

Erkeklerde D p k Dehidroepiandrosteron Sülfat Düzeyi Koroner Ateroskleroz İçin Bir Risk Faktörü Olabilir mi?

DOES LOW DEHYDROEPIANDROSTERONE SULFATE LEVEL BECOME A RISK FACTOR FOR CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN MEN?

M.Kemal EROL*, Engin BOZKURT*, Fatih AKÇAY**, Güngör AKÇAY***, Necip ALP****

* Yrd.Doç.Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

** Doç.Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD,

*** Doç.Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,

****Prof.Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, ERZURUM

 zet

Endojen seks hormonlarının koroner arter hastalığı (KAH)'nın etiyolojisinde rol oynayabileceğı pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Bu çalışmalarda genel olarak KAH ile hiper strojenemi ve hipoandrojenemi arasında ilişki saptanmıştır. Bu alışma adrenal seks steroidi olan dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS)'ın erkeklerde koroner ateroskleroz ile ilişkisini ortaya koymak amacı ile yapıldı. Diyagnostik koroner anjiyografi yapılan 238 erkek olgu çalışmaya alındı. Koroner anjiyografileri tamamen normal olan 80 olgu (yaş ortalaması 53.45 ± 10.00 yıl)kontrol grubu, en az bir koroner arterinde %50 veya daha fazla darlığı bulunan 158 olgu (yaş ortalaması 55.12 ± 9.80 yıl) KAH grubu olarak alındı. KAH grubunda serum DHEAS düzeyleri (88.21 ± 54.59 µg/dL) kontrol grubuna göre (115.18 ± 61.04 µg/dL) anlamlı derecede d p k bulundu (p<0.001). Serum DHEAS düzeyleri bir damar hastalığına sahip olgularda 100.76 ± 49.30 µg/dL, iki damar hastalığına sahip olgularda 88.49 ± 53.27 µg/dL ve üç damar hastalığına sahip olgularda 75.56 ± 57.94 µg/dL olarak tespit edildi. Kontrol grubuna göre iki ve üç damar hastalığına sahip kişilerdeki serum DHEAS düzeyleri anlamlı derecede d p kt  (sırasıyla p<0.05, p<0.001). Serum DHEAS düzeyleri ile KAH ve tutulan damar sayısı arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (sırasıyla r=-0.225, p<0.001; r=-0.269, p<0.001).

Sonuç olarak anjiyografi ile KAH tespit edilmiş erkeklerde d p k serum DHEAS düzeyinin ateroskleroz gelişmesinde diğer bir risk fakt r  olabileceğı kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Dehidroepiandrosteron s lfat, Koroner arter hastalığı

T Klin Kardiyoloji 2000, 13:413-416

Summary

Several studies have indicated that endogenous sex hormones may play a role in the etiology of coronary artery disease (CAD). In general, it was determined that there was a correlation between CAD and hyperostrogenemia and hypoandrogenemia. This study was carried out with the aim of determining the relationship of dehydroepiandrosterone sulfate (DHAES), an adrenal sex steroid, with CAD in males. Two hundred and thirty eight male cases admitted to diagnostic coronary angiography were included in the study. Eighty cases whose coronary angiographies were completely normal (mean age 53.44 ± 10.00 year) were taken as the control group, and 158 cases who had at least 50% obstruction or more than (mean age 55.12 ± 9.84 year) were taken as the CAD group. The levels of serum DHEAS in the CAD group (88.21± 54.59 µg/dL) were found lower than in those of the control group (115.18 ± 61.04 µg/dL) (p<0.001).

It was detected that the level of serum DHEAS in one vessels disease was 100.76 ± 49.30 µg/dL, in the cases with two vessels disease was 88.49 ± 53.27 µg/dL, and the ones with three vessels disease was 75.46 ± 57.94 µg/dL. The levels of serum DHEAS in the cases with two or three vessels disease were significantly low when compared to the control group (p<0.05, p<0.001 respectively). It was detected that there was a significantly negative correlation between the levels of serum DHEAS and CAD and the number of diseased coronary vessels. (r= -0.225, p<0.001 and r= -0.269, p<0.001 respectively). Consequently, in males diagnosed of CAD with angiography it was concluded that the level of serum DHEAS might be another important factor in development of coronary atherosclerosis.

Key Words: Dehydroepiandrosterone sulfate, Coronary heart disease

T Klin J Cardiol 2000, 13:413-416

Geliř Tarihi: 18.10.1999

Yazıřma Adresi: Dr.M. Kemal EROL
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD, 25050 ERZURUM

Menopoz  ncesi kadınlar ile erkekler arasındaki koroner kalp hastalığı ile ilişkili mortalite ve morbiditede belirgin fark bulunması ve menopoz sonrası kadınlarda iskemik kalp hastalıklarında be-

lirgin artış saptanması aterosklerozda etiyolojik veya modüle edici bir faktör olarak endojen seks hormonlarının rolü olabileceğini düşündürmüştür. Bu amaçla günümüze değin yapılan araştırmalarda genel olarak; koroner ateroskleroz ile serum androjen seviyeleri arasında zıt yönlü, serum östrojen seviyeleri arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır (1).

Bu çalışma böbreküstü bezi korteksinden salgılan androjenik bir hormon olan dehidroepiandrosteron sülfat ile koroner ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştırmak amacı ile yapıldı.

Materyel ve Metod

Çalışmaya Ocak 1997-Ocak 1998 tarihleri arasında kliniğimizde diyagnostik koroner anjiyografi uygulanan 238 erkek olgu alındı. Koroner anjiyografisinde en az bir koroner arterinde %50 veya daha fazla darlık tespit edilen 158 olgu koroner arter hastalığı grubu olarak alındı. Yapıca benzer olan ve koroner anjiyografisi tamamen normal olan 80 olgu kontrol grubu olarak alındı. Endokrinolojik hastalığı olanlar, hormon tedavisi görenler, primer karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliği olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Tüm olguların yaş, boy, vücut ağırlığı, diabetes mellitus, hipertansiyon, ailede prematür KAH ve sigara kullanma anamnezi kaydedildi. Oniki saatlik açlığı takiben sabah saatlerinde venöz kan örnekleri vucutainer tüplere alındı. 2000 g'de 10 dakika santrifüj edildi ve serum örnekleri ayrılarak analiz gününe kadar -70°C'de derin dondurucuda saklandı. Serum trigliserid (TG), total kolesterol (TK) ve serum yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri hazır ticari kitlerle (Boehringer Mannheim, Germany) enzimatik yöntemlerle Hitachi 717 otoanalizöründe ölçüldü. Serum düşük dansiteli lipoprotein seviyesi Fridewald ve arkadaşları tarafından geliştirilen formülle hesaplandı (2). Serum DHEAS düzeyi ise kemiluminesant immünassay ile hazır ticari kit kullanılarak (immuliteR DHEA-SO₄, DPC) otoanalizörde ölçüldü.

Tüm olgulara perkütan femoral arter yolu ile Judkins tekniği kullanılarak koroner anjiyografi uygulandı. Koroner anjiyografi filmleri birbirinden habersiz üç ayrı deneyimli kardiyolog tarafından görsel olarak değerlendirildi. Koroner arter lezyon-

ları bulunduğu damara göre ana koroner arter (LMCA), sol inen arter (LAD), sirkumfleks arter (LCx) ve sağ koroner arter (RCA) lezyonu olarak ayrıldı. Major yan dallardaki tıkalıcı lezyonlar ilgili arterin lezyonu olarak kabul edildi. Hastalar tutulan damar sayısına göre bir damar hastalığı (1 DH), iki damar hastalığı (2 DH) ve üç damar hastalığı (3DH) olarak gruplandı.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen veriler ortalama ± standart sapma olarak verildi. Farklı grupların ortalamlarının karşılaştırılmasında Student's t testi, farklı değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde korelasyon analizi kullanıldı. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Koroner anjiyografileri tamamen normal olan kontrol grubunun (n=80) yaş ortalaması 53.45 ± 10.00 yıl, KAH grubunun (n= 158) yaş ortalaması 55.12±9.80 yıl idi. KAH grubundaki 58 olgu (yaş ortalaması 53.67 ± 11.99 yıl) bir damar hastalığına, 42 olgu (yaş ortalaması 55.16±7.90 yıl) iki damar hastalığına, 58 olgu (yaş ortalaması 56.27 ± 9.10 yıl) üç damar hastalığına sahipti.

KAH grubu ile kontrol grubu arasında yaş, vücut kitle indeksi, aile anamnezi, diabetes mellitus, hipertansiyon, sigara içimi, TG ve HDL kolesterol açısından anlamlı fark bulunmaz iken; TK (p<0.001) ve LDL kolesterol (p<0.005) açısından önemli farklılık mevcuttu. Kontrol grubu ve KAH grubundan elde edilen veriler Tablo 1'de gösterilmiştir. Serum DHEAS düzeyleri KAH grubunda (88.21 ± 54.59 µg/dL) kontrol grubuna göre (115.18±61.04 µg/dL) anlamlı derecede düşük bulundu (p<0.001). Serum DHEAS düzeyleri 1DH grubunda 100.76±49.30 µg/dL, 2 DH grubunda 88.49 ± 53.27 µg/dL, 3 DH grubunda 75.46±57.94 µg/dL idi. Serum DHEAS düzeyi koroner arter hastalığının yaygınlığı arttıkça azalma göstermekteydi. 1 DH grubunda kontrol grubuna göre daha düşük düzeyler bulunmasına rağmen aradaki fark anlamlı derecede değildi (p>0.05). 2 DH'na sahip ve 3 DH'na sahip olgularda tespit edilen düzeyler istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla p<0.05, p<0.001). Tablo 2'de damar tutulumuna göre tespit edilen DHEAS düzeyleri verilmiştir. Serum

Tablo 1. Kontrol grubu ve KAH grubundan elde edilen veriler

	Kontrol Grubu (n=80)	KAH Grubu (n=158)	p
Yaş (yıl)	53.45 ± 10.00	55.12 ± 9.80	AD
BMI	26.88 ± 3.92	26.25 ± 3.74	AD
Aile Anamnezi	7 (%8.75)	13 (%8.22)	AD
Hipertansiyon	8 (%10)	13 (%7.59)	AD
Diabetes Mellitus	4 (%5)	10 (%6.33)	AD
Sigara İçimi	42 (%52.5)	98 (%62.02)	AD
Trigliserit (mg/dL)	180.17 ± 72.46	207.88 ± 97.28	AD
Kolesterol (mg/dL)	177.50 ± 39.22	207.24 ± 40.22	p<0.001
HDL (mg/dL)	42.52 ± 8.19	40.28 ± 6.73	AD
LDL (mg/dL)	103.90 ± 32.81	125.59 ± 39.79	p<0.005
DHEAS (µg/dL)	115.18 ± 61.04	88.21±54.59	p<0.001

AD: Anlamlı değil

Tablo 2. Koroner arter hastalığının yaygınlığına göre serum DHEAS değerleri (µg/dL)

Kontrol Grubu n =80	Bir Damar Hastalığı n = 58	İki Damar Hastalığı n = 42	Üç Damar Hastalığı n = 58
115.21 ±54.41	100.76 ± 49.30 AD	88.49 ±53.27 p< 0.05	75.46 ± 57.94 p< 0.001

AD: Anlamlı değil

DHEAS düzeyi ile aterosklerozun bulunduğu koroner arter sayısı arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi ($r=-0.269$, $p<0.001$). Korelasyon analizinde serum DHEAS düzeyi ile yaş ($r=-0.3764$, $p<0.001$) ve KAH ($r=-0.225$, $p<0.001$) arasında anlamlı derecede ters ilişki vardı.

Tartışma

DHEAS böbreküstü bezi korteksinden salınan 17 karbonlu ve serumda en yüksek konsantrasyonda bulunan steroid yapıda androjenik bir hormondur (3). DHEAS ve dehidroepiandrosteron'un anti-aterojenik etkisinden otuz yıldan fazla süredir biphelenilmektedir; ancak bugüne değin insanlarda yapılan çalışmalarda böyle bir etkinin varlığını desteklemek veya reddetmek için çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir (4-7).

Erkeklerde KAH ile dolayımındaki testesteron ve DHEAS düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı biri randomize tedavi, sekizi prospektif ve otuzu kesitsel toplam 39 çalışmanın incelenmesinde; randomize tedavi çalışmasında testos-

terone undecanoate verilen 62 anjina pektorisli hastanın plasebo grubuna göre önemli derecede yararlandığı rapor edilmiştir. Prospektif çalışmalarda serum testesteron düzeyi ile KAH arasında önemli bir ilişki bulunmaz iken, serum DHEAS düzeyi ile KAH arasında ya zıt yönlü bir ilişki olduğu ya da bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır. Otuz kesitsel çalışmanın 18'inde serum testesteron ve/veya DHEAS düzeyleri düşük bulunurken, 11'inde kontrol grubu ile benzer konsantrasyonlar bulunduğu saptanmıştır. Bu 39 çalışmadan ortak olarak; DHEAS'ın erkeklerde KAH gelişmesi üzerine iyi yönde veya nötr etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (5).

Erkeklerde serum DHEAS düzeyi ile KAH arasındaki ilişkiyi gösteren en önemli çalışmalardan biri Barret-Connor ve arkadaşlarınınca (8) yürütülen on iki yıllık prospektif çalışmadır. Bu çalışmada 50 yaşın üzerindeki erkeklerde baplangıçta ölçülen serum DHEAS düzeyi ile oniki yıllık takipte gelişen kardiyovasküler mortalite arasında anlamlı zıt yönde ilişki olduğu

görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada serum DHEAS düzeyinde desilitrede 100 µg'lık bir artışın kardiyovasküler mortaliteyi %48 azalttığı ileri sürülmüştür.

Mitchell LE ve arkadaşlarının (9) yapmış olduğu çalışmada; erkeklerde 56 yaş altında pre-matür infarktüs ile serum DHEAS düzeyleri arasında zıt yönlü ilişki bulunmuş ve bu ilişkinin total kolesterol, trigliserit, total kolesterol/HDL kolesterol, apo AI, apo AII ,apo B ve vücut kitle indeksi gibi diğer risk faktörlerinden bağımsız olduğu tespit edilmiştir.

Herrington DM ve arkadaşlarınınca (10) yapılan çalışmada; koroner anjiyografi ile en az bir adet %50 veya daha fazla tıkaçıcı lezyonu bulunan olgulardaki serum DHEAS düzeyleri normal koroner anjiyografiye sahip kişilerinkine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada serum DHEAS düzeyi ile tutulan damar sayısı ve aterosklerozun yaygınlığı arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir.

Bu çalışmamızda koroner arter hastalığı bulunan erkeklerde koroner arter hastalığı bulunmayanlara göre serum DHEAS düzeyleri belirgin olarak düşük bulundu. Ayrıca serum DHEAS ile tutulan damar sayısı arasında anlamlı zıt yönlü ilişki tespit edildi. Bu sonuçlar yukarıda belirtilen çalışmalarda rapor edilen sonuçlarla uyumludur. Normalde serum DHEAS düzeyi yaş ile orantılı bir azalma gösterir (3). Bu çalışmaya alınan KAH grubu ve KAH alt grupları ile kontrol grubundaki olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığından dolayı, KAH grubunda elde ettiğimiz sonuçların düşüklüğü yaş ile açıklanamaz ve serum DHEAS seviyelerini etkileyebilecek durumlar da dıplama kriteri olarak alındığı için, bu çalışmada elde edilen sonuçlar düşük serum DHEAS düzeyinin koroner aterosklerozda rol oynayabileceği görüşünü destekler niteliktedir.

DHEAS düzeyi ile koroner ateroskleroz arasındaki ilişkinin mekanizması bugün tam olarak belli değildir. Bu etkisi indirek yolla olabilir. Lipid biyosentezi için gerekli olan NADPH koenzimi pentoz fosfat yolu tarafından sağlanır. Pentoz fosfat yolunda hız kısıtlayıcı bir enzim glukoz-6-fosfat

dehidrogenaz DHEAS tarafından inhibe edilmektedir. Düşük serum DHEAS düzeylerinde bu inhibisyonu kalkarak NADPH-bağımlı lipogenezi artırır. Bu şekilde DHEAS düzeyinin ateroskleroz katkısı oluyor olabilir. Bunun yanında DHEAS'ın antiproliferatif etkileri de aterosklerozda koruyucu bir faktör olabilir. Azalmış DHEAS düzeylerinin vasküler intimal hücre proliferasyonuna yol açarak aterosklerotik plak formasyonuna katkıda bulunması olası bir mekanizmadır.

Sonuç olarak; erkeklerde bilinen risk faktörleri yanında düşük serum DHEAS düzeylerin de koroner ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabileceğini gösteren ve reddeden farklı çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmanın sonuçları böyle bir ilişkiyi destekler niteliktedir. Bu etkinin mekanizmasını tam olarak anlayabilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Chute CG, Baron JA, Plymate SR, et al. Sex hormones and coronary artery disease. *Am J Med* 1987; 83: 853-9.
2. Fridewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of the concentration of LDL cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
3. Parker LN. Adrenal androgens. In: Degroot LJ et al (eds). *Endocrinology*: Philadelphia: WB Saunders company, 1995: 1836-52.
4. LaCroix AZ, Yano K, Reed DM. Dehydroepiandrosterone sulfate, incidence of myocardial infarction, and extent of atherosclerosis in men. *Circulation* 1992; 86(5): 1529-35.
5. Alexandersen P, Hearbo J, Christiansen C. The relationship of natural androgens to coronary heart disease in males: a review. *Atherosclerosis* 1996; 125 (1): 1-13.
6. Plasma levels of estradiol, testosterone, and DHEAS do not predict risk of coronary artery disease in men. *J Androl* 1990; 11(5): 460-79.
7. Herrington DM. Dehydroepiandrosterone and coronary atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 774: 271-80.
8. Barrett-Connor E, Khaw K, Yen SSC. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1986; 315 (24): 1519-24.
9. Mitchell LE, Sprecher DL, Borecki IB, et al. Evidence for an association between dehydroepiandrosterone sulfate and nonfatal, premature myocardial infarction in males. *Circulation* 1994; 89(1): 89-93.
10. Herrington DM, Gordon GB, Achuff SC, et al. Plasma dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in patients undergoing diagnostic coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16 (6): 862-70.

