

KORONER ARTERİOGRAFİDE DAMAR TUTULUMU GÖSTEREN OLGULARDA TESTOSTERON VE DHEASO₄ DÜZEYLERİ ile HDL-C ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Mehmet GÜRBİLEK*, Dr. Alaattin AVŞAR**, Dr. Mehmet AKÖZ*, Dr. Bünyamin KAPTANOĞLU*,
Dr. Süleyman KALELİ*, Dr. Bayram KORKUT**

*S.Ü.T.F. Biyokimya Anabilim Dalı, **S.Ü.T.F. Kardiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

HDL-C metabolizmasının ateroskleroz oluşumuna herhangi bir etkisinin olup olmadığını inceleyen pek çok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda HDL-C'ün ateroskleroza karşı koruyucu etkisi olduğunu gösteren önemli bulgular mevcuttur. Kadınlarda HDL-C seviyesinin erkeklerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Düşük HDL-C seviyesinin erkeklerin yaşam tarzına mı yoksa endojen seks hormonlarına mı bağlı olduğu bilinmemektedir.

Biz de çalışmalarımızda aterosklerotik koroner arter hastalığı gelişimi üzerine HDL-C ile erkek seks hormonları arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Koroner arter hastalığı (KAH), koroner arteriografi ile tesbit edilen ve damar tutulumuna göre bir, iki ve üç damar hastalığı grupları ve koroner arteriografi ile damar tutulumu göstermeyen olgular kontrol grubu olarak seçildi. Olguların serumlarında total kolesterol, HDL-C, LDL-C, total testosteron, serbest testosteron ve DHEA SO₄ ölçümleri yapıldı.

Tüm KAH'lı olgularda HDL-C ile serbest testosteron arasında önemli bir korelasyon bulundu ($p < 0.01$).

Anahtar Kelimeler: Aterosklerozis, HDL-C, Testosteron, DHEASO₄.

SUMMARY

Relationship between HDL-C and testosterone as well as DHEASO₄ levels in subjects with arterial involvement documented by angiography.

A number of study investigating effects of HDL-C metabolism on atherosclerosis formation have been performed. These studies have shown that HDL-C has a protective role against atherosclerosis. It has been stated that HDL-C levels of women are higher than those of men. It is not known whether this lower level of HDL-C in men depends on their life-style or endogen sex hormones.

In our study, we investigated effects of HDL-C and male sex hormones on atherosclerosis. Patients were classified into three classes according to the number of arteries involved by coronary angiography as one, two and three arteries. Control group was chosen from subjects not showing any arterial involvement.

Levels of serum total cholesterol, HDL-C, LDL-C, total testosterone, free testosterone and DHEA SO₄ were analyzed in all subjects. A significant correlation was observed between free testosterone and HDL-C levels of all patients ($p < 0.01$).

Key Words: Atherosclerosis, HDL-cholesterol, Testosterone, Dehydroepiandrosterone sulfate.

GİRİŞ

Özellikle çağımızda insan sağlığını tehdit eden ve Dünya Sağlık Teşkilatı'nca da ölümlerin %50' sinden sorumlu görülen ateroskleroz için bir çok risk faktörü ileri sürülmektedir. Çeşitli epidemiyolojik

araştırmada yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü(HDL-C) düşük olanlarda koroner kalp hastalıkları insidansının yüksek olduğu bildirilmiş (1-4) ve koroner ateroskleroz risk faktörü belirlenmesi amacıyla HDL-C ölçümleri önem kazanmıştır.

HDL-C düzeyine etki eden faktörler incelendiğinde siyah ırkta HDL-C beyazlardan daha yüksek, sigara içenlerde ve obez kişilerde HDL-C daha düşük bulunurken, düzenli ekzersizin HDL-C düzeyini arttırdığı, ayrıca kadınlarda HDL-C'nin erkeklerden daha yüksek düzeyde bulunduğu bildirilmiştir (5).

Aterosklerotik koroner arter hastalığına (KAH) erkeklerde daha sık rastlanması ve HDL-C'nin cinsiyet farkı göstermesi nedeniyle çeşitli çalışmalarda erkek seks hormonlarının KAH için bağımsız bir risk faktörü oluşturabileceği ileri sürülmüştür (6,7). Çünkü, HDL-C metabolizması erkek seks hormonları tarafından etkilenebilmektedir(8). Fakat, testosteronun, HDL-C'nin anti aterosklerotik rolüne ve aterosklerotik damar gelişimine etkisi açık değildir. Biz de çalışmamızda testosteronun aterosklerotik damar hastalıkları gelişimi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışma Nisan-Ekim 1993 tarihleri arasında S.Ü.Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında iskemik kalp hastalığı tanısı veya şüphesiyle yatırılan hastalarda koroner arteriografi için endikasyon konulup uygulanan toplam 65 olgu üzerinde yapıldı.

Koroner anjiogramları normal olarak değerlendirilen ya da büyük koroner arterlerinde %50'den küçük daralma saptanan 17 olgu "kontrol grubu" olarak alındı. Koroner anjiogramlar ile büyük koroner arterlerinde %50'den büyük daralma saptanan olgular ise "KAH" grubu olarak ayrıldılar ve damar tutulumunun yaygınlığına göre olgular alt gruplara bölündüler. Bir damar hastalığı olan grup (büyük koroner arterlerden sadece birinde %50'den büyük daralma gösteren olgular), iki damar hastalığı olan grup (büyük koroner arterlerden ikisinde %50'den büyük daralma gösteren olgular), üç damar hastalığı olan grup (büyük koroner arterlerden üçünde %50'den daha büyük daralma gösteren olgular) olmak üzere tüm olgular 4 gruba ayrıldı.

Lipid düşürücü ilaç alanlar, 6 hafta içinde travma veya cerrahi müdahale geçirenler ve valvuler kalp hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon ve ağır sigara içimi olanlar çalışmaya alınmadı. Gerek kontrol, gerekse hasta gruplarında hiçbir olgu lipid,

lipoprotein ve ölçümlerini etkileme hususunda steroid, östrojen, oral kontraseptif, anabolik androjen ve troid hormon preparatı almıyordu.

Olguların koroner arteriografi işlemi Judkins tekniği ile, perkutan sağ arterio femoralis yoluyla uygulandı. Elde edilen koroner anjiogramlar, olguların lipid ve lipoprotein değerlerinden habersiz iki kardiyolog tarafından bağımsız olarak değerlendirildi. Değerlendirme görsel olarak ve şüpheli olgularda digital yöntemle yapıldı.

KAH'nın varlığı büyük koroner arterlerin lümen çaplarında %50'den büyük daralma (9-11) olarak tanımlandı.

Biyokimyasal analizler için kan, tüm olgularda kateterizasyon öncesinde ve 12 saatlik açlık sonrasında sabahleyin alındı. Kan numunelerinin kateterizasyon öncesi alınmasıyla muhtemelen heparinli radiopak kontrast maddelerin etkisi giderildi.

Tüm olgularda total kolesterol, HDL-C ve LDL-C rutin metodlarla aynı gün, hormon analizleri ise radyoimmunoassay metodu ile ticari kitler kullanılarak tayin edildi.

İstatistiksel analizler için student t-testi ve korelasyon testi yapıldı.

BULGULAR

KAH alt gruplarını oluşturan bir, iki ve üç damar hastalığı gruplarındaki toplam olgu sayısı 48, olguların tamamı erkekti.

Kontrol ve KAH alt gruplarının yaşları uyumlu idi. Kontrol grubu ile hem bir, iki ve üç damar hastalığı grupları hem de tüm KAH grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Bir, iki ve üç damar hastalığı grupları ile kontrol grubunun biyokimyasal sonuçları tablo-1'de gösterilmiştir.

Biyokimyasal sonuçlar karşılaştırıldığında kontrol grubu ile bir damar hastalığı grubu arasında istatistiksel olarak önemli fark yoktu ($p>0.05$).

Kontrol grubu ile iki damar hastalığı arasında LDL-C değerleri istatistiksel olarak önemli fark gösterirken ($p<0.05$) diğer parametrelerdeki fark istatistiksel olarak önemsizdi ($p>0.05$).

Tablo 1. Olguların Biyokimyasal Sonuçları

PARAMETRELER	Birimler	Kontrol grubu n=17	Bir damar hastalığı grubu n=17	İk damar hastalığı grubu n=15	Üç damar hastalığı grubu n=16	Tüm KAH grubu n=48
TK	mg/dl	214.71±27.07	243.57±51.06	244.8±56.9	281.67±71.1*	256.61±59.2*
HDL-C	mg/dl	49.9±6.55	44.8±10.6	44.1±10.4	39.8±5.55*	42.9±8.85*
LDL-C	mg/dl	136.7±40.7	164.7±33.17	186.0±15.79*	198.0±44.12*	181.8±35.19*
T. Testosteron	ng/ml	535.2±92.0	524.6±121.6	646.6±236.5	661±212	604±189.4
S. Testosteron	pg/ml	16±3.8	14.93±4.76	12.04±3.22	11.72±4.5*	12.91±4.17
DHEA SO ₄	ug/dl	149.4±120.4	93.39±54.37	148.1±107.5	153.3±98.04	128.6±86

* Bulguların istatistiki olarak anlamlılık derecesi $p<0.05$

Kontrol grubu ile üç damar hastalığı grubu arasında Total kolesterol, LDL-C, HDL-C ve Serbest Testosteron değerleri istatistiki olarak önemli fark gösterirken ($p<0.05$) diğer parametrelerde fark yoktu ($p>0.05$).

Kontrol grubu ile tüm KAH arasında total kolesterol, LDL-C ve HDL-C değerleri istatistiki olarak önemli fark ($p<0.05$) gösterirken diğer parametrelerde önemli bir fark yoktu ($p>0.05$). Serbest Testosteron değerleri tüm KAH grubunda kontrol grubuna göre düşme göstermesine rağmen, istatistik olarak önemli bulunmadı ($p>0.05$).

Tüm KAH'lı grubu arasında yapılan korelasyon testinde ise HDL-C ile serbest testosteron arasında ($r:0.452$ $p<0.01$) anlamlı bir ilişki bulundu.

TARTIŞMA

Tablo I'de görüldüğü gibi damar tutulumunun artmasıyla birlikte total kolesterol ve LDL-C miktarlarındaki artış ve HDL-C miktarındaki düşme anlamlı olup önceki çalışmaları desteklemektedir (12-14). Koroner aterosklerozisin çok etkenli patogenezi göz önüne alınacak olursa tek bir biyokimyasal değişkenle risk altındaki bütün kişileri belirlemenin mümkün olamayacağı açıktır. Farklı risk faktörlerinin ortak etkileri söz konusudur. Ancak patogeneizde önemli görülen biyokimyasal belirleyicilerin birisi de HDL-C seviyesindeki düşmedir. HDL-C seviyesindeki bu değişiklik HDL-C

nin tek başına oldukça iyi ve spesifik bir belirleyici olduğu ve aterojenik lipid profilinin daha iyi bir belirleyici durumuna gelmesinde, HDL-C ölçümünün önemli olduğu bazı araştırmalar tarafından ileri sürülmüştür (2,15).

Aterosklerozisin patojenisinde önemli bir role sahip olan HDL-C çeşitli faktörler tarafından etkilenmektedir. Bu faktörler; ekzersiz (16,17), obezite (18,19), alkol (20), sigara (21,22) ve ırki farklılıkları yanı sıra cinsiyet (23) farklılığıdır. HDL-C değerleri cinsiyete göre farklılık göstermesi HDL-C ile cinsiyet hormonları arasındaki ilişkiye ilgiyi artırmıştır. Estradiol, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEASO₄) ve testosteronun HDL-C üzerine etkilerinin farklı olduğu ileri sürülmüştür (8,24).

Pigen ve ark. (25) 14 hafta aterojenik diyet ve testosteron ile beslenen ratlarda yüksek testosteron seviyeleri, yüksek HDL-C seviyeleri ile birlikte bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu bulguları bazı çalışmalar desteklemektedir (26,27). Bu ilişki, testosteronun HDL-C seviyesini yükselttiği ya da testosteronun faktör (x)'i etkileyerek HDL-C 'i artırdığı şeklinde izah edilmiş, ve testosteron düşük HDL-C seviyeleri ile ilişkili olmadığı ileri sürülmüştür (25). Benzer amaçlı çalışmalarda da erkek popülasyon içinde yüksek testosteron seviyelerinin yüksek HDL-C seviyeleri ile birlikte olduğu bildirilmiştir (26,27). Biz de çalışmamızda damar tutulumu olanlarda HDL-C ile serbest testosteron arasında önemli bir ilişki bulduk.

Clarkson ve ark. (28) aterosklerozisde gonadal steroidlerin etkisini araştırmak için erkek prepubertal ve postpubertal erkek maymunları karşılaştırmışlar. Bu çalışmada, erkek prepubertal maymunlar aterosklerozise dirençli bulunurken, postpubertal maymunlar aterosklerozise duyarlı oldukları bulunmuştur. Bu sonucun endojen testosterondan kaynaklanıp, kaynaklanmadığını belirlemek için yeterli verilerinin olmadığını bildirmişler ve postpubertal dönemde meydana gelen bu değişmeyi erkeklerin yaşam stiline bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Szrednicka ve ark. (8) miyokard enfarktüsünden sonra genç erkeklerde yaptığı çalışmada plazma DHEASO₄ düştüğünü bildirmişlerdir. DHEASO₄ ve dihidrotestosteronun plazma konsantrasyonundaki azalma erkeklerde koroner arterosklerozisin gelişmesini artırabileceğini ileri sür-

müşlerdir. Bizim çalışmamızda ise DHEASO₄'ın arterosklerozisin gelişimi veya damar tutulumu ile ilişkisi bulunamamıştır.

Marra ve ark. (29) testosteronun doymamış yağ asidi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada, testosteron enjeksiyonundan sonra plazma ve karaciğer yağ asidi kompozisyonunun cinsiyet arasında farklılık gösterdiğini bildirmişlerdir. Testosteron enjeksiyonundan sonra delta 9 desaturaz aktivitesinin artması ve delta 5 ve delta 6 desaturaz aktivitesinin azalması sonucu, plazmada monoenoik asitlerin artmasına yol açabileceği ve bu değişikliklerin aterosklerozisin patojenezisinde biyolojik öneminin olabileceği ileri sürülmüştür (29). Testosteronun yağ asitleri üzerine etkisi ise aterosklerozisin patojenezisinde düşünülmesi gereken diğer bir faktördür.

Bulgularımız, HDL-kolesterolün testosteron tarafından etkilendiği görüşünü desteklemektedir..

KAYNAKLAR

- 1- Assmann G, Schulte H, Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease Am J Cardiol 1992; 70: 733-37.
- 2- Kannel WB, Wilson PWF. Efficiency of lipid profiles in prediction of coronary disease Am Heart J 1992; 124 3: 768-74.
- 3- Miller NE. Associations of high-density lipoprotein subclasses and apolipoproteins with ischemic heart disease and coronary atherosclerosis. Am Heart J 1987; 113: 589-97.
- 4- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High -density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Circulation. 1989; 79: 8-15.
- 5- Gültekin Y. HDL kolesterol ve önemi. Akd Ü Tıp Fak Der 1990; VII 3-4: 109-113.
- 6- Eldrup E, Linholm J, Winkel P. Plasma sex hormones and ischemic heart disease Clin Biochem 1987; 20: 105.
- 7- Philips GB. Evidence for hyperoestrogenaemia as a risk factor for myocardial infarction in men. Lancet 1976; 2: 14.
- 8- Szrednicka JS, Zgliczynski S, Sznajdenman MC et al. Decreased plasma dehydroepiandrosterone sulfate and dihydrotestosterone concentrations in young men after myocardial infarction Atherosclerosis. 1989; 79: 197-203.
- 9- Maciejko JJ, Holmes DR, Kottke et al. Apolipoprotein AI as a marker of angiographically assessed coronary artery disease N Eng J Med 1983; 309: 385-389.
- 10- Schmidt SB, Wasserman AG, Muesing RA, et al. Lipoprotein and apolipoprotein levels in angiographically defined coronary atherosclerosis. Am J Cardiol 1985; 55: 1459-62.
- 11- Nikkila M, Koirula T, Niemela K, et al. High density lipoprotein cholesterol and triglycerides as markers of angiographically assessed coronary artery disease Br Heart J 1990; 63: 78-81.
- 12- Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, et al. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins and the risk of myocardial infarction N Eng J Med 1991; 325: 373-81.
- 13- Koç A, Köker AH, Paşaoğlu H, et al Serum lipid, lipoprotein, apolipoprotein değerleri ve risk faktörleri. Türk Kardiyoloji Der Arş 1988; 16: 81-85.
- 14- Hamuten A, Waaldius G, Dahlen G, et al. Serum lipoproteins and apolipoproteins in young male survivors of myocardial infarction Atherosclerosis 1986; 56: 223-235.
- 15- Miller NE, Associations of high-density lipoprotein subclasses and apolipoproteins with ischemic heart disease and coronary atherosclerosis. Am Heart J 1987; 113: 589-97.

- 16- Öztok İ, Yöntem M, Ünalı M, ve ark. Sporcularla kontrol grubunun serum lipid parametrelerinin karşılaştırılması. *Bi-yokımya Dergisi* 1991; XII: 27.
- 17- Selier P, Corona P, Audoin P, et al. Influence of training on blood lipids and coagulation. *Eur Heart J* 1988; 9: 32.
- 18- Lapidus L, Beatsson C, Larsson B. Distribution of adipose tissue and body fat and risk of cardiovascular disease. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg Sweden *Br Med J* 1984; 289: 1257.
- 19- Peiris AN, Sothmann MS, Hoffmann RG, et al. Adiposity, fat distribution and cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 1989; 110: 867.
- 20- Gürbilek M, Akkuş İ, Aköz M, ve ark. "Etil alkolün lipoprotein fraksiyonları üzerine etkileri." *S Ü Tıp Fak Derg* 1992; 8 4: 595-98.
- 21- Migos OD. The lipid effects of smoking. *Am Heart J* 1988; 115: 272.
- 22- Tiwari AK, Gode JD, Dubey GP. Effect of cigarette smoking on serum total cholesterol and HDL in normal subjects and coronary heart disease patients. *Indian Heart J* 1989; 41: 92.
- 23- Linn S, Fulwood R, Rifkind B, et al. High density lipoprotein cholesterol levels among USA adults by selected demographic and socioeconomic variables. *Am J Epidemiol* 1989; 129 2: 281-294.
- 24- Basdevant A, Blache D, Lignieres B, et al. Hepatic lipase activity during oral and parenteral 17 b- estradiol replacement therapy: high-density lipoprotein increase may not be antiatherogenic. *Fertility and sterility* 1991; 556 : 1112-1117.
- 25- Paigen B, Holmes PA, Mitchell D, et al. Comparison of atherosclerotic lesions and HDL-lipid levels in male, female and testosterone-treated female mice from strains C 57 BL/b, BALB/c and C3H. *Atherosclerosis* 1987; 64: 215-221.
- 26- Dai WS, Gutai JP, Kuller LH et al. Relation between plasma high density lipoprotein cholesterol and sex hormone concentrations in men *Am J Cardiol* 1984; 53: 1259.
- 27- Lindholm J, Winkel P, Brodthagen U, et al. Coronary risk factors and plasma sex hormones. *Am J Med* 1982; 73: 648.
- 28- Clarkson TB, Adams MR, Kaplan JR, et al. Gonadal steroids in cardiac atherosclerosis in primates. *Transplantation* 1987; XIX 4, Suppl 5: 85-89.
- 29- Mařra CA, Alaniz MJT. Influence of testosterone administration on the biosynthesis of unsaturated fatty acids in male and female rats. *Lipids* 1989; 24 12: 1014-19.