

Menopozal Türk Kadınlarında Serum Testosteron Düzeyleri ve Koroner Risk

Prof. Dr. Altan ONAT, Uz. Dr. Hüseyin UYAREL, Dr. Serdar TÜRKMEN, Prof. Dr. Gülay HERGENÇ,
Dr. Bülent UZUNLAR, Dr. İbrahim SARI, Uz. Dr. Mehmet YAZICI, Dr. Günay CAN,
Prof. Dr. Vedat SANŞOY

Türk Kardiyoloji Derneği, S. Ersek Kalp-Damar Cerrahisi Merkezi, Gaziantep Ü. Tıp Fakültesi, Yıldız Teknik Üniversitesi,
İ. Baysal Ü. Düzce Tıp Fakültesi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul

Özet

TEKHARF Çalışmasının Marmara ve İç Anadolu bölgelerinde oturan eski ve yeni kohortundan 234 postmenopozal kadında, başka muayene ve tahliller arasında, serum testosteron düzeyi belirlendi. Çalışma amacı, halkımızda testosteron'un kardiyovasküler risk faktörleri, metabolik sendrom (MS) ve koroner kalp hastalığı (KKH) ile ilişkisini incelemektir. MS tanısı ATP-III kriterlerine, KKH tanısı anamnezde angina varlığı ve 12-derivasyonlu istirahat EKG'sinin Minnesota kodlamasına dayanılarak kondu. Örneklemin %56'sında MS, %23'ünde KKH mevcuttu. Serumda testosteron immunokemilüminesan yöntemle (Elecsys) ölçüldü; değerler normal dağılım sergilemediğinden analizler log-transformasyonla yapıldı.

Yaş ortalaması 61.5 ± 8.4 olan 234 kadında ortalama değer 0.28, dördtebirler aralığı 0.05-0.6 nmol/L bulundu. Konsantrasyonların yaşla anlamlı ilişkisi yoktu. Kadında test edilen 27 risk parametresinden testosteron en yüksek korelasyonları fibrinojen ($r = 0.26$), beden kitle indeksi ($r = 0.26$) ve bel çevresi ($r = 0.20$) ile, ayrıca, kompleman C3 ($r = 0.15$) ve (ters olarak) apo A-I ($r = -0.21$) ile anlamlı korelasyonlar sergiledi. MS tanısı ($r = 0.18$) ve bireyin risk skoru ($r = 0.13$) ile de anlamlı korelasyon kaydedildi. Yedi değişkeni içeren lineer regresyonda testosteron ile yalnız log açlık insülini arasında anlamlı ilişki kaydedildi: insülinin ikiye katlanması testosteron düzeyinin 1.3 nmol/L yükselmesine eşlik ediyordu. Lojistik regresyon analiziyle KKH olasılığı için testosteron araştırıldığında, yaştan bağımsız bir faktör olarak görünmedi (odds oranı 1.17 ile anlamlı çıkmadı, $p < 0.2$).

Testosteron'un bu çalışmada, insülin düzeyi ve abdominal obeziteyle yakın ilişki içinde olduğu, kanda fibrinojen, kompleman C3 gibi akut faz proteinleri ve apo A-I ile anlamlı korelasyon gösterdiği doğrulandı. Menopozal kadınlarda metabolik sendromda testosteron düzeyinde anlamlı ölçüde yükseklik eşlik ettiği anlaşıldı. Koroner kalp hastalığı olasılığının ne ölçüde etkilendiği konusunun, ileride daha geniş örneklemeler üzerinde araştırılması yararlı olur. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 137-144)

Anahtar kelimeler: Epidemiyoloji, koroner kalp hastalığı riski, metabolik sendrom, menopoz, testosteron, Türk kadınları

Summary

Serum Total Testosterone Levels and Coronary Disease Risk in Postmenopausal Turkish Women

The aim of the study was to investigate cross-sectionally the value of serum testosterone levels as a cardiovascular risk factor in a population sample of postmenopausal women recruited from the cohort of the Turkish Adult Risk Factor Study, surveyed in 2003. Metabolic syndrome (MS) was diagnosed based on criteria of the ATP-III, and coronary heart disease (CHD) on the presence of angina and Minnesota coding of the resting ECGs. MS was observed in 57%, CHD in 23% of the study sample. Testosterone concentrations were measured by the immunochemiluminescent method (Elecsys), and values were log-transformed due to the skewed distribution.

In 234 women (mean age 61.5 ± 8.4 years), the median total testosterone value was 0.28 and the interquartile range 0.05 to 0.6 nmol/L, without being significantly correlated to age. Among 27 risk parameters tested, the hormone exhibited highest univariate correlations with fibrinogen ($r=0.26$), body mass index ($r=0.26$) and waist circumference ($r=0.20$), furthermore with complement C3 ($r=0.15$) and (inversely) with apo A-I ($r=-0.21$). Diagnosis of MS ($r=0.18$) and individual global risk score ($r=0.13$) showed also significant correlations with testosterone. In a linear regression analysis for determinants comprising 7 variables, significant independent association was recorded with log fasting insulin alone: a doubling of insulin was associated with a rise of 1.3 nmol/L in total testosterone. Logistic regression failed to reveal the latter to be significantly associated with prevalent CHD, independent of age.

It was confirmed that testosterone was closely associated with insulin levels and abdominal obesity as well as with acute phase proteins such as fibrinogen, complement C3, and with apo A-I. Testosterone levels are furthermore correlated in postmenopausal women with MS. Its association with CHD needs to be explored in future on women with a larger sample size. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 137-144)

Anahtar kelimeler: Epidemiology, coronary disease risk, metabolic syndrome, menopausal women, testosterone

Koroner kalp hastalığı (KKH) riskinin erkeklerde kadınlara göre her yaşta daha yüksek olduğu, yaş ilerledikçe aradaki farkın daraldığı ama tümüyle kapanmadığı bilinir. Otuz Avrupa ülkesinde 45-74 yaşındaki kadınlarda KKH mortalitesi yılda binde 0.4-3.4 arasında değişip ortanca olarak binde 1.4 dolayında ⁽¹⁾ iken, aynı yaşta kadınlarımızda koroner mortalite yılda binde 4 ⁽²⁾ ile beklenenden 2-3 kat fazla gibi görünmektedir. Bu yaş kesimindeki kadınlarda 8000 kişiyılı süren takibimizin istatistik gücünün henüz az olması nedeniyle hata payı bulunsa da, ilgili gözlem Türk kadınında koroner mortalitenin yüksek olduğuna bir işaret sayılır. Koroner ölüm oranı bakımından kadını erkekle kıyaslamada anılan yaş kesimindeki Avrupalı popülasyonlarda bu oran 0.34 ± 0.04 olup 0.26 ile 0.40 arasında değişmekte ⁽¹⁾ iken, Türk kadınları Türk erkeklerinin tam yarısı kadar KKH ölümüne maruz kalmaktadır ⁽²⁾. Bu da kadınlarımızın erkeğe göre daha fazla koroner ölüme sürüklendiği yönünde bir bilgi sağlamaktadır.

TEKHARF çalışması Türk kadınında risk profilinin erkeğe göre daha sakıncalı olduğunu göstermiştir. Çeşitli tarama verilerimize göre, kadında sistolik/diyastolik kan basıncı erkeğe kıyasla sürekli daha yüksek seyretmektedir ⁽³⁾. Bu farkın köken aldığı temel etken olan vücut kitle indeksi de daha yüksektir.

Santral obezite açısından durum daha kötü sayılabilir: bel çevresi erkekten ortalama sadece 3 cm daha dardır. Kanda lipid ve lipoproteinlerin kadınlarda, estrogenler gereği erkeklere göre daha az riskle ilişkili olması beklenir. Gerçekten HDL-kolesterol ile trigliseridler erkeğe göre elverişli düzey sergilese de, total kolesterol ile LDL-kolesterol ve apolipoprotein B düzeyleri kadınlarda daha yüksek bulunmaktadır. Diyabet prevalansı bakımından da kadınlar erkeklerden daha "şanssız"dırlar. Halkımızda KKH ile yakın ilişkisini gösterdiğimiz "duyarlı" C-reaktif protein yönünden, erkeklere kıyasla kadınlar 50 yaşından itibaren yaklaşık 0.6 mg/L daha yüksek düzeylere sahiptir. Nihayet, halkımızda KKH'nın başsorumlusu olarak nitelenecek *metabolik sendrom* kadınlarımızda daha sık görülür; oysa A.B.D.'de bu hususta cinsiyet farkına rastlanmamıştır ⁽⁴⁾.

Menopozal Türk kadınlarında kaydedilen göreceli yüksek koroner risk ve bununla birlikte giden yüksek risk profilinin altında hormonal düzensizlik, özellikle kanda testosteron seviyesinde bir fazlalık yatıp yatmadığı ilgi çekici bir sorudur. Abdominal obeziteye sahip menopozal kadınlarda, düşük seks-hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) eşliğinde, kanda serbest testosteronun yüksekliği gösterilmiştir ^(5,6).

Bu çerçevede, TEKHARF 2003 yılı kohortunun menopozal kadınlarında (234 katılımcıda) belirlenmiş olan serum testosteron düzeylerinin KKH risk faktörleri, metabolik sendrom (MS) ve KKH ile ilişkilerinin araştırılması bu yazının amacını oluşturmaktadır.

POPÜLASYON ve YÖNTEM

Çalışmanın örnekleme

Kanda testosteron düzeyinin yalnız menopozal kadınlarda belirlenmesi istendi, Bu kriteri TEKHARF 2003 kohortunda dolduran 350 kadından yaklaşık 2/3'si, özellikle zayıf ve 80 yaşın üzerinde olanlar dışlanarak testosteron tayini için rastgele seçildi. Metabolik sendrom (MS) ve KKH'lı fertler -beklenildiği gibi- bu örnekleme kadınlardan genelinden daha büyük oranda temsil ediliyorlardı. MS kadınların %56'sında mevcutken, örneklemin %23'üne KKH tanısı konmuştu.

Örneklemin risk değişkenleriyle ilgili temel nitelikleri Tablo 1'de özetlendi. Bel çevresi, kan basıncı, LDL-kolesterol, apo B, kompleman C3 ve CRP ortalamaları kadınların geneline (7) göre daha yüksekti.

Ölçümler ve tanımlar

Kan katılımcıların %81'inde 10 saat açlık sonrası sabah alındı. Venöz kandan serum santrifüjle ayrıldı-

tan sonra buz kalıpları içinde süratle İstanbul'a kargoya nakledildi. Serumda testosteron konsantrasyonları immunokemilüminesan yöntemle, Roche kitleri kullanılarak Roche Elecsys immunoassay otoanalizöründe ölçüldü. Değerler şu katsayı kullanılarak molar baza dönüştürüldü: 3,467 ng/ml = 1 nmol/L.

Serumda HDL-kolesterol çöktürmesiz direkt yöntem ile, total kolesterol, trigliserid, glukoz ve GGT konsantrasyonları enzimatik olarak ve Hitachi otoanalizatörüyle ölçüldü. Trigliserid tayini yalnız postabsorptif dönemde muayeneye gelen kişilerde yapıldı. Trigliserid değerleri 400 mg/dl'nin altında olan kişilerde LDL-K Friedewald yöntemi (8) ile hesaplandı. Lp(a) ile AI ve B apolipoproteinleri (apo) Behring kitleri ve Behring nefelometresi ile ölçüldü. Serumda CRP, N Latex "monoreagent" kitiyle (Behring) ve insülin kemilüminesan yöntem ve Roche Elecsys immunoassay otoanalizöründe ölçüldü.

Kan basıncı hasta beş dakika dinlendikten sonra oturma pozisyonunda sağ koldan en az 3 dakika ara ile Erka sfigmomanometresi ile 2 kez ölçüldü ve ortalaması alındı. Bel çevresi ve kalça genişliği sadece iç çamaşırı ile ayakta ölçüldü. BKİ vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesi ile (kg/m²) hesaplandı. Kardiyovasküler sistem fizik muayene ve istirahat EKG'ı ile değerlendirildi.

KKH tanısı anamnez, kardiyovasküler muayene ve dinlenme sırasında yapılan 12-derivasyonlu EKG kaydının Minnesota kodlamasına (9) dayanarak kondu ve daha önce ayrıntılı biçimde açıklanmıştı (10).

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun (n= 234) temel nitelikleri

	n	Ort.	SD		n	Ort.	SD
Yaş (yıl)		61.5	8.4	Ürik asid (mg/dl)	167	4.91	1.64
Beden kitle indeksi (kg/m ²)		30.9	5.5	Gamma GT (U/L)	169	30.2	30.6
Bel çevresi (cm)		95.4	12.1	Apolipoprotein AI (mg/dl)	81	160.5	29.7
Sistolik kan basıncı (mmHg)		139.4	20.7	Apolipoprotein B (mg/dl)	159	122.8	49.8
Diyastolik kan basıncı (mmHg)		83.8	9.8	Kompleman C3 (g/L)	159	1.67	0.22
Total kolesterol (mg/dl)		212	40.7	Fibrinojen (g/L)	149	3.54	0.93
HDL-kolesterol (mg/dl)		49.7	14.5	C-reaktif protein* (mg/L)	202	2.97	3.04
LDL-kolesterol (mg/dl)		131	34	Sigara içen yüzdesi		6.9	
Trigliseridler (mg/dl)		159	83	Sigara terketmiş %		2.1	
Glukoz (mg/dl)		109.5	54.5	Alkol kullanımı %		1.7	
İnsülin (mIU/L)*	166	8.31	1.73	Risk skoru (puan)		23.7	5.1
Fosfolipid (mg/dl)	103	217	40	Lipoprotein(a) (mg/dl)*	61	12.1	3.1
Fizik aktivite derecesi		2	0.7	Metabolik sendrom %		56.7	

*log-transformasyonlu değerler bildirilmeyen n sayısı 234'tir

Çalışma örnekleminde KKH tanısı 53 kişide, MS tanısı 132 kişide konmuştu.

Metabolik sendrom NCEP ATPIII kriterlerine (11) uyularak belirlendi. Diyabet ve bozulmuş açlık glukozu tanımları Amerikan Diyabet Derneği kriterlerine (12) uyularak yapıldı. Her kadının global koroner riski TEKHARF risk puanlamasına (13) göre değerlendirildi. Alınan bireysel puan ile testosteron düzeyinin ilişkisini değerlendirmek amaçlandı.

İstatistiksel değerlendirme

Veriler ortalama \pm standart sapma (SD), sıklıklar yüzde olarak ifade edildi. Testosteron, insülin ve C-reaktif protein (CRP) değerleri normal dağılım sergilemediğinden log-transformasyon uygulandı. Değişkenler arasındaki korelasyon, sürekli değişkenler için Pearson, çoğunlukla Spearman'ın rho korelasyonu ile değerlendirildi ve 2-üçlü anlamlılık testi uygulandı. Testosteronun bağımsız belirleyicileri multipl lineer regresyon analiziyle sağlandı. MS ve KKH olasılığının yaştan bağımsız ilişkisini belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. İstatistikler Windows için SPSS-10 programı kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Testosteron düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Testosteron konsantrasyonları 0.05 ile 19.4 nmol/L arasında değişti. Ortanca değer 0.28 nmol/L, interkartil aralığı 0.05 ila 0.6 nmol/L olarak bulundu. Genelde normalin üst sınırı olarak alınan 1.22 nmol/L üzerindeki değerlere, 15 kadında (%7) rastlandı. Tablo 2'de aritmetik ortalama testosteron düzeyleri yaş gruplarına göre dizilmiştir. Menopozal kadınlarda ortalama düzeyler yaşla anlamlı fark göstermedi.

Serumda testosteron ile diğer değişkenler arasındaki ilişki

Tablo 3'te görüldüğü gibi, Spearman rho korelasyon analizinde kadınlarda testosteron ile 19 risk parametresi arasında anlamlı bir ilişki yokken, 8 değişken arasında anlamlı korelasyon bulundu. Testosteron en yüksek korelasyonları

Tablo 2. Kadınlarda yaş gruplarına göre serum testosteron ortalama değerlerinin dağılımı

	n	(nmol/L)	SD
Yaş grubu	234	0.49	1.23
41-49	11	0.34	0.40
50-59	88	0.58	1.81
60-69	92	0.52	1.11
>70	43	0.88	2.93

Tablo 3. Orta yaşlı ve yaşlı 234 Türk kadınında testosteron ile bazı risk parametreleri arasında Spearman rho korelasyon katsayıları (r) ve anlamlılıkları (p)

	n	r	p<
Fibrinojen (g/L)	n=176	0.263	0.000
Beden kitle indeksi (kg/m ²)		0.260	0.000
Bel çevresi (cm)		0.200	0.006
Metabolik sendrom		0.178	0.006
Risk skoru		0.130	0.046
Apo A-I	n=82	-0.214	0.053
Kompleman C3	n=160	0.152	0.055
Sigara içimi		0.115	0.078
Log açlık insülini	n=167	0.119	0.126

yaş, aile geliri, fizik aktivite, sistolik kan basıncı, glukoz, apo B, apo A-II, total kolesterol, trigliserid, HDL-K, LDL-K, ürik asid, log gama GT, fosfolipid, log C-reaktif protein, fosfolipidler, bozulmuş açlık glukozu, alkol içimi, aile geliri anlamlı ilişki göstermedi

fibrinojen (r=0.26), beden kitle indeksi (r=0.26) ve bel çevresi (r=0.20) ile, ayrıca, kompleman C3 (r=0.15) ve (ters olarak) apo A-I (r=-0.21) ile anlamlı korelasyonlar sergiledi.

Abdominal obeziteye ilişkin 1. eylem düzeyinin (bel çevresi \geq 80 cm) yanısıra, kanda trigliserid düzeyi ve/veya apo B düzeyi ölçülen 139 kadında testosteron konsantrasyonları incelendi (Tablo 4). Trigliserid düzeyi (140 mg/dL) ve apo B düzeyinde (120 mg/dL) belirli sınırlar almak yoluyla, toplam grup 4 altgruba ayrıldı. Apo B değerleri yüksek (>120 mg/dL) gruplarda, testosteron değerleri yükselmeye eğilim gösterdiyse de, bu anlamlılığa yaklaşmadı.

Serum testosteron konsantrasyonlarının belirleyicileri

Tablo 5'te bildirilip açlık insülin ve trigliseridlerin dahil olduğu 7 risk parametresi ile bağımlı değişken testosteron arasındaki ilişki multipl regresyon analizinde incelendiğinde, yalnızca log insülin anlamlı bulundu. Modelin bütünü anlamlı olup testosteron varyansının %11'lik bir oranını açıklıyordu. İnsülin düzeyinde ikiye katlanmanın, testosteron konsantrasyonunda 1.27 nmol/L kadar yükselmeye karşılık geldiği hesaplandı.

Metabolik sendrom ve bireyin risk skoruyla testosteron'un ilişkisi

Kadınlarda MS ile testosteron arasında anlamlı bir ilişkinin varlığı Spearman korelasyon analizinden (Tablo 3) görüldü ($r=0.18$). Ancak, bu

Tablo 4. Abdominal obezitesi bulunan 139 Türk kadınında trigliserid ve apo B yüksekliği ile testosteron düzeyi arasındaki ilişki

	n	Testosteron nmol/L*	
		geom. ort.	SD
Bel >79, Trg <140, apo B <120 mg	41	0.238	0.258
Bel >79, Trg <140, apo B >120 mg	17	0.286	0.311
Bel >79, Trg >140, apo B <120 mg	35	0.249	0.323
Bel >79, Trg >140, apo B >120 mg	46	0.280	0.276
*Log-transformasyonlu değer	139	0.260	0.288

Tablo 5. Kadınlarda serumda testosteronun çokdeğişkenli lineer regresyonda belirleyicileri (n=125)

	beta katsayısı	SE	p
Log insülin	0.515	0.2	0.011
Trigliseridler (mg/dl)	-0.0008	0.001	0.117
Sigara içimi	0.097	0.065	0.143
Bel çevresi (cm)	0.014	0.005	0.192
Kompleman C3 (mg/L)	-0.208	0.211	0.327
Yaş			NS
HDL-kolesterol (mg/dl)			NS

*Modelin bütünü anlamlı olup ($F=2,1$; $p=0,049$) testosteron varyansının %11,2'sini açıklıyordu"

ilişkinin yaştan bağımsız olmadığı lojistik regresyon analizinden (Tablo 6) anlaşılmaktadır.

Bireysel global risk skoru ile testosteron arasında da anlamlı korelasyon ($r=0.13$, $p<0.05$) kaydedildi (Tablo 3).

KKH olasılığı ve serum testosteron

Yaş için ayarlanan bir lojistik regresyonda, testosteron düzeyi (log-transformasyonlu olsun ya da olmasın) prevalan KKH olasılığı bakımından tam anlamlı çıkmadı ($p<0.2$); OR 1.17 bulundu (Tablo 7).

TARTIŞMA

Koroner kalp hastalığına yakalanma eğilimi artmış görünen Türk kadınında, risk profilinin genelde yüksek olduğu TEKHARF çalışmasında (10) gösterilmiştir. Anılan risk profilinin menopozal kadınlarımızda androjen hormonlarla ilişkili olup olmadığının incelendiği bu çalışmada, serum total testosteron düzeyinin santral obezite ve pıhtılaşma göstergeleriyle ve de akut faz proteini kompleman C3 ile apo A-I gibi risk etmenleriyle anlamlı korelasyon gösterdiği, bununla birlikte asıl bağımsız belirleyici ilişkisinin insülinemi ile olduğu saptandı. Hernekadar KKH ile yaştan bağımsız anlamlı ilişkisi bulunmadıysa da, bireyin global risk skoru ve MS ile testosteron düzeyi arasında anlamlı korelasyonlar kaydedildi.

Bu örnekteki genel düzeyler

Daha önce Türk kadınlarında popülasyona dayalı testosteron ölçümleri birimizin (G.H.) Kocaeli yöresinde yaptığı çalışmada (14) belirlenmişti. Büyük çoğunluğu premenopozal ve santral obezitesi bulunmayan 182 kadında ortanca konsantrasyon 1.18 nmol/L bulunmuştu. Bel çevresi ile değil, ama insülin düzeyi ile anlamlı korelasyon gözlemlenmişti. Eldeki örnekte

Tablo 6. Metabolik sendrom olasılığı için kadınlarda testosteronun yaş-ayarlı odds oranı (n=234)

	beta katsayısı	SE	OR	Güven aralığı
Yaş (yıl)	0.031	0.019	1.036	0.999; 1.065
Testosteron (nmol/L)	0.023	0.11	1.023	AD

Modele 133 metabolik sendrom vakası giriyordu

Tablo 7. Prevalan koroner kalp hastalığı olasılığı için kadınlarda serum testosteronun yaş-ayarlı odds oranı (n=234)

	beta katsayısı	SE	OR	Güven aralığı
Yaş (yıl)	0.035	0.019	1.036	0.998; 1.074
Log testosteron	0.339	0.303	1.40	0.775; 2.545
Testosteron (nmol/L)	0.159	0.123	1.17	0.921; 1.492

Modele 53 koroner kalp hastası dahildi

ortanca değer bunun dörtte biri kadar gözlemlendi.

Serumda testosteron ile insülin düzeyleri arasındaki ilişki

Obezitedeki hormon dengesizlikleri ile obezite arasındaki ilişki özellikle santral tipte yağ dağılımı durumunda daha belirgindir. Bu dengesizlikler arasında plazma kortizol düzeyinde artma, büyüme hormonu düzeyinde azalma, testosteron düzeyinde erkekte azalma, kadında artma ve insülin direnci gelişmesi girer. Bu dengesizliklerin altında hipotalamus-pitüiter-sürrenal ekseninde aşırı duyarlılığın primer kusur olarak yatabileceği öne sürülmüştür. Bu konuda etkili olabilecek sigara ve alkol içimi bu örneklemde minimal olduğuna göre, kontrol edilemeyen stres, depresyon ve kaygı durumunun menopozal kadınlarımızda anılan ekseninde aşırı hassasiyet yaratabileceği düşünülebilir.

Yedi risk değişkenini kapsayan lineer regresyon analizinde, yalnızca insülinemi ile bağımsız ilişki sergilediği yolundaki bulgumuz, kadınlarda yüksek androjen seviyelerinin insülin direncine sürüklediğinin gösterilmiş olması (15,16) ile uyum içindedir. Kadınlarda yüksek testosteron

düzeyleri glukoz transportunu ve glikojen sentezini de etkileyerek insülin direncine yol açar. Yalnız insülin direnci genelde total testosteron ile değil, serbest (veya biyoyararlı) testosteron ile ilişkili (15-17) bulunmuştur.

Metabolik sendrom ve KKH ile ilişkileri

Menopozal kadınlardan oluşan örneklemimizde, serum total testosteron konsantrasyonları MS ile ileri derecede anlamlı bulunmuştur. Bunun yaştan bağımsız değil, yaş ile birlikte giden bir ilişki olduğu anlaşılmaktadır. Testosteron ile viseral adipozite, insülin direnci ve MS arasındaki ilişki menopozal kadınlarda daha iyi bilinirken (18), düşük

SHBG, yüksek DHEA-S ve serbest testosteron düzeyleriyle nitelendirilen bir androjen seks hormon profili metabolik sendromlu genç kadınlarda da yeni olarak bildirilmiştir (19). Yaşı denk kontrol grubuna göre 34-54 yaşlarındaki MS'lu 63 kadında, total testosteron konsantrasyonları iki grupta anlamlı fark göstermemiştir.

MS'un vazgeçilmez bir komponenti olmamakla birlikte, birçok kez eşlik eden bir unsur olan kanda (yüksek) fibrinojen konsantrasyonlarıyla testosteron düzeyleri arasında hormon tedavisi görmeyen 140 kadar menopozal kadın arasında ilişki Meilahn ve ark (20) tarafından gözlemlenmemişse de, çalışmamızda böyle bir korelasyon ortaya çıktı.

Serumda SHBG düzeyleri BKİ ile ters ilişkili olup, obeziteye bağlı olarak SHBG'nin düşmesi, androjenlerin daha fazla metabolize edilmesine yol açar. Üstelik, pre-(21) ve postmenopozal kadınlarda adipozite için ayarlamadan sonra, SHBG kadınlarda HDL-K ile doğrusal, insülin ile de ters korelasyon içindedir (22). Total testosteron da kadında santral obeziteyle giderek artar, ama total testosteronun SHBG'ye oranı yükselir. Ayrıca, düşük SHBG koroner hastalıkla da ilişkilendirilmiştir: KKH bulunmayan

32 kadına kıyasla, KKH'lı 55 postmenopozal kadında SHBG düzeyinin apo B ile mutad risk faktörlerinden bağımsız ilişkisi tanımlanmıştır (23). Yeni olarak Kadın Sağlığı çalışması çerçevesinde bir prospektif vaka-kontrol çalışmasında, hormon tedavisi görmeyen 400 kadından, kardiovasküler hastalığı olanlarda -olmayanlara kıyasla- SHMG daha düşük ve serbest androjen indeksi daha yüksek bulundu, fakat bu obezite ile kardiyak risk faktörlerinden bağımsız görünmedi (24).

KKH ile testosteron düzeyi arasındaki ilişki total düzeyden çok, SHBG'ye bağlanmamış serbest testosteron ile ilişkili olduğu halde, ekonomik gerekçelerle SHBG tayini yapamamış olmamız, anılan ilişkiyi daha iyi belirlemede bu çalışmaya sınırlama getirmiştir.

Sonuç olarak, menopozal kadınlarda total testosteron'un insülin düzeyi ve abdominal obeziteyle yakın ilişki içinde bulunduğu, kanda fibrinojen ve kompleman C3 gibi akut faz proteinleri ve apo A-I ile anlamlı korelasyon gösterdiği bu çalışmada doğrulandı. Testosteron düzeyinin metabolik sendroma eğilimi anlamlı ölçüde güçlendirdiği yönde bulgu elde edildi. Koroner kalp hastalığı olasılığının ne ölçüde etkilendiği konusunun, ileride daha geniş bir örneklem üzerinde -özellikle SHBG tayinleriyle birlikte- araştırılması yararlı olur.

Teşekkür: TEKHARF Çalışması 2003 yılı takip taramasına sağladıkları kısmi desteklerinden ötürü, Türk Kardiyoloji Derneği ile Astra-Zeneca, Novartis ve Glaxo-Smith Kline şirketlerine müteşekkirimiz.

KAYNAKLAR

1. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D, on behalf of the ESC Task Force on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe: The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18: 1231-48
2. Onat A, Yazıcı M, Sarı İ, Türkmen S, Uzunlar B, Uyarel H, Özmay M, Keleş İ, Sansoy V: TEKHARF 2003 yılı tarama takibi: ölüm ve koroner olaylara ilişkin sonuçlar şehirlilerde mortalitenin azaldığına işaret. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003; 31:762-9

3. Onat A: (editör): Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K: Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre, Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. İstanbul, Argos İletişim, 2003. 118 sayfa
4. Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9
5. Evans PJ, Hoffman RG, Kalkhoff RK, et al: Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology and metabolic aberrations in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 301-10
6. Björntorp P: The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand* 1988; Suppl 723:121-34
7. Hergenç G, Onat A, Türkmen S, Uyarel H, Uzunlar B, Yazıcı M, Sarı İ, Keleş İ, Can G, Sansoy V: Toplumumuzda ürik asit düzeyleri: Metabolik sendromun bir belirleyicisi ve koroner hastalığın özellikle kadınlarda bir göstergesi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32: 71-
8. Friedewald WT, Levy J, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-509
9. Rose G, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ: Cardiovascular Survey Methods, 2nd edn. Geneva, WHO, 1982; 124-127
10. Onat A: Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; 156: 1-10
11. Executive Summary of the third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97
12. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 1997; 20:S1-S70
13. Onat A: Türk yetişkinleri için kullanılmaya elverişli bir koroner risk puanlaması. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30:604-11
14. Hergenç G, Schulte H, Assmann G, von Eckardstein A: Associations of obesity markers, insulin, and sex hormones with HDL-cholesterol levels in Turkish and German individuals. *Atherosclerosis* 1999; 145: 147-56
15. Larsson H, Ahren B: Androgen activity as a risk factor for impaired glucose tolerance in postmenopausal women: *Diabetes Care* 1996; 19: 1399-403
16. Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, Wingard DL: Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Diabetes Care* 2002; 25: 55-60
17. Kalisch GM, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Gulanski B: Association of endogenous sex hormones and insulin resistance among postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1646-52

18. Wu FCW, von Eckardstein A: Androgens and coronary artery disease. *Endocrine Rev* 2003; 24: 183-217
19. Korhonen S, Hippelainen M, Vanhala M, et al: The androgenic sex hormone profile is an essential feature of metabolic syndrome in premenopausal women: a controlled community-based study. *Fertil Steril* 2003; 79: 1327-34
20. Meilahn EN, Cauley JA, Tracy RP, Macy EO, Gutai JP, Kuller LH: Associations of sex hormones and adiposity with plasma levels of fibrinogen and PAI-1 in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1996; 143:159-66
21. Haffner SM, Katz MS, Stern MP, Dunn JF: Association of decreased sex hormone binding globulin and cardiovascular risk factors. *Arteriosclerosis* 1989; 9:136-43
22. Haffner SM, Dunn JF, Katz MS: Relationship of sex hormone-binding globulin to lipid, lipoprotein, glucose, and insulin concentrations in postmenopausal women. *Metabolism: Clin Exp* 1992; 41:278-84
23. Reinecke H, Bogdanski J, Woltering A, et al: Relation of serum levels of sex hormone binding globulin to coronary heart disease in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2002; 90:364-8
24. Rexrode KM, Manson JAE, Lee I-M, et al: Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation* 2003; 108:1688-94