

Hirsutismde İnsüline Rezistans ve Lipid Düzeyi Değişiklikleri

Hakan Kaya¹ Mehmet Akdoğan² Ali Acar¹ Veysel Tahan³ Tanju Mandal⁴ Yasemin Babar⁴

¹Yrd.Doç.Dr. SDÜ Tıp Fakültesi Kadın Hast.ve Doğum Anabilim Dalı, ISPARTA.

²Yrd.Doç.Dr. SDÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı. ISPARTA.

³Arş.Gör.Dr. SDÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı ISPARTA.

⁴Arş.Gör.Dr.SDÜ Tıp Fakültesi Kadın Hast.ve Doğum Anabilim Dalı, ISPARTA.

Özet

Hirsut kadınlarda kanda trigliserid,total kolesterol ve lipoprotein değişiklikleri ve bunların gonadotropinler, serbest testosteron, dehidroepiandrosteronsülfat (DHEAS), kortizol, prolaktin (PRL), açlık ve tokluk insülin düzeyleriyle ilişkisi araştırıldı. SDÜ Tıp Fak. Kadın Hastalıkları Polikliniğine hirsutism ile gelen 37 hasta ve 25 kontrol grubunda klinik özellikler, hormonal ve lipid parametreleri araştırıldı. Ortalama değerler T testi ile karşılaştırıldı. Hirsutismli kadınlarda PRL, DHEAS, açlık ve tokluk insülin, total kolesterol, trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeyleri yüksek bulunurken, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyi düşük bulundu. Hirsutismde artmış androjen ve insülin düzeyleri muhtemelen farklı mekanizmalarla kan lipid düzeylerini değiştirmektedir.

AnahtarKelimeler: Hirsutism, İnsüline rezistans, Prolaktin, Trigliserid, Kolesterol, HDL-K, LDL-K, DHEAS.

Insulin Resistance and Lipid Abnormalities in Hirsutism

Abstract

In this study, we evaluated blood triglyceride, total Cholesterol and other lipoprotein abnormalities in hirsut women and interrelationship between gonadotropins, free testosterone, DHEAS, kortizol, prolactin, fasting and filled insulin levels. Thirty-seven women which are diagnosed as Hirsutismus and twenty-five normal women were evaluate in their hormon levels, lipid parameters and clinical characteristics. Mean concentrations were compared with the student T test. Hirsute women were had higher PRL, DHEAS, fasting and filled insulin levels, total cholesterol, triglyceride and LDL level although they had lower HDL-K level. We hypothesize that androjen and insulin levels in Hirsutism were effected blood lipid levels.

Key Words: Hirsutism, Insulin rezistance, Prolactine, Triglyceride, Cholesterol, DHEAS, HDL-K, LDL-K.

Kadınlarda hirsutismus ile seyreden endokrin bozukluklarda kanda testosteron ve androjen etkili ürünlerin arttığı bilinmektedir (1,2). Androjenlerin hangi yolla lipidleri artırdığı ve HDL-K seviyesini düşürdüğü açıklığa kavuşmamıştır(3,4).

Androjenik etkili droglarla tedavi olan kadınlarda kan lipid düzeyleri erkeklerdeki gibi değişiklik göstermektedir.

Androjenlerin artışı ile seyreden polikistik over sendromunda (PCO) artmış trigliserid ve azalmış HDL-K seviyeleri vücut ağırlığı farklılıklarından bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır (1-3). İnsüline rezistans da bu sendroma eşlik etmektedir. Hem artmış insülin düzeyi hem de androjenler lipid

metabolizmasını birbirlerinden bağımsız olarak aynı yönde etkiliyor gibi görünmektedir.

Materyal ve Metod

Çalışmaya 37 hasta alınmıştır. Hastalardan ayrıntılı anamnez alınıp, fizik ve jinekolojik muayene yapıldı. Cushing hastalığı, hipotiroidi, prolaktinoma ve androjen üretimi ile seyreden tümörlü hastalıklar dışarda bırakıldı.

Kan antekubital venden 12 saat açlık sonrası alındı. Serumlar ayrıldı, çalışılncaya kadar -20 C'de saklandı. Ayrıca tokluk insülin için beslenmeden 2 saat sonra yeniden kan alındı. Kontrol grubu için, hirsutismusu olmayan, düzenli

adet gören folliküler fazda 25 kadın alındı. Fizik ve jinekolojik muayene yapılarak sistemik hastalığı olanlar çıkarıldı. Son 6 ayda lipid karbonhidrat metabolizmasını etkileyecek tedavi almamış olmaları göz önünde tutuldu. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların hiçbiri sigara ve alkol kullanmıyordu. Hirsutismus Ferriman and Gallwey skor sistemine göre değerlendirildi.

Östradiol (E2), luteinizan hormon (LH), follikül stimulan hormon (FSH), PRL, açlık ve tokluk insülin, serbest testesteron, kortizol ve DHEAS, radyoimmunoassay yöntemi ile, lipid

parametrelerine ise kolorimetrik yöntemle bakıldı.

Çalışma ve kontrol grubunun klinik parametreleri ve ortalama hormon konsantrasyonları T testine göre değerlendirildi.

Bulgular

Hirsutismus ve kontrol grubunun klinik özellikleri tablo I'de, E2, FSH, LH, PRL, açlık ve tokluk insülin, kortizol, testesteron ve DHEAS değerleri tablo II'de ve trigliserit, total kolesterol, HDL-K, LDL-K değerleri tablo III'de gösterilmiştir.

Tablo 1.Hirsut ve Kontrol Grubunun Klinik Parametreleri.

	Hirsut n(37) Mean ±SD	Kontrol n(25) Mean ±SD
Yaş	28 ± 7.4	31 ± 3.2
Ferriman-Galloway	18± 6.2 *	4.1± 2.3
Menstürel Fonksiyon	n %	n %
Düzenli	8 22.2	25 100
Oligoamenore	12 33.3	-- --
Amenore	17 44.4	-- --
Parite	2.6 ± 1.1	2.8 ± 1.4

*P<0.0001

Tablo 2.Hirsut ve Kontrol Grubunun Hormon Değerleri.

	Hirsut n(37)	Kontrol n (25)
E 2	77.6 ± 64.6	93.6 ± 16.3
FSH (pg/ml)	5.0 ± 1.8	4.6 ± 1.4
LH (mIU/ml)	5.0 ± 2.2	4.7 ± 1.6
PRL(ng/ml)	20.0 ± 4.9 ÷	13.4 ± 4.6
Aç.İns(mIU/ml)	13.8 ± 5.3 +	6.8 ± 3.2
Tok İns.(mIU/ml)	48.7 ±27.7*	30.1 ± 4.6
Kortizol	156.2 ±57.7	145.9 ± 25.8
Free Testosteron	2.8 ±1.1*	1.8 ± 0.5
DHEAS	226.0 ± 78.7 *	150.6 ± 53.3

÷P<0.01

+P <0.001

*P <0.05

Tablo 3.Hirsut ve Kontrol Grubunun Lipid ve Lipoprotein Değerleri.

	Hirsut n(37)	Kontrol n(25)
Trigliserid(mg/dl)	132.4 ± 18.8*	110.4 ± 27.4
Total kolesterol (mg/dl)	154.3 ± 16.4*	142.3 ± 13.9
HDL Kolesterol	48.20 ± 4.80*	54.70 ± 8.90
LDL Kolesterol	56.60 ± 19.57÷	34.40 ± 22.40

* P<0.05

÷ P<0.01

Hirsutismus grubunda Ferriman and Gallwey skor sistemine göre ortalama 18,6±6,2 iken, kontrol grubunda 4,1±2,3'tür. Aradaki fark çok ileri düzeyde anlamlıdır (P<0,0001).

PRL düzeyi kontrol grubuna göre çok anlamlı ölçüde artmıştır (P<0,01). Açlık ve tokluk insülin düzeyleri kontrol grubuna oranla artmakla birlikte,

açlık insülin düzeyindeki artış çok anlamlıdır (P<0,001). Serbest testesteron ve DHEAS düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde artmıştır (P<0,05). Trigliserit, total kolesterol düzeylerindeki artış ve HDL-K düzeyindeki azalış anlamlıdır (P<0,05). LDL-K düzeyindeki artış ise çok anlamlıdır.(P<0,01).

Tartışma

Kadınlarda androjen artışı ile seyreden hastalıklarda trigliserid, total kolesterol ve lipoproteinlerin arttığı bilinmektedir. Bu tabloya insüline rezistansın da eşlik ettiği gösterilmiştir (4,5).

Hiperprolaktinemi ile seyreden vakalarda değişik derecelerde hirsutismus görülmektedir. Çalışmamızda prolaktin düzeyindeki artış çok anlamlıdır ($P<0.01$). Prolaktin düzeyi artışı ile hirsutismus arasındaki ilişki tam olarak açıklığa kavuşmamıştır(7). Kan prolaktin düzeyi normal sınırlarda bile olsa PRL molekülünün farklı komponentlerinin (Küçük,büyük,çok büyük ve glikolize prolaktin) artışı söz konusu olabilir. Bizim çalışmamızdaki anlamlı farklılık bundan kaynaklanabilir. Ayrımı için PRL molekülünün farklı komponentleri çalışılmalıdır.

Açlık insülin düzeyindeki artış ileri düzeyde anlamlı iken beslenmeden sonraki insülin düzeyindeki artış anlamlı düzeyde ($P<0.05$) kalmıştır. Literatür çalışmalarıyla uyum göstermektedir(1-4).

Kontrol grubuna göre DHEAS düzeyinde çok anlamlı artış bulundu. Yapılan invitro ve invivo çalışmalarda hiperandrojenemili kadınlarda artan DHEAS düzeyleri insüline duyarlılığı artırmaktadır(8).

Yapılan çalışmalarda açlık insülin düzeyi artışı ile androjen konsantrasyonundaki artış arasında korelasyon gösterilmiştir (8-11). Bu insülin veya insülin benzeri aktivite (insülin-like growth factors) etkisiyle overlerdeki androjen üretiminin artırılmasından kaynaklanabilir. Kan lipid düzeyindeki değişikliklerin hem insülin rezistansı hem de androjen üretiminin artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çünkü insülin rezistansı olmayan hiperandrojenemili hastalarda da, lipid düzeyi anormallikleri gösterilmiştir (1-6).

Çalışmamızdaki hirsutismuslu vakalarda trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol düzeylerindeki artma ve HDL-K düzeylerindeki azalma anlamlıdır. Trigliserit, kolesterol ve lipoproteinlerin ateroskleroz ve bunun sonucunda kardiyovasküler hastalıklardaki rolleri bilinmektedir(13). Bundan dolayı hirsut hiperandrojenemili kadınlarda kardiyovasküler hastalık risklerinin artacağı ve daha erken başlayabileceği gözönüne alınarak takip ve tedavi edilmesi mortalite ve morbiditeyi azaltacaktır.

Kaynaklar

- 1-Wild RA, Pointer PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GG. Lipoprotein concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:946-51.
- 2-Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women: I. The association with insulin resistance. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1191-7.
- 3-Wild RA, Bartholomew ML. The influence of body weight on lipoprotein lipids in patients with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:423-7.
- 4-Wild RA, Applebaum-Bowden D, Demers LM, et al. Lipoprotein lipids in women with androgen excess: independent associations with increased insulin and androgen. *Clin Chem* 1990;36:283-9.
- 5-Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Debrijansky A. Profound peripheral insulin resistance independent of obesity in the polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;53:905-8.
- 6-Chang RJ, Nakamura RM, Judd FK. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-61.
- 7-Glickman SP, Rosenfield RL, Bergenstal RM, Helke J. Multiple androgenic abnormalities, including elevated free testosterone, in hyperprolactinemic women. *J Clin Endoc Metab* 1982;55:251.
- 8-Blankenhorn DH, Alaupovic P, Wickham MS, Chin HP, Azen SP. Prediction of angiographic change in native human coronary arteries and aortocoronary bypass grafts. *Circulation* 1990;81:470-6.
- 9-Haffner SM, Kate MS, Stern MP, Dunn JF. The relationship of sex hormone to hyperinsulinemia and hyperglycemia. *Metabolism* 1988;37:683-8.
- 10-Alaupovic P, Blankenhorn DH. Characterization of potentially atherogenic triglyceride-rich lipoprotein particles. *Klin Wochenschr* 1990;68(suppl 22):38-42.
- 11-Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrijansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis

nigricans, impaired glucose tolerance, and / or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:499-507.

12-Buffington CK , Givens JR ,Kitabchi AE .
Opposing actions of dehydroepiandrosterone and testosterone on insulin sensitivity: invivo and invitro studies of hyperandrogenic females. Diabetes 1991;40:693-700.

13-Wild RA ,Grubb B, Hartz A. Van Nort JJ,Bachman W,Bartholemew M.Clinical signs of androjen excess as risk factors for coronary artery disease.*Fertil Steril* 1990;54:255-9.

Yazışma Adresi:
Yrd. Doç. Dr. Hakan Kaya
SDÜ Tıp Fakültesi,

ISPARTA