

HİRSUTİZMDE KARDİYOVASKÜLER RİSK AÇISINDAN HDL ALT GRUPLARININ TAYİNİ

Dr. Mehmet GÜRBİLEK*, Dr. Mehmet AKÖZ*, Dr. Hüseyin VURAL, Dr. Mine KAYMAKÇI**,
Dr. Mahmut AY*, Dr. Mürsel GÖKÇEN*

* S.Ü.T.F. Biyokimya Anabilim Dalı, ** S.Ü.T.F. Kadın-Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

Hirsutismus'lu 23 hastada, serum total kolesterol, LDL- kolesterol, HDL- Kolesterol, HDL₂-kolesterol ve HDL₃- kolesterol seviyeleri 18 normal kadınlarinki ile karşılaştırıldı. Hirsutismus'lu grupta HDL-kolesterol ve HDL₂ kolesterol önemli miktarda düşüktü ($p<0.01$). Düşük HDL- kolesterol ve HDL₂- kolesterol seviyeleri hirsutismuslu vakalarda ateroskleroz riskini artırabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: HDL- Kolesterol, HDL₂ kolesterol, HDL₃- kolesterol, Hirsutismus.

SUMMARY

The determination of HDL-Cholesterol levels as Cardiovascular risk factor in Hirsutism.

In this study, the serum total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, HDL₂-cholesterol and HDL₃- cholesterol levels of 23 hirsutic patient were compared with 18 normal women. HDL-cholesterol and HDL₂-cholesterol levels were significantly lower in hirsutic group than in control ($p<0.01$). It is known that low levels of HDL-cholesterol can be considered as a risk marker for atherosclerosis. We concluded that low HDL-cholesterol and HDL₂-cholesterol levels in hirsutism may constitute an important risk factor.

Key Words: HDL-cholesterol, HDL₂-cholesterol, HDL₃- cholesterol, Hirsutism.

GİRİŞ

Maskülinizasyon bulguları olmaksızın, kadınlarda görülen erkek tipindeki kıllanmaya hirsutismus adı verilmektedir. Hirsutismus'un nedeni, hipotalamus, hipofiz, adrenal korteks, over hastalıkları, çeşitli ilaçlar, heredite ve yerel tahriş olabileceği gibi idiopatik de olabilmektedir (1).

Erkek tipi kıllanması olan birçok hastada normal serum total testosteron konsantrasyonunun, androjen üretimini tam olarak yansıtmadığı gösterilmiştir. Daha duyarlı araştırmalar, yüksek androjen konsantrasyonlarının neredeyse bütün hastalarda mevcut olduğunu ortaya koymuştur. Hassas çalışmalarda

androjen fazlalığı, adrenal bezden çok overden kaynaklandığı gösterilmiştir. Erkek tipi kıllanması olan çoğu kadında biyokimyasal olarak hiperandrojenizm varlığı gösterilmiştir (2).

Menopoz öncesi dönemde kadınlarda aterosklerotik kalp hastalığı aynı yaş grubundaki erkeklere göre oldukça düşük olduğu ve aynı yaş grubundaki kadınlarda antiaterosklerotik lipoprotein olarak bilinen HDL- kolesterol (HDL-K) daha yüksek seviyede bulunduğu bilinmektedir.

HDL-K, lipoprotein partiküllerinin en küçüğüdür. Şilomikron ve VLDL'nin yıkımı sonrası karaciğer ya da gastrointestinal kanalda yapılırlar.

HDL partiküllerinin varsayılan HDL reseptörleri yoluyla, periferik dokulardan serbest kolesterolün ters yönde taşınmasını sağladıkları bilinmektedir. Bu durum sayesinde niçin HDL-K seviyesi yüksek olanlarda aterosklerotik kalp hastalığı eğiliminin az olduğu açıklanabilir (3).

Plazmada mevcut HDL; HDL₂ ve HDL₃ alt grupları halinde bulunur (4). Koroner kalp hastalığı ile ilişkisi olan antiaterojenik lipoprotein HDL'nin alt grubu olan HDL₂ olduğu kaydedilmiştir. HDL₂-K konsantrasyonu sağlıklı kadınlarda, sağlıklı erkeklerden % 40 daha fazladır (5).

Plazma HDL-K seviyesini etkileyen faktörler incelendiğinde ırk, sigara ve alkol (6,7), obesite (8,9), ekzersiz (10) ve cinsiyet (11) olduğu bildirilmiştir.

HDL-K'nün cinsiyete göre farklılık göstermesi HDL-K ile cinsiyet hormonları arasındaki ilişkiye ilgiyi artırmıştır.

Aterosklerotik koroner arter hastalığının erkeklerde daha sık görülmesi ve plazma HDL-K seviyesi cinsiyet farkı göstermesi nedeniyle çeşitli çalışmalarda, seks hormonlarının aterosklerotik hastalıklarda bağımsız risk faktörü oluşturabileceği ileri sürülmüştür (12,13).

Biz de çalışmamızda hirsutizmli hastalarda hiperandrojenlerin etkisiyle lipoprotein metabolizmasında bir değişiklik olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran ve Ferriman -Gallwey -Lorenzo skorlama sistemine göre hirsutizm tanısı konan 23 hastada (yaşları 18-36) ve 18 sağlıklı kadından (yaşları 20-38) oluşan kontrol grubunda yapıldı.

İlaç kullananlar, ekzersiz yapanlar, sigara ve alkol kullananlar, özel diyetle olanlar, kardiyovasküler şikayeti olanlar, diyabet, tiroid, adrenal ve hipofizer rahatsızlığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Hirsutizm ve kontrol grubuna katılan tüm vakaların diğer metabolik rahatsızlıklarını araştırmak amacıyla rutin biyokimya ve hormon analizleri yapıldı.

Tüm vakalarda 12 saatlik açlıktan sonra venöz kan alındı. Alınan kan pıhtılaştıktan sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlardan rutin biyokimya deneyleri ticari kit kullanılarak rutin metodlarla hormon analizleri (Testosteron, DHEASO₄) RIA metoduyla çalışıldı.

Araştırma parametrelerinden total kolesterol enzimatik-kolorimetrik metodla çalışılan ticari kit ile, LDL-kolesterol, serumda bulunan LDL-K'ün polivinil sülfat (PVS) ile çöktürme ve süpernatandan kolesterol tayini esasına dayanan ticari kit ile technicon RA-XT marka otoanalizörde çalışıldı.

HDL-Kolesterol ve altgruplarının tayinin; Warnick ve arkadaşlarının geliştirdiği çift presipitasyon metoduyla çalışıldı (14). Bunun için önce litresinde 10 gr dekstran sülfat (mol ağı. 50.000) ve 0.5 mol MgCl₂.6H₂O ihtiva eden çalışma solüsyonu I, yine litresinde 10 gr dekstran sülfat ve 1.5 mol MgCl₂.6H₂O olacak şekilde çalışma solüsyonu II hazırlandı. Solüsyonlar çalışılacağı gün hazırlandığı için içerisinde prezervatif konulmadı.

Önce 1 ml serum tüpe aktarıldı. Üzerine 100µ solüsyon 1 ilave edilip vorteksle karıştırıldıktan sonra oda ısısında 15 dakika bekletildi. Sonra 1500 g (yaklaşık 3200 rpm)'de soğutmalı santrifüjde 4°C de 30 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonunda tüpün üzerindeki süpernatandan kolesterol tayin edildi. Tayin edilen bu kolesterol total HDL-K idi. Kalan süpernatandan 0.5 ml alınıp başka bir tüpe aktarıldı. Üzerine 50µl solüsyon II'den ilave edildi, karıştırıldıktan sonra yukardaki aynı işlem tekrarlandı. Bu şekilde HDL₂-K çöktürüldü. Süpernatandan kolesterol tayin edildi. Tayin edilen kolesterol, HDL₃-K idi. Total HDL-K'den HDL₃-K çıkartılmak suretiyle de HDL₂-K bulundu.

İstatistikî analizler için student t testi ve spermann korelasyon testi Macintosh bilgisayarda "Statworks" paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Hirsutismus'lu hastalarda ve kontrol grubunda yapılan serum lipoprotein sonuçları Tablo 1'de gösterildi.

Hirsutizm grubunda total kolesterol, HDL-K ve HDL₂-K kontrol grubuna göre daha düşüktü. Özel-

Tablo 1: Hirsutizm ve kontrol gruplarının biyokimyasal bulguları ve karşılaştırılması

Parametre	Hirsutizm grubu	Kontrol Grubu	t	p
T. Kolesterol (mg/dl)	184.56±28.76	199.50±32.36	1.29	p>0.05
LDL-K (mg/dl)	124.50±18.89	128.28±20.49	0.46	p>0.05
HDL-K (mg/dl)	41.92±6.04	49.60±6.87	2.88	p<0.01
HDL ₂ -K (mg/dl)	11.07±3.38	15.25±4.59	2.49	p<0.01
HDL ₃ -K (mg/dl)	30.84±6.14	34.52±4.91	1.62	p>0.05

likle antiaterojenik lipoprotein olan HDL₂-K grubunda anlamlı ölçüde daha düşüktü (p<0.01).

Hirsutizm grubunda total testosteron (\bar{x} :1.05±0.49ng/ml), DHEA-SO₄ (\bar{x} :2725.25 ±1322, 47 ng/ml), kontrol grubunda ise total testosteron (0.2-0.8 ng/ml), DHEA-SO₄ (700-3900 ng/ml) idi.

Hirsutizm grubunda yapılan korelasyon testinde DHEA-SO₄ ile HDL₂-K arasında (r:0.816 p<0.01) ve total testosteron ile HDL-K arasında (r:0.591 p<0.05) negatif bir ilişki bulundu.

TARTIŞMA

Lipoproteinler kolesterol esterleri ve trigliseridlerden oluşan ve bunları çevreleyen fosfolipidler, serbest kolesterol ve apolipoproteinlerden oluşan tek katlı polar tabakalardan oluşurlar. Lipoproteinler lipidlerin plazmadaki taşınma şekilleri olup, elektroforetik mobilite ve dansitelerine göre şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), orta dansiteli lipoprotein (IDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL), ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) olarak sınıflandırılırlar.

HDL'nin dansitesi 1.063 ve üzeri olup, major lipid türü fosfolipiddir. Hem karaciğer hem de barsakta sentez edilir ve salınır. Kolesterolün dokulardan karaciğere taşınmasına aracılık eder (15).

HDL₂-K ve HDL₃-K, HDL-K'ün dansitelerine göre alt gruplarıdır. (HDL₂-K 1063-1125, HDL₃-k 1125-1210). Lesitin kolesterol açıl transferaz enzimi (LCAT) kolesterolün esterleşerek HDL₃ molekülüne alınmasına ve HDL₂'ye dönüşmesine aracılık eder. HDL₂ molekülü de kolesterolün karaciğere taşınmasına aracılık eder (16).

Klinik olarak HDL-K ve HDL₂ alt grubunun dü-

şüklüğü koroner arter hastalığı (KAH) riskinin artmasıyla birlikte dir. HDL-K seviyesi yükseldikçe periferik dokulardan kolesterolün uzaklaştırılması ve karaciğere taşınması artar ve ateroskleroza karşı koruyucu bir etki yapar (16).

Plazmada mevcut HDL-K, HDL₂ ve HDL₃ alt grupları halinde bulunur (4). Koroner kalp hastalığı ile ilişkili antiaterojenik alt grubun HDL₂ olduğu bildirilmiştir (17). HDL₂'nin HDL_{2a} ve HDL_{2b} olmak üzere iki alt fraksiyonu vardır (18). Plazmadaki total HDL'nin HDL₂ alt fraksiyonu HDL₃'e göre daha az miktarda bulunmaktadır. Lipid içerikleri de farklıdır. HDL₂ nisbeten serbest kolesterol ve sfingomyelin ihtiva eder. HDL₃ daha çok serbest yağ asitleri, digliseridler ve seramid monoheksozidler ihtiva eder (19).

Diğer bir deyişle düşük HDL'li kişiler daha yüksek koroner arter hasatlığı riski taşımaktadırlar. Ayrıca yüksek total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri de ateroskleroz gelişme riskini arttırmaktadır (20,21). Bizim çalışmamızda da hirsutizimli hasta grubunda HDL-K ve HDL₂-K seviyeleri düşük bulunmuştur. Benzer çalışmalar bizim sonuçlarımızı desteklemektedir (1,22). Hirsutizimli kadınlarda HDL-K'ün düşük olmasının nedeni, bu hastalardaki serum testosteron seviyesi ile ilgili olduğunu düşündürmektedir. Çünkü antiandrojen klormadinon asetat verilen hastalarda HDL-K seviyesinin yükseldiği LDL-K seviyesinin düştüğü bildirilmiştir (1,23). Marra ve ark. (24), testosteronun doymamış yağ asitleri üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada, testosteron enjeksiyonundan sonra plazma ve karaciğer yağ asidi kompozisyonunun cinsiyet arasında farklılık gösterdiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada testosteron enjeksiyonundan sonra delta 9

desatüraz aktivitesinin artması ve delta 5 ve delta 6 desatüraz aktivitesinin azalması sonucu, plazmada monoenoik asitlerin artmasına yol açabileceği ve bu değişikliklerin ateroskleroz patojenezinde biyolojik önemli olabileceği ileri sürülmüştür. Testosteronun lipid ve lipoprotein metabolizmasında meydana getirdiği bu değişiklik, hirsutizmlı kadınlarda ateroskleroz riskini artırmaktadır.

Hirsutizmlı hastalarda görülen diğer metabolik değişiklik serum insülin konsantrasyonunda yükselmedir. Bu hiperinsülineminin nedeni açık de-

ğildir, fakat hirsutismusu olan kadınlarda kardiyovasküler hastalık riskinin artması sonucu olabileceği ileri sürülmüştür (25). Bazı araştırmacılar ise hiperinsülinemiye hirsutizmde yükselmiş LH seviyesine bağlı olabileceği ihtimalini gözardı etmemek gerektiğini bildirmişlerdir (26).

Neticede, hirsutizmlı vakalarda yüksek testosteron ve DHEA-SO₄ seviyeleri HDL-K ve HDL₂-K seviyesini düşürerek, bu vakalarda ateroskleroz riskinin artmasına neden olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Dönmez EM, Paşaoğlu H, Üstdal M, Yılmaz B. Hirsutizmde kolesterol ve trigliserid seviyeleri. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1987; 9(3): 243-7.
2. Conway GS, Jacobs HS. Hirsutizm. Br Med J 1990; 301: 619-20.
3. Avşar A. Atherosklerotik koroner arter hastalığında lipid, lipoprotein ve apolipoproteinlerin tanı ve ayırt edicilik değerlerinin araştırılması. Uzmanlık tezi, 1994.
4. Stein EA, Gary LM. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In: Carl AB, Edwards RA, eds, Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 2nd ed.
5. Gidez LI, Miller GJ, Burstein M, Slagle S, Eder HA. Separation and quantitation of subclasses of human plasma high density lipoproteins by a simple precipitation procedure. J Lipid Res 1982; 23: 1206-23.
6. Migos OD. The lipid effects of smoking. Am Heart J 1988; 115: 272.
7. 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.
8. Lapidus L, Bentsson 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 Gottenburg." Sweden BR Med J 1984; 289-1257.
9. Peiris AN, Sothmann MS, Hoffmann RG, et al. Adiposity, fat distribution and cardiovascular risk. Ann Intern Med 1989; 110: 867.
10. Selier P, Corono P, Audoin p, et al." Influence of training on blood lipids and coagulation." Eur Heart J 1988; 9: 32.
11. 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.
12. Eldrup E, Linholm J, Winkel P. "Plasma sex hormones and ischemic heart disease". Clin Biochem 1987; 20: 105.
13. Philips GB, "Evidence for hyperoestrogenaemia as a risk factor for myocardial infarction in men." Lancet 1976; 2: 14.
14. Warnick RR, Benderson JM, Albers JJ. Quantitation of high density lipoprotein subclasses after separation by dextran sulphate and Mg+2 precipitation. Clin Chem 1982; 28 (7) : 1574.
15. Luc G, Bard JM, Lussier-Cacan S, et al. High density lipoprotein particles in octogenarians. Metabolism 1991; 140 (12): 1238-43.
16. Kurt İ, Arslan N. Ateroskleroz Patogenezinde Lipoproteinlerin Rolü ile ilgili Yeni görüşler. T Klin Tıp Bilimleri 1993; 13: 137-41.
17. Haskell WL, Camargo C Jr, Williams PT, Vranizan KM, Krauss RM, Lindgren FT, Wood PD. The effect of cessation and resumption of moderate alcohol intake on serum high density lipoprotein subfractions, A controlled study. N Eng J Med 1984; 310: 805-10.
- 18) Frey I, Kumps H, Baumtrak NW, Berg A, Keul J. Distribution of lipoprotein species in serum and HDL subfraction of untrained and trained normolipidemic men. Clin Chem Acta 1992; 211: 167-73.
19. Skipski VP, Barclay M, Barclay RK, Fetzer VA, Good JJ, Archibold FM. Lipid composition of human serum lipoproteins. Biochem J 1967; 104: 340-52.
20. Taga Y, Yurtkuran M. Fizyolojik lipoprotein metabolizması. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 1984; 11: 193-8.
21. Taga Y, Yurtkuran M. Lipoproteinler ve Ateroskleroz. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1984; 11: 97-103.
22. Paşaoğlu H, Üstdal M, Ökten F. HDL kolesterol apolipoprotein A1, apolipoprotein B and cardiovascular risk in woman with hirsutism. Türk J Med Res 1992; 10 (2): 110-3.

23. Cirkel U, Belkien L, Hanker JP et al. Auswirkungen eines chlormadionazetathaltigen ovulationshemmers. Geburtsh u Frauenheilk 1986; 46: 439-43.
24. Marra 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.
25. Graf MJ, Richards CJ, Brown V, Meissner L, Dunaif A. The independent effects of hyperandrogenaemia, hyperinsulinaemia and obesity in lipid and lipoprotein profiles in woman. Clin Endocrinol 1990; 33: 119-31.
26. Shoupe D, Kumar DD, Lobo RA. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Am J Obstet Gynecol 1983; 147: 588.