

Koroner Arter Hastalığı Olan Erkeklerde Seks Hormonları, Seks Hormonları Bağlayıcı Globulin ve Lipid Profili İlişkisi

The Relationship Between Sex Hormones, Sex Hormone Binding Globulin and Lipid Profile in Men with Coronary Artery Disease

Semra Aksu Düzcü*

Füsun Üstüner**

Banu Arslan Şentürk**

Serdar Deveci***

Murat Yeşil***

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

*I. Biyokimya Laboratuvarı, **I. Biyokimya Kliniği, ***I. Kardiyoloji Kliniği

ÖZET

Amaç: Koroner arter hastalığı prevalansı erkeklerde, kadınlara oranla daha fazladır. Seks hormonlarının lipid profili üzerindeki etkileri, bu farklılıkta rol oynuyor olabilir. Ancak seks hormonlarının erkek cinsiyet ve kardiyovasküler risk arasındaki ilişkideki rolü tam olarak açıklanamamıştır. Bu çalışmanın amacı koroner arter hastalığı olan erkeklerde lipid profili, seks hormonları ve seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya anjiyografik olarak koroner arter hastalığı tanısı konan 46 erkek olgu grubu olarak, anjiyografik olarak normal, yaş grubu uyumlu 30 erişkin erkek ise kontrol grubu olarak kabul edildi. Olgu ve kontrol grubunda serum total testosteron, serbest testosteron, östradiol, SHBG, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri saptandı. Tüm bireylerde serbest androjen indeksi ((total testosteron / SHBG) x 100) hesaplandı.

Bulgular: Koroner arter hastalığı olan olgularda kontrol grubuna göre total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol ve SHBG düzeyleri anlamlı olarak yüksek (sırasıyla p= 0.01, p= 0.001, p= 0.022, p= 0.001), HDL-kolesterol, serbest testosteron, total testosteron /östradiol oranı ve serbest androjen indeksi değerleri ise düşük bulundu (sırasıyla p= 0.033, p= 0.009, p= 0.04, p= 0.001). Tüm grupta demografik veriler ve biyokimyasal parametreler arasındaki bağıntıya bakıldığında, serum total testosteron konsantrasyonları ile HDL- kolesterol arasında pozitif ilişki saptandı (r= 0.408, p= 0.001).

Sonuç: Sonuçlarımız, koroner arter hastalığı olan erkeklerde düşük serum androjen düzeylerinin lipoprotein metabolizması üzerindeki etkilerinden dolayı kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olarak kabul edilebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Koroner arter hastalığı, seks steroidleri, seks hormon bağlayıcı globulin, lipid profili, HDL-kolesterol

Bu çalışmanın ön sonuçları Balkan Journal of Clinical Laboratory kongresinde (September 04-07, 2007 Antalya/ Turkey) poster olarak sunulmuştur (PP-127).

ABSTRACT

Objective: The prevalence of coronary artery disease is much higher in men than in women and sex hormones might play a role in these differences via their influence on lipid profile. However, the role of sex hormones in the relationship between male gender and cardiovascular risk remains unclear. The aim of this study was to evaluate the relationship between serum levels of several sex hormones, sex hormone binding globulin (SHBG) and lipid profile in men with coronary artery disease.

Materials and Methods: We determined serum total testosterone, free testosterone, estradiol, sex hormone binding globulin, total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol in 46 male patients with angiographically defined stable coronary artery disease and in 30 healthy and age-matched controls. Free androgen index ((total testosterone / sex hormone binding globulin) x 100) were calculated for each object.

Results: The patients with coronary artery disease presented significantly increased values of total cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol and sex hormone binding globulin levels ($p= 0.01$, $p= 0.001$, $p= 0.022$, $p= 0.001$, respectively) and decreased values of HDL-cholesterol, free testosterone, total testosterone/ estradiol ratio and free androgen index with respect to the control group ($p= 0.033$, $p= 0.009$, $p= 0.04$, $p= 0.001$, respectively). The correlations between hormone levels and metabolic parameters were also calculated. Serum total testosterone levels correlated positively with HDL-cholesterol ($r= 0.408$, $p= 0.001$).

Conclusion: The results in the present study suggest that low serum androgen level may be a risk factor for coronary artery disease, which may be related to their influence on plasma lipoprotein metabolism.

Key Words: Coronary artery disease, sex steroids, sex hormone binding globulin, lipid profile, HDL-cholesterol

GİRİŞ

Gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler hastalıklar ölümlerin en sık sebebidir (1). Koroner arter hastalığı (KAH) prevalansı erkeklerde, kadınlara oranla daha fazladır. Seks hormonlarının lipid profili üzerindeki etkileri, bu farklılıkta rol oynuyor olabilir (2). Anabolik androjenik steroidlerin fazla kullanımı ya da hiperandrojenizm gözlenen kadınlardaki yüksek KAH oranları da androjenlerin pro-aterojenik etkileri olduğu hipotezini desteklemektedir (3). Karşıt görüş olarak androjenlerin KAH'a karşı koruyucu etkilerinin rapor edildiği bir çalışma da bildirilmiştir (4). Ancak birçok çalışmada düşük androjen düzeyleri ile KAH (5), aterojenik lipid profili (6,7), hipertansiyon, obezite, insülin direnci (8) gibi kardiyovasküler risk faktörleri arasında ters ilişki saptanmıştır.

Bazı çalışmalar da total testosteronun (TT) KAH ile direkt ilişkisi yerine, TT'nun seks hormon bağlayan globulin (SHBG) ve/veya serum lipidleriyle olan etkileşimine odaklanmıştır (10,11). Zira SHBG özellikle erkek-

lerde plazma HDL-kolesterol düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (12).

Literatürlerde daha geniş gruplarda koroner damar tıkanıklık düzeyleri ile seks hormonları arasındaki ilişki açısından benzer çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bu çalışmalarda testosteron ve HDL kolesterol arasında ilişki bulunmamış veya cinsiyet hormonlarını, SHBG düzeylerini ve lipoprotein dağılımını etkilediği düşünülmese rağmen (12) obezite ve vücut yağ dağılımı gibi metabolik sendrom bileşenleri göz ardı edilmiştir (9).

Bu nedenle yaptığımız çalışmada, anjiyografik olarak KAH tanısı almış, metabolik sendrom bileşenleri de bilinen erkek hastalarda lipid profili, seks hormonları (TT, serbest testosteron (ST), Östradiol (E2) ve TT/ E2 oranı) ve SHBG düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesini amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Kardiyoloji Kliniğine göğüs ağrısı

şikayetiyle başvuran 76 kişi kabul edildi. Tüm bireyler koroner anjiyografi sonuçlarına göre olgu ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı. Koroner anjiyografide ana koroner arterlerinden en az birisinde %50'den fazla tıkanıklık tespit edilen 46 kişi olgu grubu olarak (13), koroner anjiyografileri normal olan 30 kişi kontrol grubu olarak kabul edildi. Daha önce geçirilmiş iskemik kalp hastalığı, primer hiperlipidemisi, diyabeti ve ciddi sistemik hastalığı olan, sigara ve alkol kullanan kişiler çalışmaya kabul edilmedi. Bütün katılımcılardan çalışmaya katılımları ile ilgili onay alındı. Seçilmiş bireylerden kan örnekleri, anjiyografi öncesi sabah saat 08.00-10.00 arası, 8-12 saatlik açlıktan sonra toplandı. Kan örnekleri oturur pozisyonda 8 mililitrelik vakumlu jelli tüplere alındı. Örnekler 1600 × g de 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve çalışma yapılabildiği kadar -80 °C de saklandı.

Biyokimyasal parametreler Abbott Architect c8000 otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak ölçüldü (Abbott Laboratories, USA). LDL kolesterol konsantrasyonları Friedewald formülü kullanılarak hesaplandı. Serum TT, E2 ve insülin konsantrasyonları elektrokemiluminesans yöntemiyle Siemens ACS CENTAUR otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak ölçüldü (Siemens Corporation, USA). Serum ST düzeyleri Biosource Europe Free Testosteron ELISA kiti (Biosource Europe S.A., Belgium) ile Labotech mikroelisa cihazında çalışıldı. ST için örneklerin tümü aynı çalışmada analiz edildi, ve sonuçlar pg/ml cinsinden saptandı. Serbest androjen indeksi (SAI) = (TT / SHBG) × 100 formülü ile hesaplandı. SHBG immunoradyometrik ölçümle DSL-10-7400 ACTIVE kiti (Diagnostic System Laboratories, Webster, Texas, USA) kullanılarak çalışıldı.

İstatistik:

Elde edilen veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Olgu ve kontrol grubunun ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında t testi kullanıldı. Pearson korelasyon katsayısı (r) değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde kullanıldı ve p<0.05 seviyesi anlamlı

kabul edildi. HDL kolesterol üzerinde farklı değişkenlerin etkisini incelemek üzere Stepwise çoklu regresyon analizi uygulandı. Bütün analizler SPSS (version 11,0) kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Olgu grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak serum total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol yüksek, HDL kolesterol ise düşük bulundu (sırasıyla; p = 0.01, p = 0.001, p = 0.022, p = 0.033). Olgu grubunda kontrol grubuna göre, serbest testosteron düzeyleri, SAI ve TT/ östradiol oranı istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (sırasıyla; p = 0.009, p= 0.001, p = 0.04). KAH olan bireylerin SHBG düzeyleri ise istatistiksel olarak yüksek saptandı (p = 0.001) (Tablo 1).

Açlık glukoz, insülin düzeyleri, vücut kütle indeksi (VKI) ve bel çevresi ölçümleri KAH grubunda kontrol grubuna göre rakamsal olarak yüksek bulundu, ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 1).

Serum TT konsantrasyonları ile serum HDL-kolesterol değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bağlantı saptandı (r =0.408; p = 0.001) (Şekil 1). Serum TT konsantrasyonları ile insülin (r = -0,291; p = 0.011), VKİ (r = -0.366; p = 0.001) ve bel çevresi (r= -0.351, p = 0.002) arasında negatif yönde anlamlı bağlantı saptandı. HDL-kolesterol ile sırasıyla, SHBG (r = 0.522; p = 0.003), TT/östradiol oranları (r = 0.241; p = 0.036) ve SAI (r = 0.241; p = 0.036) pozitif yönde anlamlı bağlantı gösterirken, VKI (r = -0.279; p = 0.01) ve bel çevresi (r = -0.307; p = 0.007) negatif yönde anlamlı bağlantı gösterdi.

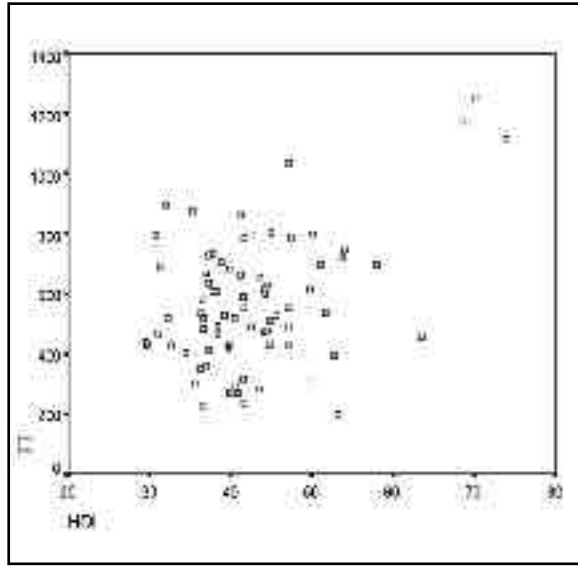
Çoklu stepwise regresyon analizi uygulandığında ve HDL-kolesterol bağımsız değişken olarak kabul edilip yaş, obezite ve vücut yağ dağılımı gibi testosteron konsantrasyonlarını etkileyebilen faktörler dışlandıktan sonra HDL-kolesterol düzeyleri ile TT düzeyleri (R²=0.251, F=4.679, p=0.005) ve SHBG arasındaki pozitif ilişki değişmeyerek (R²= 0.273, F=4.327, p=0.008) anlamlı kaldı.

Tablo 1. Koroner arter hastalığı olan ve kontrol gruplarına ait demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması (veriler ortalama \pm standart sapma değerleri olarak sunulmuştur. P*t testi)

Laboratuvar Parametreleri	Olgu grubu (n= 46)	Kontrol grubu (n= 30)	P*
Total Testosteron (ng/dl)	568.2 \pm 204.1	583.4 \pm 235.2	0,767
Serbest Testosteron (pg/ml)	28 \pm 7.1	32 \pm 5	0,009
Östradiol (pg/ml)	49.7 \pm 17.9	43.7 \pm 22.9	0,208
Total Testosteron / Östradiol	123 \pm 10	160 \pm 5	0,04
SHBG (nmol/L)	62.9 \pm 18.4	41.3 \pm 16.2	0,001
SAI	30.5 \pm 3	48.5 \pm 3.4	0,001
Total kolesterol (mg/dl)	213 \pm 33	191 \pm 37	0,01
Trigliserid (mg/dl)	170 \pm 76	118 \pm 55	0,001
HDL-kolesterol (mg/dl)	41 \pm 7	45 \pm 10	0,033
LDL-kolesterol (mg/dl)	138 \pm 27	122 \pm 30	0,022
Glukoz (mg/dl)	89 \pm 15	88 \pm 14	0,767
Açlık insülin (μ U/ml)	7.3 \pm 6.2	5.6 \pm 3.3	0,163
VKI (kg/m ²)	26.1 \pm 3.1	25 \pm 3.9	0,571
Bel çevresi (cm)	91.6 \pm 8.9	90 \pm 11.6	0,481

Veriler ortalama \pm standart sapma değerleri olarak sunulmuştur. P*:t test

SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin, SAI: Serbest androjen indeksi, VKİ:Vücut kütle indeksi



Şekil 1. Serum total testosteron (ng/dl) ile HDL-kolesterol (mg/dl)düzelelerarasındaki bağıntı analiz grafiği.

TARTIŞMA

Erkeklerde miyokard enfarktüsünün yaygınlığından dolayı, testosteron bugüne kadar KAH'na yol açan risk faktörlerinden birisi olarak düşünülmüştür. Erkeklerde ergenliğe geçişte endojen androjenlerin yükselmesi ile HDL-kolesterol düzeylerinde görülen düşüş

de androjenlerin aterojenik etkileri olduğu düşüncesini deste klemektedir (3). Farklı olarak, Alexandersen P. ve ark. kastre erkek tavşanlarda yaptıkları çalışmada, doğal androjen replasmanının aterom plağı oluşumunu baskıladığını göstermiştir (14).

Bu çalışmada, metabolik sendrom bileşenleri de bilinen KAH tanısı almış erkek bireylerde bazı seks hormonlarının (TT, ST, östradiol ve TT/ östradiol) ve SHBG düzeylerinin belirlenmesini ve bu hormonlar ile lipoprotein düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesini amaçladık.

KAH ile androjenlerin ilişkisini araştıran klinik çalışmalarda TT düzeyleri düşük veya benzer bulunmuştur ve yüksek testosteron düzeyleri ile KAH arasında ilişki saptanmamıştır (15,16). Biz de çalışmamızda olgu grubunda TT düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte rakamsal olarak daha düşük bulduk. Ayrıca olgu grubunda serum ST düzeylerini de diğer çalışmalarda benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı düşük bulduk (17). Sonuçlarımız androjenlerin erkeklerde aterosklerozise karşı koru-

yucu bir rol üstlen ebileceği hipotezini desteklemektedir.

Kadınlarda temel seks hormonu olan östrojenin aterogeneze karşı koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir (18). Ancak erkeklerde miyokard infarktüsü sonrasında saptanan yüksek östradiol ve östron seviyeleri, östrojene maruz kalmanın ateroskleroza neden olduğunu düşündürmektedir (19). Ayrıca KAH olan erkeklerde östrojenin aterojenik lipid profilinin oluşumunda rolü olduğunu ileri süren araştırmalar da bulunmaktadır (9,20). Ancak erkeklerdeki hiperöstrojenemi ile KAH ilişkisi birçok çalışmada doğrulanmamış, iskeminin yarattığı stresin östradiol yükselmesinde rol oynamış olabileceği öne sürülmüştür (21). Bizim çalışmamızda da KAH olan erkeklerde kontrollere göre östrojen seviyeleri yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. Bu çelişkili veriler nedeniyle erkeklerde ateroskleroz patojenizini belirlemede kandaki östrojen seviyesi yerine TT/östradiol oranının kullanılabileceği düşünülmektedir (22).

Çalışmamıza kabul edilen olgu grubundaki erkeklerin beklendiği gibi kontrol grubuna kıyasla aterojenik lipid profiline sahip oldukları gözlemlendi (yüksek total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve düşük HDL-kolesterol). Ayrıca HDL-kolesterol ile TT ve TT/östradiol oranları arasında pozitif bağlantı tespit edildi. Yaş, obezite (VKI olarak), vücut yağ dağılımı (bel çevresi olarak), insülin direnci (HOMA- IR) gibi araştırma sonuçlarımızı etkileyebilen faktörler regresyon analizi ile dışlandıktan sonra TT ile HDL-kolesterol konsantrasyonları arasındaki ilişki değişmeyecek istatistiksel olarak anlamlılığını korudu ($R^2 = 969.1$, $F \text{ ratio} = 14.768$, $p = <0.001$). Bu sonuçlar testosteronun lipid profili üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle anti-aterojenik etkileri olduğunu rapor eden çalışmalarla uyumludur.

Seks hormonlarını bağlayan bir protein olan SHBG'nin erkeklerde plazma lipoprotein

konsantrasyonlarını etkilediği bilinmektedir (10,11). SHBG özellikle erkeklerde plazma HDL-kolesterol düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (12). Ancak SHBG ile plazma lipoproteinleri arasındaki ilişkinin nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Yapılan çalışmalarda, HDL-kolesterol katabolizmasında rol alan hepatik lipaz aktivitesinin, SHBG'nin bağladığı seks hormonları tarafından insülin ve yağ dokusundan bağımsız olarak düzenlendiği bulunmuştur (23). SHBG'nin en iyi bilinen işlevi biyolojik olarak aktif olan serbest testosteron ve östradiolun metabolik oranlarını düzenlemektir. Buna ek olarak hepatik lipaz aktivitesinin östradiol ile baskılanırken, androjenlerle uyarıldığı da bilinmektedir (11). Bu nedenle yüksek SHBG düzeylerinin serbest androjen aktivitesinin azalmasına ve dolayısıyla hepatik lipaz aktivitesinin düşerek HDL kolesterol düzeylerinin yükselmesine neden olabileceği düşünülmektedir. Biz çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak (9) hasta grubumuzun serum SHBG düzeylerini kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulduk ve SHBG ile HDL kolesterol arasında pozitif bağlantı saptadık. Ayrıca yaptığımız regresyon analizi sonucunda, SHBG ile HDL kolesterol arasındaki pozitif ilişki, SHBG düzeylerini etkileyebilecek yaş, VKI, glukoz ve insülin konsantrasyonları gibi faktörlerin düzenlenmesi ile de değişmemiştir ($R^2=0.273$, $F=4.327$, $p=0.008$). Sonuçlarımız erkeklerdeki yüksek KAH riskinin, SHBG'nin plazma lipoprotein konsantrasyonları ile olan ilişkilerine de bağlı olabileceği hipotezini desteklemektedir.

Literatürde düşük düzeyli androjenlerin, obezite ve insülin direnci gibi metabolik parametrelerle ilişkili olduğunu gösteren deliller bulunmasına rağmen (24), KAH olan erkekler ile yapılan çalışmalarda çoğunlukla obezite ve vücut yağ dağılımı gibi olası değişkenlerin kontrolü göz ardı edilmiş ve serum insülin düzeyleri ölçülmemiştir (25). Fakat glukoz ve insülin konsantrasyonları ile TT arasında negatif ilişki de bilinmektedir (8).

Bizim olgu grubumuzda insülin ile TT arasında gözlenen negatif bağıntı da bu çalışmalar ile uyumludur.

Sonuç olarak TT ile HDL kolesterol arasında bulduğumuz pozitif bağıntı ve insülin, VKI, bel çevresi arasında bulduğumuz negatif yönde anlamlı bağıntı düşük serum androjen düzeylerinin kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olarak kabul edilebileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD . Global mortality disability and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease study. *Lancet* 1997; 349: 1436-42.
2. Baret-Connor E. Sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior? The Ancel Keys Lecture. *Circulation* 1997; 95: 252-64.
3. Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individual with small dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 1993; 92(1): 141-6.
4. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: The Framingham study. *Am Intern Med* 1976; 85: 447-52.
5. Rosano GM, Sheiban I, Massaro R, Pagnotta P, Marazzi G, Vitale C, et al. Low testosterone levels are associated with coronary artery disease in male patients with angina. *Int J Impot Res* 2007; 19: 176-82.
6. Mäkinen JI, Perheentupa A, Irjala K, Pöllänen P, Mäkinen J, Huhtaniemi I, et al. Endogenous testosterone and serum lipids in middle-aged men. *Atherosclerosis* 2008; 197: 688-93.
7. Agledahl I, Skjaerpe PA, Hansen JB, Svartberg J. Low serum testosterone in men is inversely associated with non-fasting serum triglycerides: the Tromsø study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: 256-62.
8. Farrell JB, Deshmukh A, Baghaie AA. Low testosterone and the association with type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2008; 34: 799-806.
9. Wranicz JK, Cygankiewicz I, Rosiak M, Kula P, Kula K, Zareba W. The relationship between sex hormones and lipid profile in men with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2005; 101: 105-10.
10. Tchernof A, Labrie F, Bélanger A, Prud'homme D, Bouchard C, Tremblay, et al. Relationships between endogenous steroid hormone, sex hormone-binding globulin and lipoprotein levels in men: contribution of visceral obesity, insulin levels and other metabolic variables. *Atherosclerosis* 1997; 133: 235-44.
11. Bataille V, Perret B, Evans A, Amouyel P, Arveiler D, Ducimetière P, et al. Sex hormone-binding globulin is a major determinant of the lipid profile: the PRIME study. *Atherosclerosis* 2005; 179: 369-73.
12. Hajamor S, Després JP, Couillard C, Lemieux S, Tremblay A, Prud'homme, et al. Relationship between sex hormone-binding globulin levels and features of the metabolic syndrome. *Metabolism* 2003; 52: 724-30.
13. Schuijff JD, Wijns W, Jukema JW, Atsma DE, de Roos A, Lamb HJ, et al. Relationship between noninvasive coronary angiography with multi-slice computed tomography and myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2508-14.
14. Godsland IF, Wynn V, Crook D, Miller NE. Sex, plasma lipoproteins, and atherosclerosis: prevailing assumptions and outstanding question. *Am Heart J* 1987; 114: 1467-503.
15. Wu FC, von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocr* 2003; 24: 183-217.
16. Alexandersen P, Haarbo J, Christiansen C. The relationships of natural androgens to coronary heart disease in males: a review. *Atherosclerosis* 1996; 125: 1-13.
17. Sieminska L; Wojciechowska C, Swietochowska E, Marek B, Kos-Kudla B, Kajdaniuk D, et al. Serum free testosterone in men with coronary artery atherosclerosis. *Med Sci Monit* 2003; 9: 214-218.
18. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Eng J Med* 1991; 325: 756-62.
19. Phillips GB, Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM. Association of hyperestrogenemia and coronary heart disease in men in Framingham cohort. *Am J Med* 1983; 74: 863-9.
20. Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C, Kuzniewicz R, Gola M, Grzeszczak W, et al. Association between lipid profile and circulating concentrations of estrogens in young men. *Atherosclerosis* 2008; 203: 257-62.
21. Yarnell JW, Beswick AD, Sweetnam PM, Riad-Fahmy D. Endogenous sex hormones and ischemic heart disease in men. The Caerphilly prospective study. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 517-20.
22. Dunajska K, Milewicz A, Szymczak J, Jędrzejuk D, Kuliczowski W, Salomon P, et al. Evolution of sex hormone levels and some metabolic factors in men with coronary atherosclerosis. *Aging Mak* 2004; 7: 197-204.

23. Perret B, Mabile L, Martinez L, Tercé F, Barbaras R, Collet X. Hepatic lipase: structure/function relationship, synthesis, and regulation. *J Lipid Res* 2002; 43: 1163-9.
24. Haffner SM, Karhapää P, Mykkänen L, Laakso M. Insulin resistance, body fat distribution, and sex hormones in men. *Diabetes* 1994; 43: 212-9.
25. Mårin P, Holmång S, Jönsson L, Sjöström L, Kvist H, Holm G, et al. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-

aged obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16: 991-7.

Yazışma adresi:

Dr. Banu Aslan Şentürk
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
I. Biyokimya Kliniği, İzmir
E-posta: drbarslan@gmail.com
