



Postmenopozal Kadınlarda Endometrial Kalınlık ile Seks Hormonları ve Metabolik Parametrelerle İlişkisi

¹ Nilgün GÜDÜCÜ

¹ Herman Ç

¹ Alin BAĞÇI, GÜLYAZ TER

¹ İKkan DÜNDER

¹ İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul.

Submitted/Başvuru tarihi:

24.05.2012

Accepted/Kabul tarihi:

21.03.2013

Registration/Kayıt no:

12.06.232

**Corresponding Address /
Yazışma Adresi:**

Dr. Nilgün GÜDÜCÜ

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Mecidiyeköy, İstanbul, Turkey.

e-posta: nilgun.kutay@gmail.com

© 2013 Düzce Medical Journal
e-ISSN 1307- 671X
www.tipdergi.duzce.edu.tr
duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

Relationship of Endometrial Thickness with Metabolic Parameters and Sex-steroids in Postmenopausal Women

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada postmenopozal kadınlarda seks steroidleri ve metabolik parametreler ile endometrial kalınlık arasındaki bağlantıyı araştırmak amacıyla planlandı.

Gereç ve Yöntem: 2010-2012 yılları arasında prospektif bir çalışmaya dahil olan hastaların verileri değerlendirildi. Postmenopozal hastaların endometrial kalınlık ölçümleri, hormonal ve metabolik parametreleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 54 hasta dahil edildi. Endometrial kalınlık 5mm'nin altında olan olgularda ortalama FSH değeri 83.8 ± 27.7 mIU/ml, endometrial kalınlık 5mm ve üzerinde olan olgularda ise ortalama FSH değeri 52.4 ± 16.7 mIU/ml olarak bulunmuştur ($p=0.043$). Endometrial kalınlık ile seks steroidleri, vücut kitle indeksi (VK) ve metabolik parametreler arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Postmenopozal olgularda endometrial kalınlık artışı, rol oynayabilecek biyokimyasal ve hormonal parametre bulunmamıştır. Daha büyük hasta grupları ile çalışmak sonuçları destekleyebilir.

Anahtar Kelimeler: Endometrial kalınlık, seks steroidleri, kardiovasküler hastalık.

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study was to understand the relationship between endometrial thickness and metabolic parameters and sex-steroids in postmenopausal women.

Methods: We used data of patients attending a prospective study between 2010 and 2012. We compared endometrial thickness of postmenopausal women with hormonal and metabolic parameters.

Results: We included 54 patients in this study. Mean FSH level of patients with an endometrial thickness <5 mm was 83.8 ± 27.7 mIU/ml, mean FSH level of patients with an endometrial thickness ≥ 5 mm was 52.4 ± 16.7 mIU/ml ($p=0.043$). We did not detect any other relationship between endometrial thickness and sex-steroids, body mass index (BMI) and metabolic parameters.

Conclusions: We detected no biochemical or hormonal parameter that could be involved in endometrial line thickening in postmenopausal patients.

Key-words: Endometrial thickness, sex-steroids, cardiovascular disease.

GİRİŞ

Östrojenin endometriyum kanserinin etyopatogenezinde rol oynadığı bilinmektedir, ancak endometriyum kanserlerinin çoğu postmenopozal dönemde ovarian aktivitenin bitmesinden sonra ortaya çıkar. Postmenopozal dönemde sadece ovarian östrojenler değil, endojen androjenlerde de düşüş olur (1,2). Serbest testosteron ve östrojen seviyelerinin artmasının postmenopozal hastalarda endometriyum kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir (3-5). Postmenopozal hastalarda en önemli östrojen kaynağı androjenlerin östrojene aromatisasyonu olan adipoz dokudur (6). Ayrıca vücut kitle indeksi yüksek hastalarda da endometriyum kanseri riskinin arttığı bilinmektedir (7,8). Bu çalışmada seks steroidleri ve metabolik parametreler ile endometrial kalınlık arasındaki bağlantıyı araştırmak amacıyla planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 2010-2012 yılları arasında İstanbul Bilim Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran olgularla prospektif olarak yapılan bir çalışmanın verileri kullanılarak yapıldı. Çalışmaya katılan bütün hastalardan yazılı onam alındı ve çalışmada protokolü Helsinki

Deklarasyonuna uygun olarak düzenlendi. Son 1 yıldır adet görmeyen ve hormon replasman tedavisi kullanmayan do al menopozdaki hastalar çalı maya dahil edildi. Kontrolsüz diabetes mellitus (açlık kan ekleri > 150mg/dl), iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hadise, kronik böbrek yetmezliği, Cushing sendromu, malignite ve konjenital adrenal hiperplazi gibi sistemik hastalıkları olanlar çalı ma dı nda bırakıldı. Rutin jinekolojik muayeneleri yapılan olgularda transvajinal ultrasonografi ile endometrial kalınlık ölçüldü. Ultrasonografik ölçümlerde Voluson 730 (General Electric) kullanıldı. Endometrial kalınlığı 5mm ve üzerinde ölçüldü ü olgularda endometrial örnekleme yapıldı. Hastaların ilk muayenelerinde boy, kilo, bel çevresi ve kalça çevresi ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VK) hesaplanırken kilo (kilo/boy²)(kg/m²) formülü kullanıldı. Daha sonra olgular aç olarak kan vermeye davet edildi. Açlık kan ekleri, insülin, HbA1c, total kolesterol(TK), HDL, LDL, trigliserit (TG), LH, FSH, serbest testosteron (ST), TSH, SHBG, hassas CRP (hsCRP), tam kan sayımı ölçüldü. HOMA-IR= açlık insülin (mU/ml) x açlık kan ekleri (mg/dl)/405 olarak hesaplandı.

BULGULAR

Çalı maya 54 olgu dahil edildi. Olguların 17'sinin (%31.5) VK >30kg/m², 37'sinin (%68.5) VK <30kg/m² idi. Olguların ya ortalaması 56.58±5 yıl (47-74) idi. Biyokimyasal parametrelere ait veriler Tablo 1'de gösterilmiştir. Endometrial kalınlıklar ile metabolik ve hormonal parametreler arasındaki ilişki ise Tablo 2'de gösterilmiştir. Olguların endometrial kalınlıkları ile alakalı bulunan tek parametre FSH'dir. Endometrial kalınlığı 5mm altında olan olgularda ortalama FSH değeri 83.8±27.7 mIU/ml, endometrial kalınlığı 5mm ve üzerinde olan olgularda ise ortalama FSH değeri 52.4±16.7mIU/ml olarak bulunmuştur (p=0.043). VK'ye göre de erlendirmeler ise Tablo 3'te gösterilmiştir. Endometrial kalınlığı 5mm'nin üzerinde olan 3 olguya yapılan endometrial biopsi sonucunda üçünde de endometrial polip olduğu patolojiye rastlanmıştır.

TARTI MA

Bu çalı mada olguların endometrial kalınlıkları ile seks steroidleri ve metabolik parametreleri arasında bir bağlantı olmadığı bulundu, sadece endometrial kalınlığı 5mm üzerinde olan olgularda serum FSH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Bu durum FSH'nın düşük olduğu olgularda ovarian seks steroidlerinin daha yüksek olması ile açıklanabilir, ancak bizim çalı mamızda endometrial kalınlık ile seks steroidleri arasında bir bağlantı saptanmamıştır.

Tablo 1: Postmenopozal kadınlarda biyokimyasal ölçümlerin dağılımı.

	Minimum	Maximum	Ortalama	SD
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	83	118	97.46	7.50
Total Kolesterol (mg/dl)	145	337	229.33	37.79
LDL (mg/dl)	66	218	140.39	34.76
HDL (mg/dl)	37	113	70.30	20.06
Trigliserit (mg/dl)	45	243	93.35	39.73
C Reaktif Protein (mg/dl)	0.02	2.3	0.33	0.48
HbA1c	4.6	8.1	5.74	0.61
TSH (mIU/ml)	0.345	9.58	2.42	1.74
İnsülin (uU/ml)	2.15	24	9.09	4.33
Homocistein (µmol/l)	6.39	17	10.20	2.45
Estradiol (pg/ml)	5	28.2	8.06	5.08
FSH (mIU/ml)	29.3	163.3	82.01	28.09
Serbest Testosteron (ng/dl)	0.525	0.775	0.23	0.18
SHBG (nmol/l)	18	101.6	52.34	21.95
HOMA-IR	0.48	6.19	2.21	1.17
Endometrium kalınlığı (mm)	2	7.8	3.4	1.31

Postmenopozal kanama ile başvuran kadınlar ile kontrol grubunu karşılaştıran bir çalışmada serbest testosteron ve estradiol seviyeleri, endometrial patoloji ile bağlantılı bulunmamıştır (9). Bir başka çalışmada ise endometrial kalınlığı 5mm üzerinde olan bütün olguların VK'nin yüksek olduğu ve VK yüksek olgularda ST yüksek ve SHBG düşük bulunduğuna ilişkin bir bağlantı olduğu iddia edilmiştir, ancak korelasyonlar ayrıca gösterilmemiştir (10). Serin ve ark. da (11) çalışmalarında artmış endometrial kalınlık ve obezite arasındaki bağlantıyı göstermiştir.

Metabolik sendromu olan kadınlarda SHBG seviyeleri daha düşük, estradiol ve testosteron seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (12). Bizim çalışmamızda da VK >30kg/m² olan olgularda SHBG düşük ve E2 seviyeleri anlamlı olarak yüksek saptanırken, ST seviyeleri kontrol grubundan farklı bulunmadı. Obezite SHBG'yi düşürerek E2'nin biyoyararlanımını artırır (13).

Vücut kitle indeksi >30kg/m² olan olgularda endometrium kanseri riskinin 3 kat arttığı bilinmektedir (7,8). Daha önce yapılan çalışmalarda östrojen replasman tedavisi kullanan olgularda endometrial kalınlığı ve endometrial patolojilerin arttığı gösterilmiştir (7,14). Obezite, androjenlerin östrojenlere dönüşümünü artırır (7,14) ve obezite nedeniyle artan insülin endometrial hücrelerde mitojenik aktiviteyi artırarak veya seks steroidleri aracılığıyla endometrial karsinogenezi başlatabilir (15,16).

Obezitenin sistemik düşük-dereceli enflamasyonu arttırıcı olduğu bilinmektedir (17), yani CRP gibi akut faz reaktanları artırır ve aterosklerozu uyarır, ayrıca artan serbest radikaller de bu durumda karsinogenezi tetikleyebilir (18). Ayrıca adipoz dokuda üretilen bazı sitokinlerden IL-6 karaciğerde CRP sentezini uyarır (19) ve adipoz dokuda aromataz enzim aktivitesini artırır (20). Endometrium kanseri olan olgularda CRP seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir, bu etkinin çoğunun da hiperinsülinemi ve yüksek estradiolden kaynaklandığı iddia edilmiştir (21). Aynı çalışmada IL-6 ve TNF-α ile endometrium kanseri arasında ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da CRP seviyeleri VK >30kg/m² olan grupta daha yüksektir. Ancak CRP seviyeleri ile artmış endometrial kalınlık arasında bir bağlantı

Tablo 2: Postmenopozal kadınlarda endometrium kalınlıkları ile metabolik ve hormonal parametrelerin karşılaştırılması (+Mann Whitney U Test; •Fisher's Exact Test; *p<0.05).

N=54	Endometrium <5mm (n=51)		Endometrium ≥5mm (n=3)		p
	Ortalama±SD	Medyan	Ortalama±SD	Medyan	
Estradiol (pg/ml)	7.8±4.3	5.05	12.7±4.4	5.00	0.984
FSH (mIU/ml)	83.8±27.7	80.7	52.4±16.7	49.2	0.043*
SHBG (nmol/l)	52.9±21.3	51.6	42.8±16.6	33.60	0.397
HOMA-IR	2.14±1.1	1.5	3.4±2.5	2.5	0.299
Serbest Testosteron (ng/dl)	0.2±0.16	0.18	0.32±0.4	0.12	0.895
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	97.4±7.6	96	98.3±5.1	97	0.705
İnsülin (uU/ml)	8.8±3.9	8.3	13.7±9.3	10.6	0.265
C-Reaktif Protein (mg/dl)	0.3±0.3	0.19	0.3±0.3	0.2	0.545
	n (%)		n (%)		*p
Bel	< 88 cm		≥ 88 cm		0.552
Çevresi	< 80 kg/m ²		≥ 80 kg/m ²		0.206
VKİ	< 30 kg/m ²		≥ 30 kg/m ²		

Tablo 3: Vücut Kitle İndeksinde (VKİ) İlişki De erlendirmeler (*Student t Test; +Mann Whitney U Test; •Fisher's Exact Test; **p<0.01).

N=54	VKİ <30		VKİ ≥ 30		p
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Estradiol (pg/ml)	6.9±3.5	10.6±6.9	0.048*		
FSH (mIU/ml)	87±30.3	71.1±19.2	0.052		
SHBG (nmol/l)	60.5±20.9	33.5±9.2	0.001**		
HOMA-IR	1.8±0.9	3.2±1.2	0.001**		
Serbest Testosteron (ng/dl) (log ₁₀ ort)	0.2±0.17 (0.16)	0.26±0.18 (0.22)	0.293		
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	96.4±7.7	99.7±6.7	0.138		
İnsülin (uU/ml)	7.4±3.2	12.7±4.4	0.001**		
	n (%)		n (%)		*p
Bel	< 88 cm		≥ 88 cm		0.002**
Çevresi	< 80 kg/m ²		≥ 80 kg/m ²		

görülmemi tir.

Hormon replasman tedavisine testosteron eklendi inde kontrol grubundan farklı histolojik de i iklikler meydana gelmedi i görülmü tür (22). Testosteronun endometriyumda estrogen reseptörlerinin ekspresyonunu azalttı ı ve endometrial proliferasyonu düzenledi i bilinmektedir (23). Daha önce endometriyum tümörü içeren dokularda E2 ve testosteron seviyelerinin serumdan birkaç kat fazla oldu u, dolayısıyla tümör dokusunda seks steroidleri sentezlendi i gösterilmi ti (24).

Sonuç olarak postmenopozal kadınlarda endometrial kalınlı maya neden olabilecek biyokimyasal ve hormonal parametre bulunamamı tir. Bizim çalı mamızda hasta grubunun küçük olması çalı ma sonuçlarında seks steroidleri ve metabolik parametreler arasında bir ili ki elde etmemize engel olmu olabilir. Benzer çalı maların daha büyük gruplarda yapılması sonuçları de i tirebilir.

KAYNAKLAR

1. Simpson ER. Aromatization of androgens in women: current concepts and findings. *Fertil Steril* 2002; 77: 6-10.
2. Makimura H, Wei J, Dolan-Lobby SE, Ricchiuti V, Grinspoon S. Retinol-Binding Protein levels are increased in association with gonadotropin levels in healthy women. *Metabolism* 2009; 58(4): 479-87.
3. Allen NE, Key TJ, Dossus L, Rinaldi S, Cust A, Lukanova A, et al. Endogenous sex hormones and endometrial cancer risk in women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) *Endocr Relat Cancer* 2008; 15:485-97.
4. Lukanova A, Lundin E, Micheli A, Arslan A, Ferrari P, Rinaldi S, et al. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women *Int J Cancer* 2004; 108: 425-32.
5. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Manson JE, Li J, et al. A prospective evaluation of insulin and insulin-like growth factor-I as risk factors for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 921-9.
6. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature Reviews* 2004; 4: 579-91.
7. Rose PG. Endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 640-9.
8. Beral V. On Behalf of Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543-51.
9. Yıldırım M, Bozkurt N, Kurdoglu M, Taskiran C, Öktem M, Dilek KU. Histopathologic findings in women with postmenopausal bleeding: implication for endometrial thickness and circulating levels of sex steroid hormones. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276(4): 305-10.
10. Arıkan , Barut A, Arıkan D, Harma M, Harma M , Bozkurt S. Comparison of serum androgens and endometrial thickness in obese and non-obese postmenpausal women. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2010; 11: 149-51.
11. Serin SI, Ozcelik B, Basbug M, Ozsahin O, Yılmazsoy A, Erez R. Effects of hypertension and obesity on endometrial thickness. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 109: 72-5.
12. Weinberg ME, Manson JE, Buring JE, Cook NR, Seely EW, Ridker PM, et al. Low sex hormone-binding globulin is associated with the metabolic syndrome in postmenopausal women *Metab Clin Exp* 2006; 55: 1473-80.
13. Tchernof A, Despres JP. Sex steroid hormones, sex hormone-binding globulin, and obesity in men and women. *Horm Metab Res* 2000; 32: 526-36.
14. Sit AS, Modugno F, Hill LM, Martin J, Weissfeld JL. Transvaginal ultrasound measurement of endometrial thickness as a biomarker for estrogen exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1459-65.
15. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Preven* 2002; 11: 1531-43.
16. Strauss DS. Growth stimulatory actions of insulin in vitro and in vivo. *Endocrine Reviews*. 1984; 5: 356-69.
17. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 17: 953-66.
18. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-7.
19. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol* 2005; 117: 104-11.
20. Zhao Y, Nichols JE, Bulun SE, Mendelson CR, Simpson ER. Aromatase p450 gene expression in human adipose tissue. Role of a Jak/STAT pathway in regulation of the adipose-specific promoter. *Journal of Biological Chemistry* 1995; 270: 16449-57.
21. Wang T, Rohan TE, Gunter MJ, Xue X, Wactawski-Wende J, Rajpathak SN, et al. A prospective study of inflammation markers and endometrial cancer risk in postmenopausal hormone non-users. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(5): 971-7.
22. Zang H, Sahlin L, Masironi B, Erikson E, Linden Hirschberg A. Effects of testosterone treatment on endometrial proliferation in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2169-75.
23. Zang H, Sahlin L, Masironi B, Hirschberg AL. Effects of testosterone and estrogen on the distribution of sex hormone receptors in the endometrium of postmenopausal women *Menopause* 2008; 15(2): 233-9.
24. Ito K, Utsunomiya H, Suzuki T, Saitou S, Akahira J, Okamura K, et al. 17beta-hydroxysteroid dehydrogenases in human endometrium and its disorders. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 248: 136-40.