meydana getirdiği metabolik değişiklikleri inhibe eder. Bu mekanizmadaki ana negatif düzenleyici insülin ve insülin, IGFBP-1 transkripsiyonunu inhibe ederek etkinlik gösterir. Obezite ve DM meydana gelen hiperinsülinemi ile IGFBP'in IGFBP-1 üzerindeki

inhibe edici etkisi ortadan kalkar ve endometrial dokunun IGFBP-1'e ve dolayısıyla metabolik sonuçlarına maruziyeti artar. Artan östrojenik ortam endometrial bezlerin ve stromanın proliferasyon ve farklılaşmasının artmasına neden olarak polip formasyonuna neden olmaktadır<sup>14</sup>. Bu çalışmada, EP saptanan hastalarda vücut kitle indeksleri ve DM sıklığı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu.

IGF, periferik ve koroner damarlarda nitrik oksit seviyelerini artırarak vazodilatatör aktiviteye sahiptir. Hipertansiyon varlığında serum IGF-1 düzeylerinin artışı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir<sup>16</sup>. IGF vazodilatatör aktivesine karşın damarlar ve kalp üzerindeki inotropik ve hipertrofik etkisine bağlı olarak, hipertansiyon gelişimine katkı sağlıyor görünmektedir. Yukarıda bahsedildiği üzere, HT'ünü bulunan hastalarda artan IGF düzeylerinin, endometrial doku üzerinde proliferasyon ve farklılaşmanın artmasına neden olarak polip formasyonuna neden olduğu düşünülebilir. Çalışmada hipertansiyon sıklığının, EP tanısı alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı.

Obezite, DM ve HT varlığının endometrial kanser için birer risk faktörü olduğu günümüzde bilinen bir gerçektir. Ayabe ve ark.<sup>17</sup> tarafından yapılan çalışmada endometrium kanserli kadınların serum IGF-1 düzeylerinin kontrol grubuna nazaran daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu da obezite, DM ve HT varlığının

endometrial hücrelerde anormal proliferasyon ve farklılaşmaya neden olduğunun diğer bir kanıtıdır.

Literatürde kadınlarda %50'ye kadar varan endometrial polip sıklığı belirtilmişse de genel kanı görülme sıklığının %10 civarında olduğudur<sup>18</sup>. Bu çalışmada endometrial polip sıklığı, literatüre oranla yüksek bulunmuştur. AUK nedeniyle endometrial örnekleme yapılan hastaların dahil edilmesi ve bunun sonucu olarak semptomatik hastalarda organik bir patoloji olan EP ile karşılaşma olasılığının artması, yüksek insidansa neden olmuş olabilir.

TEKHARF çalışmasında<sup>19</sup>, Türkiye'de reproduktif yaştaki kadınlar arasında DM prevalansı %4,6 olarak rapor edilmiştir. Çalışmada kontrol grubunda DM sıklığı %3,44, EP grubunda ise %8,33 bulunmuştur. Ayrıca Hipertansiyon Prevalans Çalışması (PatenT)'nda<sup>20</sup> Türkiye'de reproduktif yaştaki kadınlar arasında hipertansiyon sıklığı %11,5 bulunmuştur. Bu çalışmada hem kontrol hem de EP grubunda, HT sıklığı göreceli olarak daha düşük bulunmuştur (%2,19 ve %6,67) DM'un göreceli yüksek, HT'un ise göreceli düşük prevalanslarının, örneklem büyüklüğüne veya çalışma grubundaki hasta popülasyonun toplum içinden rastgele olarak değil, hastaneye başvuran zaten belli bir patolojiye sahip hastalar arasından seçilmesine bağlı olabileceği kanısına varıldı.

Bu çalışmada elde edilen bulgulara göre, EP varlığı obezite, DM veya HT varlığı ile daha sık birliktelik göstermektedir. Reproduktif yaştaki kadınlarda EP'lerin obezite, DM, HT sıklığı ile ilişkisi randomize prospektif çalışmalarla araştırılıp desteklenmelidir.

## Kaynaklar

- Peterson WF, Novak ER. Endometrial polyps. *Obstet Gynecol* 1956;8(1):40-9.
- Caspi B, Appelman Z, Goldchmit R, Ashkenazi M, Haruvy Y, Hagay Z. The bright edge of the endometrial polyp. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15(4):327-30.
- ME S, MT M, RJ K. Benign diseases of the endometrium Kurman RJ (Ed), Blaustein's pathology of the female genital tract. In:(Ed) KR, editor. Blaustein's pathology of the female genital tract. New York: Springer-Verlag; 2002;421-26.
- Clevenger-Hoefl M, Syrop CH, Stovall DW, Van Voorhis BJ. Sonohysterography in premenopausal women with and without abnormal bleeding. *Obstet Gynecol* 1999;94(4):516-20.
- Serhat E, Cogendez E, Selcuk S, Asoglu MR, Arioglu PF, Eren S. Is there a relationship between endometrial polyps and obesity, diabetes mellitus, hypertension? *Arch Gynecol Obstet* 2014;290(5):937-41.
- Bueloni-Dias FN, Spadoto-Dias D, Nahas Neto J, Nahas EA. [Predictive factors for occurrence of endometrial polyps in postmenopausal women.]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2014;36(11):489-96.
- Topcu HO, Erkaya S, Guzel AI, Kokanali MK, Sarikaya E, Muftuoglu KH et al. Risk factors for endometrial hyperplasia concomitant endometrial polyps in pre- and post-menopausal women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(13):5423-25.
- Miranda SM, Gomes MT, Silva ID, Giraio MJ. [Endometrial polyps: clinical and epidemiological aspects and analysis of polymorphisms]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2010;32(7):327-33.
- Dreisler E, Sorensen SS, Lose G. Endometrial polyps and associated factors in Danish women aged 36-74 years. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(2):147 e1-6.
- Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979;28(12):1039-57.
- The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157(21):2413-46.
- Mittal K, Schwartz L, Goswami S, Demopoulos R. Estrogen and progesterone receptor expression in endometrial polyps. *Int J Gynecol Pathol* 1996;15(4):345-48.
- Sant'Ana de Almeida EC, Nogueira AA, Candido dos Reis FJ, Zambelli Ramalho LN, Zucoloto S. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women. *Maturitas* 2004;49(3):229-33.
- Rutanen EM. Insulin-like growth factors in endometrial function. *Gynecol Endocrinol* 1998;12(6):399-406.
- Rutanen EM, Stenman S, Blum W, Karkkainen T, Lehtovirta P, Stenman UH. Relationship between carbohydrate metabolism and serum insulin-like growth factor system in postmenopausal women: comparison of endometrial cancer patients with healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(1):199-204.
- Colao A, Di Somma C, Cascella T, Pivonello R, Vitale G, Grasso LF et al. Relationships between serum IGF1 levels, blood pressure, and glucose tolerance: an observational, exploratory study in 404 subjects. *Eur J Endocrinol* 2008;159(4):389-97.
- Ayabe T, Tsutsumi O, Sakai H, Yoshikawa H, Yano T, Kurimoto F et al. Increased circulating levels of insulin-like growth factor-I and decreased circulating levels of insulin-like growth factor binding protein-1 in postmenopausal women with endometrial cancer. *Endocr J* 1997;44(3):419-24.
- Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida PG, Galazios GC, Tsikouras PN, Liberis VA. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21(2):180-83.
- Onat A, Cakir H, Karadeniz Y, Donmez I, Karagoz A, Yuksel et al. [Turkish Adult Risk Factor survey 2013: rapid rise in the prevalence of diabetes]. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2014;42(6):511-16.
- Arici M, Birdane A, Guler K, Yildiz BO, Altun B, Erturk S et al. Turkish Hypertension Consensus Report. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2015;43(4):402-09.