

ERKEN MENOPOZAL DÖNEMDEKİ LİPİD METABOLİZMASI DEĞİŞİKLİKLERİNE HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNİN ETKİLERİ

Serbülent ORHANER¹, Erol ÇAKIR², Füsun EZGÜ³, Aydın KAYA³
Ercan SEVİNÇ³, Fügen ERDEM³

ÖZET

Hormon replasman tedavisinin serum glukoz, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, Apolipoprotein A1 ve B düzeyleri üzerindeki etkileri çeşitli benign lezyonlar nedeniyle yapılan bilateral salpingooferektomi sonrası menopoza giren 42 postmenopozal kadın üzerinde incelendi. Olgular iki eşit gruba ayrılarak, yansına siklik estrogen-progestin tedavisi uygulandı. diğ er yansına replasman yapılmadı. Üç aylık tedavi sonrası serum glukoz, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, Apolipoprotein A1 ve B düzeyleri incelendi. Sonuçta postmenopozal hormon replasmanının lipid ve lipoprotein metabolizmasında olumlu değışikliklere yol açtığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Menopoz, estrogen, progestin, lipid, lipoprotein

SUMMARY

THE EFFECTS OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY ON LIPID METABOLISM DURING THE EARLY MENOPAUSAL PERIOD

The effects of hormone replacement therapy on serum glucose, total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, HDL cholesterol, apolipoprotein A1 and B were studied in 42 postmenopausal women who were undertaken bilateral salpingoopherectomy with several benign conditions within last 3 months. The patients were allocated to two groups. The first group received cyclic estrogen-progestin replacement and the second one served as a control group. After 3 months of treatment serum glucose, total cholesterol, triglyceride, LDL cholesterol, HDL cholesterol, Apolipoprotein A1 and B levels were assessed in both groups. The results of this study suggest that hormone replacement therapy causes favorable effects on lipid and lipoprotein metabolism.

Key Words: Menopause, estrogen, progestin, lipids, lipoproteins

1. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Yardımcı Doçenti
2. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biokimya ABD Yardımcı Doçenti
3. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Araştırma Görevlisi

GİRİŞ

Menopozdan sonra lipid metabolizmasında oluşan değişikliklerden dolayı (LDL kolesteroldeki artış ve HDL kolesteroldeki düşme) kardiovasküler hastalık riskinin arttığı bilinmektedir (1). Bu dönemde uygulanan estrojen replasmanının söz konusu değişiklikleri engellediği gösterilmiştir (2). Tek başlarına kullanılan estrojenlerin gerek endometrium, gerekse meme kanserini artırıcı bir etkisi olduğu bilinmektedir (3, 4). Bu olumsuz etkileri önlemek amacıyla estrojenlerin progestinlerle kombine edilerek kullanılması önerilmektedir. Fakat bu seferde progestinlerin lipid metabolizmasında yarattığı olumsuz değişiklikler ortaya çıkabilmektedir. Gerçi progestinlerin bu etkilerinin daha çok C-19 progestinlerde ortaya çıktığı ve C-21 progestinlerde pek görülmediği belirtilmekteysede konu henüz tam açıklığa kavuşmamıştır (5).

Bu nedenle erken postmenopozal devrede lipid ve lipoprotein metabolizmasında meydana gelen değişiklikleri ve bu değişikliklere hormon replasmanının etkilerini incelemek amacıyla çeşitli nedenlerle bilateral ooferektomi geçiren 42 olguda lipid ve lipoprotein metabolizması değişikliklerini prospektif ve kontrollu olarak incelemek istedik.

MATERYAL VE METOD

Araştırma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 1991 ile Ocak 1992 arasında çeşitli nedenlerle total abdominal histerektomi ve bilateral ooferektomi yapılarak cerrahi menopoza giren 42 olgu üzerinde prospektif olarak yapıldı. Olgular yaş, sigara kullanımı ve vücut kütle indexine (Body mass index) göre uygun şekilde iki eşit gruba ayrıldı. Her iki gruptaki olgulardan operasyon öncesi serum glukozu, total kolesterol, trigliserid, lipoprotein ve apolipoprotein ölçümü için açlık kan örneği alınarak ameliyat öncesi değerler belirlendi. Birinci gruptaki olgulara operasyon sonrası ilk günden itibaren 30 günlük periodlarla, her gün 0.625 mg/gün konjuge equine östrojen ve son 10 günde 10 mg/gün medroxyprogesteron acetate başlandı. İkinci gruptaki olgulara hormonal etkili herhangi bir ilaç verilmedi. Operasyondan 3 ay sonra tüm olgulardan yukarıda belirtilen parametreleri saptamak için yeniden kan örneği alındı. Apolipoprotein tayini için alınan örnekler -20°C da saklandı. Diğer tetkikler hemen yapıldı.

Glukoz ölçümü glukoz oksidaz yöntemiyle, trigliserid, total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri "Sclavo-Diagnostics" kitleri kullanılarak

(Mg²⁺ -Dekstran sulfat presipitasyon yöntemi ile) saptandı. Apolipoprotein A1 ve apolipoprotein B düzeylerinin tesbiti Isolab'ın immunolojik turbidite ölçüm esasına dayanan kitlerinin "CPA Coulter" otoanalizörüne uyarlanmasıyla mikroyöntemle gerçekleştirildi. LDL kolesterol değerleri Friedewald formülüne (6) göre hesaplandı.

İstatistiksel analizler NCCS (Number Cruncher Statistical Systems, 4.21, Utah) yazılım programı ile değerlendirildi. Grup içi farklar Wilcoxon matched pairs test, gruplar arası farklar Mann-Whitney testi, yüzde-ler arası fark t testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Araştırma grubundaki olguların yaş ortalaması 42.14±5.28 (34, 42, 51), kontrol grubundakilerin ise 40.86±4.90 dır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Mann-Whitney; z=1.55, p=0.1212). Vücut kütle indeksi araştırma grubunda 27.34±0.12 (29.9, 27.1, 25.2), kontrol grubunda ise 26.54±0.10 (27,8, 26.5, 25.0) dır. Aradaki fark yine anlamlı değildir (Mann-Whitney; z=1.25, p=0.2122). sigara kullanım oranlarında iki grup arasında anlamlı bulunmamıştır (t=0.6422, p=0.5240). Sonuç olarak iki grup birbirine eşdeğer niteliktedir. Araştırma ve kontrol grubundaki olguların yaş, vücut kütle indeksi, sigara kullanımı yönünden özellikleri topluca Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I: Araştırma ve Kontrol Grubunun Özellikleri.

	Araştırma grubu	Kontrol grubu
Yaş	42.14±5.28	40.86±4.90
VKI	27.34±0.12	26.54±0.10
Sigara	%28.6 (6/21)	%38.1 (8/21)

VKI (Vücut kütle indeksi) = (Ağırlık/boy²) x 1000.
Değerler ortalama ± standart sapmadır.

Araştırma ve kontrol grubundaki olguların kan glukoz, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, Apolipoprotein A1 ve Apolipoprotein B değerleri Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II: Araştırma ve Kontrol Gruplarında Ortalama Serum Glukoz, Total Kolesterol, Trigliserid, LDL Kolesterol, HDL Kolesterol, Apoprotein A1 ve Apolipoprotein B Değerlerinin Değişimi.

	Araştırma Grubu		Kontrol Grubu	
	Başlangıç değeri	Üçüncü ay değeri	Başlangıç değeri	Üçüncü ay değeri
Glukoz	94.24±13.36	89.32±24.55	97.83±15.76	92.35±16.82
Total kolesterol	187.44±25.78	192.84±25.78	183.33±22.14	230.84±25.78
Trigliserid	112.16±29.41	108.16±26.97	116.24±20.80	102.16±26.97
LDL kolesterol	96.67±22.18	104.32±35.33	92.45±22.18	138.32±31.59
HDL kolesterol	64.82±15.27	69.04±14.71	67.62±12.24	42.04±14.71
Apolipoprotein A1	123.02±24.65	132.27±21.89	127.72±19.51	98.27±21.89
Apolipoprotein B	116.07±23.22	122.41±19.34	121.80±24.52	141.46±25.25

Değerler ortalama ± standart sapma olarak ve mg/dl şeklinde verilmiştir.

Araştırma ve kontrol grubundaki olgularda incelenen parametrelerin başlangıç değerleri arasında istatistiksel bir fark gösterilememiştir (Mann-Whitney; $z < 1.20$ ve $p > 0.2295$).

Araştırma grubunda serum glukoz, trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, apolipoprotein A1 ve B düzeylerinde başlangıç değerleri ile 3 ay sonra elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmamıştır (Wilcoxon; $z < 1.56$ ve $p > 0.1195$).

Kontrol grubunda da serum glukoz ve trigliserid değerlerinde 3 aylık dönemde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (Wilcoxon; $p > 0.05$). Bununla birlikte total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde başlangıç değerine göre, % 25.93 ve % 49.62 lik bir artış saptanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Wilcoxon; $z = 2.21$ ve $z = 2.58$, $p < 0.05$ ve $p < 0.01$). HDL kolesterol düzeylerinde ise % 37.83 lük bir azalma saptanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Wilcoxon; $z = -3.30$ ve $p < 0.001$). Bu grupta ayrıca apolipoprotein A1 değerlerinde % 23.06 lük bir azalma, apolipoprotein B değerlerinde ise % 16.14 lük bir artma gözlenmiştir. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Wilcoxon; $z = -2.05$ ve $z = 1.98$, $p < 0.05$ ve $p < 0.05$).

Araştırma ve kontrol grubundaki olguların 3 üncü aylarında elde edilen değerler kıyaslandığında ise total kolesterol, LDL kolesterol ve

apolipoprotein B değerleri anlamlı derecede düşük (Mann-Whitney; $z < -2.10$ ve $p < 0.05$), HDL kolesterol ve apolipoprotein A1 değerleri anlamlı derecede yüksek (Mann-Whitney; $z < 1.99$ ve $p < 0.05$) bulundu. Serum glukoz ve trigliserid düzeylerinde anlamlı bir farklılık yoktu.

Sonuç olarak replasman tedavisi uygulanan araştırma grubunda yukarıda belirtilen parametrelerin hiç birinde ciddi bir değişiklik oluşmaz iken, tedavi edilmeyen grupta total kolesterol, LDL kolesterol, apolipoprotein B düzeylerinde ciddi bir yükselme, HDL kolesterol ve apolipoprotein A1 düzeylerinde ciddi bir düşme ortaaya çıkmaktadır.

TARTIŞMA

Plasma lipid ve lipoprotein düzeyleriyle kardiovasküler hastalık riski arasında direkt olarak bir bağlantı olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Özellikle LDL kolesterolde meydana gelen bir artış ve HDL kolesterolde meydana gelen bir azalma kardiovasküler hastalıktan ölüm riskini ciddi şekilde arttırmaktadır (7, 8, 9, 10).

Kadınlarda kardiovasküler hastalık riski menopoza önceki dönemde erkeklere göre daha düşük olmasına karşın, menopoza sonra bu durum değişmekte, hatta postmenopozal kadınlarda risk erkekleri geçmektedir (11). Kadınlarda menopoz sonrası gözlenen kardiovasküler hastalık riskinin artmasından estrogen düşüklüğüne bağlı olarak lipoproteinlerde ortaya çıkan değişiklikler sorumlu tutulmaktadır (1, 2). Bu nedenle postmenopozal dönemde uygulanan estrogen replasman tedavisinin menopoza bağlı olarak kadınlarda gözlenen lipid ve lipoprotein metabolizması değişikliklerini düzelteceği ve bu şekilde kardiovasküler hastalıklara bağlı ölümleri azalttığı ileri sürülmektedir (1, 2, 12, 13).

Tek başına kullanıldığında estrogenlerin kadınlarda meme ve endometrium kanseri riskini artırdığı bilinmektedir (3, 4). Bu riski azaltmak için replasman tedavisinde progestinlerin estrogenlerle birlikte kullanılması bir zorunluluktur. Fakat bazı androjenik etkileri olan progestinler lipid ve lipoprotein metabolizmasında, estrogenlerin olumlu etkilerini azaltmaktadırlar. Sonuçta estrogenlerin tek başlarına kullanıldıkları zaman lipid ve lipoproteinler üzerinde ortaya çıkan olumlu etkiler estrogen-progestin kombinasyonlarında azalmaktadır. Son zamanlarda progestinlerin bu olumsuz etkilerinin C-21 progestinlerinde C-19 progestinlere göre daha az olduğu belirtilmektedir (5).

Bizim araştırmamızda elde ettiğimiz veriler de, cerrahi menopozun başlangıcından kısa bir süre sonra lipid ve lipoproteinlerde ciddi değişikliklerin ortaya çıktığını doğrulamıştır. Bu değişiklikler temel olarak total kolesterolda bir yükselme ve bundan daha önemli olarak kolesterol bileşimindeki değişme şeklinde kendini göstermektedir. Kolesteroldaki yükselme daha çok LDL kolesterol fraksiyonunda olmaktadır. Buna ek olarak HDL kolesterol fraksiyonu menopoz öncesi değerlerinde altına düşmektedir. Lipoprotein fraksiyonunda oluşan değişimlere benzer değişimler bunların apoproteinlerindedir. LDL kolesterolun apolipoproteini olan Apolipoprotein B yükselmekte, HDL kolesterolun apolipoproteini olan apolipoprotein A1 düşmektedir. Bu verilere dayanarak menopozun lipid ve lipoprotein metabolizması üzerinde atheroskleroza eğilimi artırıcı değişikliklere yol ağtığını söyleyebiliriz.

Estrogen ve progestin ile replasman yaptığımız grupta ise yukarıda belirtilen değişikliklerin hiçbirisi gözlenmedi. Buna dayanarak ayda 10 gün süreyle 10mg medroxyprogesterone acetate ile birlikte devamlı olarak alınan 0.625 mg konjuge estrogen'in menopoz sonrasında ortaya çıkan olumsuz lipid değişikliklerini engellediği ve atheroskleroza karşı koruyucu bir etki yarattığı sonucuna varıldı. Progestinlerin literatürde belirtilen lipid ve lipoprotein metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri, bir C-21 bileşiği olan medroxyprogesteron acetate'ın kullanılan dozlarında ortaya çıkmamıştır.

Atheroskleroz riski ağısından araştırma grubu ile kontrol grubunun 3 ay sonraki lipid ve lipoprotein metabolizması parametreleri kıyaslandığı zaman, araştırma grubundaki değerlerin kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde olumlu olduğu görüldü.

Bulgularımızı literatürdeki benzer çalışmaların sonuçları desteklemektedir (13, 14, 15). Sonuç olarak postmenopozal dönemde uygulanan steroid hormon replasman tedavisinin postmenopozal kadınlarda, kardiovaskuler komplikasyonlara eğilim yaratan lipid ve lipoprotein metabolizması üzerinde olumlu değişikliklere yol ağtığını sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Fahreus L.: *The effects of estradiol on blood lipids and lipoproteins in postmenopausal women.* Obstet Gynecol 72: 18s-26s, 1988.

2. **Ross R.K., Paganini-Hill A., Mack T.M., Arthur M., Henderson B.E.:** *Menopausal oestrogen therapy, and protection from death from ischaemic heart disease.* Lancet 1: 858-859, 1981.
3. **Cramer D.W., Knapp R.C.:** *Review of epidemiologic studies of endometrial cancer and exogenous estrogen.* Obstet Gynecol 54: 521-528, 1979.
4. **Hulka B.S.:** *Breast cancer and estrogen replacement therapy.* Am J Obstet Gynecol 143: 638-643, 1982.
5. **Haarbo J., Hassager C., Jensen S.B., Riis B.J., Christiansen C.:** *Serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins during postmenopausal estrogen replacement therapy combined with either 19-nortestosterone derivatives or 17-hydroxyprogesterone derivatives.* Am J Med 90: 584-489, 1991.
6. **Friedewald W.T., Levy R.L., Frederickson D.S.m:** *Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge.* Clin chem 18: 499-503, 1972.
7. **Stamler J., Wentworth D., Neaton J.D.:** *Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded?* JAMA 256: 2823-2827, 1986.
8. **Grundy S.M.:** *Cholesterol and coronary heart disease.* JAMA 256: 2849, 1986.
9. **Castelli W.P., Garrison R.J., Wilson P.W.F., Abott R.D., Kaloudian S., Kannel W.B.:** *Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels.* JAMA 256: 2835-2839, 1986.
10. **The Lipid Research Clinics Program:** *The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: Reduction in the incidence of coronary heart disease.* JAMA 251: 351-356, 1984.
11. **Johansson B.W., Kaij L., Kullander S., Lennier H.C., Svanberg L., Astedt B.:** *On some late effects of bilateral oophorectomy in the age range 15-30 years.* Acta Obstet Gynecol Scand 54: 449-458, 1975.
12. **Gambrell R.D., Terran A.:** *Changes in lipids and lipoproteins with long-term estrogen deficiency and hormone replacement therapy.* Am J Obstet Gynecol 165: 307-312, 1991.
13. **Yancey M.K., Hannan C.J., Plymate S.R., Stone I.K., Friedl K.E., Wright J.R.:** *Serum lipids in continuous or cyclic medroxyprogesterone acetate treatment in postmenopausal women treated with conjugated estrogens.* Fertil Steril 54: 778-786, 1990.
14. **Weinstein L., Bewtra C., Gallagher C.G.:** *Evaluation of combined low dose regimen of estrogen-progestin for treatment of the menopausal patient.* Am J Obstet Gynecol 162: 1534-1542, 1990.
15. **Gambrell R.D., Terran A.:** *Changes in lipids and lipoproteins with long-term estrogen deficiency and hormone replacement therapy.* Am J Obstet Gynecol 165: 307-313, 1991.