

# Premenopozal ve Postmenopozal Obez Kadınlarda Seks Hormonları, SHBG Düzeyi ve İnsülin Direnci Arasında İlişki

## Correlation Between Sex Hormones, SHBG Levels, and Insulin Resistance in Premenopausal and Postmenopausal Obese Women

Tülay KARABAYRAKTAR,<sup>1</sup> Şule TEMİZKAN,<sup>2</sup> Buket TEKİN,<sup>1</sup> Sakin TEKİN,<sup>2</sup>  
Mehmet MENKE,<sup>3</sup> Asuman KAPTANAĞASI,<sup>3</sup> Mehmet SARGIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, İstanbul

<sup>2</sup>Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji, Obezite ve İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

<sup>3</sup>Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, İstanbul

### Özet

**Amaç:** Seks hormonları vücuttaki yağ dağılımının düzenlenmesi ile yakından ilişkilidir. Seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG), seks steroidlerinin primer plazma transport proteini- dir ve seks hormonlarının biyolojik aktivitelerini düzenlemekle sorumludur. Önceki çalışmalar SHBG'nin insülin direnci için bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür. Bu yazıda, obez premenopozal ve postmenopozal kadınlarda SHBG kan düzeyleri ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya obezite polikliniğine başvuran ardışık 66 obez kadın alındı. Hastaların demografik özellikleri ve klinik bilgileri sorgulandı. Hastalardan diyabet tanısı olan, glukoz metabolizmasını etkileyen herhangi bir ilaç kullanan, polikistik over sendromu gibi hiperandrojeniminin eşlik edebileceği hastalık, tiroid fonksiyon bozukluğu, renal fonksiyon bozukluğu ve kronik karaciğer parankimal hastalık öyküsü olanlar dışlandı. Hastalar premenopozal (n=31) ve postmenopozal (n=35) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Endo- jen seks hormonları, SHBG ve HOMA-IR değerlendirildi.

**Bulgular:** Pre ve postmenopozal grupta sırasıyla ortalama yaş 37.3±7.6 yıl-56.2±6.5 yıl olarak saptandı. Ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) her iki grupta benzer bulundu (sırasıyla, 38.4±6 kg/m<sup>2</sup> ve 37.8±5.5 kg/m<sup>2</sup>). Postmenopozal kadınlar premenopozal olanlara göre daha düşük SHBG düzeyine sahip olmakla birlikte anlamlı değildi (sırasıyla, 38.6±15.4 nmol/L -44.4±17.1 nmol/L p=0.1). SHBG düzeyi ve HOMA indeksi ile hesaplanan insülin direnci arasında ilişki bulunamadı.

**Sonuç:** Önceki çalışmalarda SHBG insülin direncini göstermede önemli bir belirteç olarak belirtildiyse çalışmamızda hem pre hem postmenopozal kadınlarda HOMA-IR ile SHBG arasında anlamlı ilişki tespit edemedik. SHBG'nin insülin direncini göstermede bir belirteç olup olmayacağını gösterecek daha fazla hasta katılımıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar sözcükler:** Postmenopozal; seks hormonları; SHBG.

### Summary

**Background:** Sex hormones are closely related to regulation of adiposity. Sex hormone-binding globulin (SHBG) is the primary plasma transport protein for sex steroids, and it is responsible for their biologic activities. Previous studies suggested that SHBG is a marker for insulin resistance. In this study, we aimed to determine the relationship between SHBG and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) in pre- and postmenopausal obese women.

**Methods:** Sixty-six obese women who were attending an obesity outpatient clinic were enrolled. Patients who were diagnosed with diabetes mellitus (DM) or polycystic ovary syndrome (PCOS), having a history of chronic liver disease, having thyroid or renal dysfunction, or taking any medication known to interfere with glucose and insulin secretion were excluded. Subjects were divided into 2 groups: premenopausal (n=31) and postmenopausal (n=35). All patients completed a questionnaire which included sociodemographic characteristics. Sex hormones, SHBG, and HOMA-IR were measured.

**Results:** In the pre- and postmenopausal groups, mean age was 37.3±7.6 years and 56.2±6.5 years, respectively. Mean body mass index (BMI) was similar in both groups (38.4±6 kg/m<sup>2</sup>, 37.8±5.5 kg/m<sup>2</sup>, respectively). Postmenopausal women had lower SHBG levels than premenopausal (38.6±15.4 nmol/L, -44.4±17.1 nmol/L, respectively, p=0.1). No correlation was found between SHBG concentrations and insulin resistance calculated by HOMA index.

**Conclusion:** Although other studies suggested that SHBG is a marker of insulin resistance, our results do not confirm this association between SHBG and HOMA-IR in obese women. Further studies with more subjects are required to explore this issue.

**Key words:** Postmenopausal; sex hormones; SHBG.

**İletişim:** Dr. Tülay Karabayraktar.  
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Başhekimlik Binası, Diyabet Polikliniği, İstanbul  
**Tel:** 0216 - 441 39 00

**Başvuru tarihi:** 30.12.2013  
**Kabul tarihi:** 21.05.2014  
**Online baskı:** 16.06.2015  
**e-posta:** tulaykby@hotmail.com



## Giriş

Menopoz, kadın hayatında doğal bir süreç olmakla beraber postmenopozal dönemde kardiyovasküler hastalık riski belirgin olarak artmaktadır.<sup>[1-3]</sup> Patofizyolojisi tam bilinmemekle beraber bu dönemde over fonksiyonlarının kaybıyla ortaya çıkan hipoestrogenemik durumun vücut yağ dağılımını androjenik tipte değiştirmesi ve artırması sorumlu olarak görülmektedir. Sonuç olarak dislipidemi, enflamasyon, insülin direnci ve hipertansiyon gibi aslında metabolik sendromun birer komponenti olan, kardiyovasküler riski artırıcı faktörler tabloya eklenmektedir.<sup>[4-6]</sup> Değişik etnik gruplarda yapılan çalışmalarda postmenopozal dönemde metabolik sendrom görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir.<sup>[7-10]</sup>

Postmenopozal dönemde yapılan endojen seks hormonları ile, insülin rezistansı ve yeni tanı diyabet görülme sıklığını değerlendiren çalışmalara göre, artmış biyoavailable testosteron (bT), estrogen (E2) ve dehidroepiandrostenedione (DHEA) düzeyleri ile insülin direnci arasında ve artmış bT ve E2 düzeyleri ile yeni tanı diyabet tespiti arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır.<sup>[11,12]</sup>

Seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), estradiol ve testosteron için ana taşıyıcı proteindir ve seks hormonlarının biyolojik aktivitelerini düzenlemekle sorumludur. Seks hormon bağlayıcı globulinin iyi bir insülin direnç göstergesi olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır.<sup>[13-15]</sup> İnsülin seviyeleri ile SHBG arasında negatif bir ilişki olduğu bilinmektedir. Artmış insülin, seks steroidleri üzerine bir etki yapmaksızın karaciğerde SHBG sentezini baskılamaktadır. Sonuç olarak SHBG'nin hiperinsülinemi ilişkili kardiyovasküler riski belirlemede bir gösterge olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir.<sup>[16]</sup> Kanda SHBG düzeyinin düşük bulunması insülin direncini kanıtlayan basit ve etkin bir yöntem olarak kabul edilmektedir.

Postmenopozal kadınlarda ortaya çıkan hormonal değişiklikler ile artmış insülin direnci arasındaki ilişki ilgi çeken tartışmalı bir konudur. Biz de bu çalışma ile obez premenopozal ve postmenopozal kadınlarda SHBG kan düzeyleri ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

## Hastalar ve Yöntem

Çalışmaya hastanemiz obezite polikliniğine 1 Aralık 2012-30 Ocak 2013 tarihleri arasında başvuran ardışık 66 kadın alındı. Diyabet tanısı olan, glukoz metabolizmasını etkileyen herhangi bir ilaç kullanan, polikistik

over sendromu gibi hiperandrojeniminin eşlik edebileceği hastalık, tiroid ve renal fonksiyon bozukluğu ve kronik karaciğer parankimal hastalık öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar premenopozal (n=31) ve postmenopozal (n=35) olarak iki gruba ayrıldı. En az bir yıl süreyle adet görmeyen ve folikül stimulan hormon (FSH) >20 mIU/ml olan hastalar postmenopozal olarak kabul edildi. Hastaların yaş, kilo ve boy gibi demografik özellikleri ek hastalıkları, kullanmakta oldukları ilaçları kaydedildi. Çalışma başlangıcında tüm hastalardan gönüllü olur formu alındı.

## Laboratuvar

Hastalardan sabah 08:00'de yaklaşık 10 saatlik açlık sonrası; glukoz, insülin, HbA1c, LH, FSH, estradiol, testosteron, DHEAS ve SHBG çalışılması için kan alındı.

## İnsülin Direnci

HOMA indeksi=(açlık insülin (uU/ml) x açlık glukoz (mg/dl)) / 405 formülü kullanılarak hesaplandı. HOMA değerinin 2.5'in üzerinde olmasını insülin direnci olarak kabul edildi.<sup>[17]</sup>

## Serbest Androjen İndeksi (SAİ)

Serbest androjen indeksi=(testosteron [nmol/L]/SHBG [nmol/L])x100 formülü kullanılarak hesaplandı.<sup>[18]</sup>

Hastanemiz biyokimya laboratuvarında SHBG, FSH, LH, estradiol, insülin; Abbott Architect i4000 SR cihazında kemilüminesan mikropartikül immünoassay (CMIA) yöntemi ile, DHEAS; Siemens Immulite 2000 XPi cihazında solid faz, kompetitif, kemilüminesan enzim immünoassay yöntemi ile, HbA1c; Trinity Biotech Premier Hb9210 cihazında HPLC (boronat afinitesi) ile, Glukoz; Beckman-Coulter AU 2700 Plus cihazında enzimatik UV metodu (heksokinaz yöntemi) ile çalışıldı.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi "SPSS for Windows 17.0 paket programı" kullanılarak yapıldı. İstatistiksel verilerin analizi için Pearson korelasyon analizi, ki-kare ve independent t testi uygulandı. Değerler ortalama±standart sapma olarak verildi. Çalışmada elde edilen veriler yüzdellik değerler ve ortalamalar şeklinde verildi. Uygulanan istatistiksel testlerden elde edilen sonuçlarda, %95 güvenlik aralığı ile p değerinin 0.05'in altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya katılan hastalar premenapozal (n=31) ve postmenapozal (n=35) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Premenapozal grupta ortalama yaş  $37.3 \pm 7.6$  yıl postmenapozal grupta  $56.2 \pm 6.5$  yıl olarak tespit edildi. Ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) her iki grupta benzer bulundu (sırasıyla  $38.4 \pm 6$   $\text{kg}/\text{m}^2$  ve  $37.8 \pm 5.5$   $\text{kg}/\text{m}^2$ ) (Tablo 1). Postmenapozal kadınlarda premenapozal kadınlara göre daha düşük SHBG düzeyleri tespit edilmesine rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla,  $38.6 \pm 15.4$ – $44.4 \pm 17.1$   $\text{nmol}/\text{L}$ ,  $p=0.1$ ). Testosteron düzeyleri ve serbest androjen indeksi postmenapozal kadınlarda daha yüksek olma eğilimindeyken gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı (Tablo 1). E2/testosteron oranı ve DHEAS postmenapozal grupta anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.0031$ ) (Tablo 1). Hastaların ek hastalık açısından klinik bilgileri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Postmenapozal kadınlarda insülin direnci sıklığı (HOMA-IR  $> 2.5$ ) premenapozal kadınlardan farklı değildi ( $p=0.52$ ). Pre ve postmenapozal kadınlarda SHBG ile HOMA-IR arasında korelasyon bulunmadı (sırasıyla,  $p=0.90$  ve  $p=0.40$ ). Pre ve postmenapozal kadınlarda E2/Testosteron oranı ile HOMA-IR arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmedi (sırasıyla  $p=0.21$ ,  $p=0.97$ ). Premenapozal kadınlarda serbest androjen indeksi ile açlık insülini arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon ( $p=0.04$ ) (Tablo 3) tespit edilirken postmenapo-

zal kadınlarda anlamlı korelasyon tespit edilmedi.

## Tartışma

Postmenapozal kadınlarda östrojen düzeylerinin düşmesi ve rölatif olarak serbest testosteron düzeylerinin artmasıyla karıncı yağ dokusunun artabileceği ve postmenapozal dönemde insülin direncinde artışa neden olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>[4,5]</sup> Visseral yağ dokusunun leptin, TNF alfa, IL-6, resistin ve adiponektin gibi bir takım sitokinlerin salınımına neden olarak aktif bir endokrin organ olarak görev yaptığı ve insülin direncini artırdığı bilinmektedir.<sup>[19,20]</sup>

Seks hormon bağlayıcı globulin, kanda seks hormonlarının taşınmasından ve testosteron ve E2’nin biyoaktivitesinden büyük oranda sorumlu bir proteindir. Yeni çalışmalarda, SHBG için, insülin direncini ve gelecekte diyabet gelişme riskini belirlemede çok önemli bir belirteç olabileceği yönünde bulgular elde edilmesi bu proteinin sadece taşıyıcı bir protein olmaktan öte önemli bir metabolik gösterge olabileceği yönünde şüpheler doğurmuştur.<sup>[11,12]</sup> Çalışmamızda bu noktadan yola çıkarak özellikle postmenapozal kadınlarda, SHBG ile insülin direncinin bir göstergesi olarak kabul edilen HOMA-IR arasında bir ilişki olup olmadığını

**Tablo 1.** Hasta özelliklerinin karşılaştırılması

	Premenapozal (n=31)	Postmenapozal (n=35)	p
	Ort.±SS	Ort.±SS	
Yaş (yıl)	37.3±7.6	56.2±6.5	0.00
Boy (cm)	160.7±5.8	157±6.6	0.03
Kilo (kg)	99.3±16.6	93.7±15.1	0.10
Vücut kitle indeksi ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	38.4±6	37.8±5.5	0.60
Seks hormon bağlayıcı globulin (nmol/L)	44.4±17.1	38.6±15.4	0.10
Folikül stimulan hormon (mIU/ml)	6.3±3.2	42.9±17.8	0.00
LH (mIU/ml)	4.3±2.7	20.7±8.02	0.00
E (pg/ml)	42.9±17.7	16.8±9.8	0.00
Testosteron (ng/dl)	42.7±22.6	46.4±25.7	0.50
DHEAS (ug/dl)	152.2±64.1	107.3±55.4	0.003
E2/testosteron	1.4±1.3	0.5±0.4	0.001
Serbest androjen indeksi	3.7±2.4	4.9±3.4	0.13
AKŞ (mg/dl)	99.1±12.7	98.3±11.08	0.70
Hba1c	5.6±0.4	5.7±0.2	0.10
İnsülin (uU/ml)	13.5±6.1	14.01±7.2	0.60
HOMA-IR	3.3±1.7	3.5±2.1	0.60

AKŞ: Açlık kan şekeri; Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma.

**Tablo 2.** Hastaların klinik özellikleri

	Premenopozal (n=31)		Postmenopozal (n=35)	
	%		%	
Kalp hastalığı				
Var	6.5		2.9	
Yok	93.5		97.1	
Hipertansiyon				
Var	9.7		54.3	
Yok	90.3		45.7	
Hiperlipidemi				
Var	0		8.6	
Yok	100		91.4	
Sigara				
İçiyor	25.8		11.4	
İçmiyor	67.7		65.7	
Bırakmış	6.5		22.9	

göstermeyi amaçladık. Sonuç olarak, postmenopozal kadınlarda HOMA-IR ile SHBG arasında istatistiksel anlamlı ilişki olmadığını bulduk. Literatüre baktığımızda ise sonuçların oldukça çelişkili olduğunu görmekteyiz. Akin ve ark.nın yaptığı çalışmada postmenopozal kadınlarda SHBG ile HOMA-IR arasında negatif bir korelasyon tespit edilirken Hong ve ark.nın yaptığı çalışmada yaş ve VKİ ayarlaması sonrası yalnızca perimenopozal kadınlarda SHBG ile HOMA-IR arasında negatif bir korelasyon olduğu bulunmuş, Matsui ve ark.nın yaptığı çalışmada ise hem pre hem postmenopozal kadınlarda SHBG ile HOMA-IR arasında negatif

korelasyon olduğu görülmüştür.<sup>[21-23]</sup> Ayrıca Matsui ve ark.nın yaptığı çalışmada postmenopozal kadınlarda 12 aylık hormon replasman tedavisi ile HOMA-IR nin anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir.<sup>[23]</sup>

Seks hormon bağlayıcı globulinin erkeklerde yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir ancak kadınlardaki sonuçlar daha karmaşıktır.<sup>[24]</sup> Maggio ve ark.nın yaptığı bir çalışmada SHBG'nin yaşla birlikte bir 'U' şekli gösterdiği, 20-60 yaşları arasında kan düzeylerinin düştüğü ve sonrasında progressif olarak arttığı gösterilmiştir buna karşılık Davison ve ark.nın yaptığı çalışmada yaş

**Tablo 3.** Pre ve postmenopozal kadınlarda AKŞ, A.İnsülin, Hba1c, HOMA-IR, VKİ ile SHBG, serbest androjen indeksi, E2/Testosteron ve DHEAS arasında korelasyon analizi

	SHBG				S. Androjen İndeksi				E2/Testosteron				DHEAS			
	Pre		Post		Pre		Post		Pre		Post		Pre		Post	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
AKŞ	-0.03	0.80	0.01	0.94	-0.10	0.56	-0.19	0.20	0.12	0.51	-0.03	0.85	-0.11	0.52	-0.19	0.25
A. İnsülin	0.01	0.90	-0.18	0.40	0.36	0.04	0.11	0.52	-0.31	0.08	0.32	0.85	0.18	0.32	-0.05	0.77
Hba1c	-0.02	0.10	0.15	0.38	-0.04	0.82	-0.30	0.07	0.04	0.83	0.13	0.39	-0.05	0.77	-0.27	0.11
HOMA-IR	0.02	0.90	-0.14	0.40	0.27	0.13	0.06	0.70	-0.23	0.21	0.00	0.97	0.13	0.48	-0.08	0.64
VKİ	-0.09	0.50	0.05	0.74	0.01	0.94	0.11	0.70	-0.50	0.78	-0.12	0.47	-0.34	0.06	-0.10	0.56

AKŞ: Açlık kan şekeri; VKİ: Vücut kitle indeksi; SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin.

ilerledikçe SHBG hafif olarak arttığını göstermiştir.<sup>[25,26]</sup> Diğer daha küçük çaplı çalışmalarda ise SHBG düzeylerinde yaşla birlikte bir değişiklik bulunamamıştır.<sup>[27,28]</sup> Biz çalışmamızda pre ve postmenopozal kadınlarda SHBG düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark tespit edemedik.

Kadınlarda androjenlerin artışının, polikistik over sendromunda olduğu gibi, insülinin kas ve yağ dokusundaki etkisini azalttığı ve insülin direncini artırdığı bilinmektedir. Postmenopozal kadınlarda yüksek androjen seviyelerinin insülin direncinden sorumlu olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Crandall ve ark. yaptıkları çalışmada 45-64 yaş arası postmenopozal kadınlarda testosteron düzeyleri ile SHBG ile pozitif korelasyon bulmuştur.<sup>[29]</sup> Biz yaptığımız çalışmada postmenopozal kadınlarda daha yüksek testosteron düzeyi tespit etmemize rağmen her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit etmedik. Hem pre hem postmenopozal kadınlarda testosteron düzeyleri ile SHBG arasında anlamlı ilişki bulamadık.

Östrojen durumuna göre testosteronun insülin direncini değiştirebileceği fikrinden yola çıkarak E2/testosteron oranının SHBG ve HOMA-IR ile ilişkisini değerlendirdik. Daha önce Amato ve ark.nın yaptığı bir çalışmada düşük E2/Testosteron oranının aterosklerotik lipiid profiliyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir.<sup>[30]</sup> Her iki grupta da bu oranın HOMA-IR ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik.

Polikistik over sendromu olan hastalarda serbest androjen indeksi ile HOMA-IR arasında pozitif korelasyon olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>[31]</sup> Çalışmamızda premenopozal kadınlarda SAI ile açlık insülini arasında pozitif korelasyon saptamamıza rağmen HOMA-IR ile arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edemedik.

Androjenler içerisinde DHEAS daha çok adrenallerde sentez edilen ve yaşlanmayla birlikte kan düzeyleri düşen steroid hormondur. Perimenopozal dönemde kan düzeylerinde geçici bir artış görülür. Literatürde DHEA ve insülin direnci konusundaki çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Saruç ve Barrett-Connor yaptığı çalışmalarda endojen DHEA santral yağ birikimi ve insülin direnci ile ilişkili bulunurken Livingstone ve ark.nın yaptığı çalışmada bu ilişki gösterilememiştir.<sup>[32-34]</sup> Kalyani ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada ise postmenopozal dönemde kan DHEAS düzeyleri ile yeni diyabet ortaya çıkışı arasında ilişki tespit edilmemiştir.<sup>[12]</sup> Bizim çalışmamızda da pre ve postmenopozal dönem arasında DHEAS düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark olmakla

beraber, bu hormonun HOMA -IR ile arasında anlamlı ilişki tespit edemedik.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından birisi olgu sayısı azlığıdır. Olgu sayısı yetersiz olduğu için bazı sonuçlar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olabilir. Çalışmamızın ikinci kısıtlılığı insülin direncini belirlemede HOMA-IR formülünü kullanmamızdır. İnsülin direncini göstermede altın standart öglisemik-hiperinsülinemik klemp metodudur. HOMA-IR ancak dolaylı bir belirteç olarak kullanılabilir.

Sonuç olarak, daha önceki çalışmalarda SHBG insülin direncini göstermek için önemli bir belirteç olarak belirtildiğinde biz çalışmamızda hem pre hem postmenopozal kadınlarda HOMA-IR ile SHBG arasında anlamlı ilişki tespit edemedik. E2/testosteron oranı, SAI ve DHEAS dahem pre hem postmenopozal kadınlarda HOMA-IR ile ilişkili olmadığını gösterdik. Seks hormon bağlayıcı globulinin insülin direncini göstermede bir belirteç olup olmayacağını gösterecek daha fazla hasta katılımıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

### Kaynaklar

1. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976;85(4):447-52. [CrossRef](#)
2. Kannel WB. The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women. *J Gend Specif Med* 2002;5(2):27-37.
3. Lejsková M, Alušík S, Valenta Z, Adámková S, Piřha J. Natural postmenopause is associated with an increase in combined cardiovascular risk factors. *Physiol Res* 2012;61(6):587-96.
4. Tchernof A, Calles-Escandon J, Sites CK, Poehlman ET. Menopause, central body fatness, and insulin resistance: effects of hormone-replacement therapy. *Coron Artery Dis* 1998;9(8):503-11. [CrossRef](#)
5. Hoover LW, Boote EJ. Longitudinal assessment of intra-abdominal fat in postmenopausal women. *Ann NY Acad Sci* 2000;904:520-5. [CrossRef](#)
6. Maggio M, Ceda GP, Lauretani F, Bandinelli S, Corsi AM, Giallauria F, et al. SHBG, sex hormones, and inflammatory markers in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(4):1053-9. [CrossRef](#)
7. Jouyandeh Z, Nayebzadeh F, Qorbani M, Asadi M. Metabolic syndrome and menopause. *J Diabetes Metab Disord* 2013;12(1):1. [CrossRef](#)
8. Cho GJ, Lee JH, Park HT, Shin JH, Hong SC, Kim T, et al.



- Postmenopausal status according to years since menopause as an independent risk factor for the metabolic syndrome. *Menopause* 2008;15(3):524–9. [CrossRef](#)
9. Eshtiaghi R, Esteghamati A, Nakhjavani M. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women. *Maturitas* 2010;65(3):262–6. [CrossRef](#)
  10. Ding EL, Song Y, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Liu S. Plasma sex steroid hormones and risk of developing type 2 diabetes in women: a prospective study. *Diabetologia* 2007;50(10):2076–84. [CrossRef](#)
  11. Golden SH, Dobs AS, Vaidya D, Szklo M, Gapstur S, Kopp P, et al. Endogenous sex hormones and glucose tolerance status in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(4):1289–95. [CrossRef](#)
  12. Kalyani RR, Franco M, Dobs AS, Ouyang P, Vaidya D, Bertoni A, et al. The association of endogenous sex hormones, adiposity, and insulin resistance with incident diabetes in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(11):4127–35. [CrossRef](#)
  13. Bonnet F, Balkau B, Malécot JM, Picard P, Lange C, Fumeron F, et al. Sex hormone-binding globulin predicts the incidence of hyperglycemia in women: interactions with adiponectin levels. *Eur J Endocrinol* 2009;161(1):81–5.
  14. Heald AH, Anderson SG, Ivison F, Riste L, Laing I, Cruickshank JK, et al. Low sex hormone binding globulin is a potential marker for the metabolic syndrome in different ethnic groups. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113(9):522–8. [CrossRef](#)
  15. Sutton-Tyrrell K, Wildman RP, Matthews KA, Chae C, Lasley BL, Brockwell S, et al. Sex-hormone-binding globulin and the free androgen index are related to cardiovascular risk factors in multiethnic premenopausal and perimenopausal women enrolled in the Study of Women Across the Nation (SWAN). *Circulation* 2005;111(10):1242–9. [CrossRef](#)
  16. Kalme T, Seppälä M, Qiao Q, Koistinen R, Nissinen A, Harrela M, et al. Sex hormone-binding globulin and insulin-like growth factor-binding protein-1 as indicators of metabolic syndrome, cardiovascular risk, and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1550–6. [CrossRef](#)
  17. 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* 1985;28(7):412–9. [CrossRef](#)
  18. Tchernof A, Toth MJ, Poehlman ET. Sex hormone-binding globulin levels in middle-aged premenopausal women. Associations with visceral obesity and metabolic profile. *Diabetes Care* 1999;22(11):1875–81. [CrossRef](#)
  19. Stepien M, Rosniak-Bak K, Paradowski M, Misztal M, Kujawski K, Banach M, et al. Waist circumference, ghrelin and selected adipose tissue-derived adipokines as predictors of insulin resistance in obese patients: preliminary results. *Med Sci Monit* 2011;17(11):PR13–18. [CrossRef](#)
  20. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006;17(1):4–12.
  21. Akin F, Bastemir M, Alkiş E, Kaptanoglu B. SHBG levels correlate with insulin resistance in postmenopausal women. *Eur J Intern Med* 2009;20(2):162–7. [CrossRef](#)
  22. Hong Y, Chen D, Li Y, Li C, Liu Y, Xie M. Serum sex hormone binding globulin profile and its association with insulin resistance in Chinese peri-menopausal women. *Endokrynol Pol* 2013;64(3):197–201.
  23. Matsui S, Yasui T, Tani A, Kunimi K, Uemura H, Yamamoto S, et al. Associations of estrogen and testosterone with insulin resistance in pre- and postmenopausal women with and without hormone therapy. *Int J Endocrinol Metab* 2013;11(2):65–70. [CrossRef](#)
  24. Liu PY, Beilin J, Meier C, Nguyen TV, Center JR, Leedman PJ, et al. Age-related changes in serum testosterone and sex hormone binding globulin in Australian men: longitudinal analyses of two geographically separate regional cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3599–603. [CrossRef](#)
  25. Maggio M, Lauretani F, Basaria S, Ceda GP, Bandinelli S, Metter EJ, et al. Sex hormone binding globulin levels across the adult lifespan in women—the role of body mass index and fasting insulin. *J Endocrinol Invest* 2008;31(7):597–601. [CrossRef](#)
  26. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(7):3847–53. [CrossRef](#)
  27. Pasquali R, Vicennati V, Bertazzo D, Casimirri F, Pascal G, Tortelli O, et al. Determinants of sex hormone-binding globulin blood concentrations in premenopausal and postmenopausal women with different estrogen status. *Virgilio-Menopause-Health Group. Metabolism* 1997;46(1):5–9. [CrossRef](#)
  28. Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(8):2832–8. [CrossRef](#)
  29. Crandall C, Palla S, Reboussin B, Hu P, Barrett-Connor E, Reuben D, et al. Cross-sectional association between markers of inflammation and serum sex steroid levels in the postmenopausal estrogen/progestin interventions trial. *J Womens Health (Larchmt)* 2006;15(1):14–23. [CrossRef](#)
  30. Amato MC, Verghi M, Nucera M, Galluzzo A, Giordano C. Low estradiol-to-testosterone ratio is associated with oligo-anovulatory cycles and atherogenic lipidic pattern in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(8):579–86. [CrossRef](#)
  31. Markopoulos MC, Valsamakis G, Kouskouni E, Boutsiadis A, Papassotiriou I, Creatsas G, et al. Study of carbohydrate metabolism indices and adipocytokine profile

- and their relationship with androgens in polycystic ovary syndrome after menopause. *Eur J Endocrinol* 2012;168(1):83–90. [CrossRef](#)
32. Saruç M, Yüceyar H, Ayhan S, Türkel N, Tuzcuoglu I, Can M. The association of dehydroepiandrosterone, obesity, waist-hip ratio and insulin resistance with fatty liver in postmenopausal women—a hyperinsulinemic euglycemic insulin clamp study. *Hepatogastroenterology* 2003;50(51):771–4.
33. Barrett-Connor E, Ferrara A. Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, obesity, waist-hip ratio, and noninsulin-dependent diabetes in postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(1):59–64. [CrossRef](#)
34. Livingstone C, Collison M. Sex steroids and insulin resistance. *Clin Sci (Lond)* 2002;102(2):151–66. [CrossRef](#)