

Orijinal makale

Postmenopozal Hormon Replasman Tedavisinin Anjiotensinojen Dönüştürücü Enzim Seviyeleri Üzerine Etkisi

(Effect of postmenopausal hormone replacement therapy on the levels of angiotensinogen converting enzyme)

Seval Atabey HAKTANKAÇMAZ ¹, Özlem Gün ERYILMAZ ¹, Banu Uslu AKÇAL ², Aylin Aker AYRIM ²

¹ Zekai Tahir Burak Kadın Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, ANKARA

² Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Giriş: Postmenopozal dönemde, artan anjiotensinojen dönüştürücü enzim (ACE) seviyeleri, kardiovasküler hastalık risklerinin artışı ile ilişkilendirilmiştir. Hormon replasman tedavisi (HRT) ile bu enzim aktivitesinin azaldığı, böylece kardiyoprotektif bir etki göstereceği belirtilmiştir.

Materyal ve Metot: Prospektif, randomize ve kontrollü bir çalışma olarak yapılan bu araştırmada, 39 hasta transdermal HRT (Grup A; 1,5 mg estradiol +100 mg mikronize progesteron) alırken, geri kalan 52 hastaya da oral HRT (Grup B; 0.625 mg konjuge ekin estrogen + 2,5 mg medroksiprogesteron asetat) verildi. Kontrol grubunu (Grup C) HRT kullanmayan 22 hasta oluşturdu. Altı aylık tedavi sürecini takiben, tüm gruplar, kolesterol, trigliserid, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve ACE düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Oral HRT alan hastaların, VLDL ve ACE değerleri, kontrol hastalarına oranla anlamlı olarak düştükçe, HDL değerleri de anlamlı olarak yüksek ölçüldü (sırasıyla p=0,04; p=0,01; p=0,01). Transdermal HRT alan grupta, VLDL ve ACE değerleri, kontrolle karşılaştırıldığında, anlamlı olarak düşük tespit edildi (sırasıyla p=0,0001, p=0,04). Transdermal ve oral HRT alan gruplar karşılaştırıldığında, ACE değerleri açısından bir fark tespit edilmedi (p>0,05).

Tartışma: Postmenopozal HRT kullanımı sonrası azalan ACE seviyeleri, hipertansif hastalarda, kardiovasküler hastalık risklerine karşı sekonder koruyucu etki gösterebilir. Normotansif hastalarda da, bu etki, primer koruyuculuk yönünde gelişebilir.

Anahtar Kelimeler: Menopoz; hormon replasman tedavisi; anjiotensinojen dönüştürücü enzim

ABSTRACT

Background: To analyze the cardioprotective effect of postmenopausal hormone replacement therapy on the levels of angiotensinogen converting enzyme (ACE).

Material and Methods: In this prospective, randomised, controlled study, a total of 81 postmenopausal women were given HRT. Transdermal HRT was given to 39 patients (Group A), and another 52 patients took oral HRT (Group B). Twenty-two patients served as controls in Group C. After sixth months of treatment period all of the groups were compared with respect to serum cholesterol, low density lipoprotein, very low density lipoprotein, high density lipoprotein and ACE levels.

Results: Serum VLDL and ACE levels of the oral route HRT group were significantly lower than the control group, whereas HDL levels were significantly higher (p=0.04; p=0.01; p=0.01, respectively). Serum VLDL and ACE levels of the transdermal route HRT group were also lower than the control group with significant results (p=0.0001; p=0.04, respectively). The comparison of ACE levels between the oral and the transdermal route groups was insignificant (p>0.05).

Conclusions: HRT decreases the serum ACE levels in postmenopausal women. This action may have primary cardioprotective effects in normotensive women or it may secondarily prevent the cardiovascular morbidity in hypertensive women.

Key Words: Menopause; hormone replacement therapy; angiotensinogen converting enzyme

GİRİŞ

Postmenopozal hormon replasman tedavisi (HRT), menopozal şikayetleri hafifletmek ve hayat kalitesini artırmak amaçlı bir tedavidir. Menopoz ile birlikte artan kardiovasküler risklere karşı HRT'nin koruyuculuğu, sıkça çalışılan konulardan biridir.

Gözlemsel olan pek çok çalışma sonucunda, kardiovasküler hastalık riskleri ve mortalite oranlarının HRT etkisi ile azaldığı ifade edilmiştir¹⁻³.

Kardiovasküler risklerin belirlenmesinde, renin-anjiotensin sistemi de çalışılan konulardandır. Anjiotensinojen dönüştürücü enzim (ACE), anjiotensinojeni aktif formu olan ve potent hipertansif etkilere sahip anjiotensine çevirir. Bu enzim seviyesinin yüksekliği ile kardiovasküler hastalık riskleri arasında, doğrudan bir ilişki tespit edilmiştir⁴. Düşük ACE seviyeleri, hipertansiyona karşı koru-

Yazışma adresi:

Özlem Gün ERYILMAZ
Zekai Tahir Burak Kadın Eğitim ve Araştırma Hastanesi
e-mail: drozlemgun@yahoo.com
Yazının geldiği tarih : 27.11.2012
Yayına kabul tarihi : 01.03.2013

yucu etki gösterirken, diğer kardiyak problemlerin de morbiditesini azaltır⁵.

Kardioprotektif etkileri nedeniyle, postmenopozal dönemdeki ACE seviyeleri ve HRT'nin bu enzim üzerindeki etkileri, pek çok araştırma tarafından detaylandırılmıştır. Yapılan deneysel bir çalışmada, östrojenin, ACE mRNA üretimini azalttığı tespit edilmiştir⁶. Başka bir çalışmada, HRT'nin, ACE seviyelerini düşürerek, postmenopozal dönemde, kardiyovasküler hastalıklara karşı, primer koruyucu olduğu ifade edilmiştir⁷. HRT etkisi ile azalan ACE aktivitesinin hipertansif kadınlarda, sekonder koruyucu olduğunu destekleyen çalışmalar da mevcuttur⁸⁻¹⁰.

Biz de mevcut çalışmamızda, postmenopozal HRT tedavisinin, serum ACE seviyelerine olan etkisini belirleyerek, HRT'nin, kardiyak koruyuculuğu konusunda devam eden tartışmalara katkı sağlamayı amaçladık.

MATERYAL VE METOT

Prospektif, randomize ve kontrollü bir çalışma olarak planlanan bu araştırma, Ekim 2001 ve Ocak 2002 tarihleri arasında, Zekai Tahir Burak Kadın Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Menopoz Polikliniği'nde gerçekleştirildi. FSH değerleri sırasıyla 30 IU/ml üzerinde olan ve estradiol değerleri 20 pg/ml'nin altında olan, menopoz tanısı almış toplam 140 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu gruptan, hipertansiyon (n=8), postmenopozal kanama (n=3), bozuk kan lipid profil değerleri (n=9), diabetes (n=1) ve tromboembolik hastalık hikayesi (n=2) nedeniyle toplam 27 hasta, çalışma dışı bırakıldı. Randomizasyon öncesi, 22 hasta ilaç kullanmak istemediğini ifade etti. Sonuç olarak, araştırma toplam 81 hasta üzerinden gerçekleştirildi. Çalışmaya katılmayı reddeden 22 hasta, kontrol grubunu oluşturdu.

Randomizasyon tablosuna göre yapılan dağılım sonrası, 39 hasta transdermal HRT (1,5 mg estradiol+100 mg mikronize progesteron) alırken, geri kalan 52 hastaya da oral HRT (0,625 mg konjuge

ekin estrojen+2,5 mg medroksiprogesteron asetat) verildi. Toplam altı ay süresince tedaviye devam eden gruplar, çalışma süresi sonunda kolesterol, trigliserid, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve ACE düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

Lipid ölçümleri, hastanemiz merkez laboratuvarında gerçekleştirildi. ACE değerleri, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında, kalorimetrik ve enzimatik olarak çalışıldı (ACE RAXT, Technicon, Autoanalyser).

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı ve niceliksel verilerin karşılaştırılmasında independent samples t-test ve Mann-Whitney U Test frekans dağılımı testleri kullanıldı. Gruplar arası analizde, one-way ANOVA, Tukey ve Dunnett testleri kullanılmıştır.

BULGULAR

Tablo 1'de hastaların demografik özellikleri görülmektedir. Yaş, menopoz süresi ve vücut kitle indeksi açısından, gruplar arasında fark yoktur ($p>0,05$). Oral HRT ve transdermal HRT alan hastaların kan değerleri sırası ile Tablo 2'de ve Tablo 3'de özetlenmiştir. Oral HRT alan hastaların, VLDL ve ACE değerleri, kontrol hastalarına oranla anlamlı olarak düşükken, HDL değerleri de anlamlı olarak yüksek ölçülmüştür; sırasıyla $p=0,04$; $p=0,01$; $p=0,01$. Transdermal HRT alan grupta, VLDL ve ACE değerleri, kontrolle karşılaştırıldığında, anlamlı olarak düşük tespit edildi (sırasıyla $p=0,0001$), $p=0,04$). Tablo 4'de, HRT alan her iki grubun kıyaslanması özetlenmiştir. Oral HRT alan hastaların, trigliserid değerleri, transdermal HRT hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük ölçülürken, HDL değerlerinin, oral HRT grubunda, anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,04$, $p=0,01$). ACE değerleri, her iki grup arasında istatistiksel olarak bir anlama ulaşmadı ($p>0,05$).

Tablo 1. Transdermal ve Oral Yolla HRT Alan ve Almayan Hastaların Demografik Özellikleri

	Transdermal (n=39)	Oral (n=52)	Kontrol (n=22)	p değeri
Yaş (yıl)	51,4±1,9	51,0±3,1	51,3±2,5	>0,05
Menopoz süresi (yıl)	1,2±0,4	2,0±2,0	1,5±0,8	>0,05
BMI (kg/m ²)	28,0±4,8	28,0±3,2	30,1±5,2	>0,05

Tablo 2. Oral HRT Alan ve Almayan Hastaların Kan Değerleri

	Oral (n=52)	Kontrol (n=22)	p değeri
Kolesterol (mg/dl)	219,9±27,5	245,9±34,7	0,04
Trigliserid (mg/dl)	187,6±49,4	207,9±64,5	>0,05
LDL (mg/dl)	111,7±21,3	227,5±18,3	>0,05
VLDL (mg/dl)	30,5±11,4	40,6±9,1	0,04
HDL (mg/dl)	55,8±5,7	50,1±10,8	0,01
ACE (U/L)	48,3±30,9	57,9±37,7	0,01

Tablo 3. Transdermal HRT alan ve Almayan Hastaların Kan Değerleri

	Transdermal (n=39)	Kontrol (n=22)	p değeri
Kolesterol (mg/dl)	216,4±81,0	245,9±34,7	>0,05
Trigliserid (mg/dl)	219,5±47,3	207,9±64,5	>0,05
LDL (mg/dl)	105,5±00,0	227,5±18,3	>0,05
VLDL (mg/dl)	35,5±1,0	40,6±9,1	0,0001
HDL (mg/dl)	50,5±5,7	50,1±1,0	>0,05
ACE (UL/l)	38,9±22,1	57,9±37,7	0,04

Tablo 4. Transdermal ve Oral Yolla HRT Alan Hastaların Kan Lipid Değerleri ve ACE Ölçümleri

	Transdermal (n=39)	Oral (n=52)	p değeri
Kolesterol (mg/dl)	215,6±29,7	209,0±34,4	>0,05
Trigliserid (mg/dl)	222,6±44,7	168,9±49,9	0,04
LDL (mg/dl)	117,5±23,8	110,4±18,9	>0,05
VLDL (mg/dl)	35,5±7,4	28,0±10,1	>0,05
HDL (mg/dl)	48,8±6,2	54,6±5,1	0,01
ACE (UL/l)	28,2±24,3	36,2±24,3	>0,05

Tüm tablolarda değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

Postmenopozal HRT ve kardiovasküler hastalıklar arasındaki ilişki, sıkça çalışılmış konulardandır.

Yapılan araştırmaların çoğu gözlemsel ve retrospektif olmakla birlikte, HRT'nin postmenopozal kalp hastalıklarından koruduğu, koroner damar hastalıklarını %30-50 oranında azalttığı ifade edilmiştir^{11,12}. HRT ve kardiovasküler etkiler ile ilgili en geniş araştırma, hemşire grubuna ait bir çalışmadır (Nurse Health Study)¹³. Kalp damar hastalıklarına karşı koruyucu ve riskleri azaltıcı etkisi olduğu ifade edilen bu çalışmada, HRT'nin, primer koruyuculuğa yönelik kullanımı, özellikle menopozun ilk yıllarında tavsiye edilmektedir. Konu ile alakalı olarak, HRT ve renin-anjiyotensin sistem arasındaki ilişkiyi içeren çalışmalarda, HRT etkisi ile ACE seviyelerinin, hem hipertansif hem de normotensif postmenopozal hastalarda düştüğü gösterilmiştir^{5,14}. Benzer başka bir çalışmada, HRT'nin 3 ay gibi kısa bir dönem kullanımının dahi, ACE seviyelerini azalttığı belirtilmiştir⁸. Aynı grup çalışmacının diğer bir analizinde, uzun süreli HRT kullanımı ile, hipertansif ve normotensif hastalarda ACE ölçümlerinin düştüğü ve bradikinin ölçümlerinin de yükseldiği, böylece, kardiovasküler etkileşimde, primer ve sekonder koruyucu etkinliğin ortaya çıktığı gösterilmiştir⁹. Araştırmamız sonucunda elde ettiğimiz veriler, yukarıdaki literatür sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda, HRT ile ACE aktivitesinin azaldığını belirledik. Bu etki ile postmenopozal dönemde, artmış kalp damar hastalıkları riskleri açısından HRT'nin koruyuculuğunu destekledik. Düşük ACE seviyelerinin kardiovasküler koruyuculuğu oldukça iyi bilinen bir konu olduğundan, özellikle hipertansif kadınlardaki menopozal semptomlara

yönelik tedavilerde, HRT mortalite ve morbiditeyi azaltmak adına etkili olabilir. ACE düşüşleriyle birlikte, kan lipid profilinin de aterosklerotik değişimleri engeleyici yönden daha olumlu hale gelmesi, HRT'nin damar koruyuculuğu hakkında daha da güçlü etkilere sahip olduğunun bir göstergesidir.

Çalışmamızdan çıkan diğer bir sonuç da, oral yoldan alınan HRT'nin, transdermal yola oranla, kan lipid değerlerini düzeltmede daha etkili olduğudur. Bu sonuç, benzer yorumlara sahip diğer yayınlarla paralel çıkmıştır¹⁵. Oral yolun lipid seviyelerindeki olumlu etkisi, ACE seviyelerinde gözlenmemiştir. Genel olarak HRT'nin ACE düşürücü etkisi, veriliş yolundan bağımsız gibi görünmektedir.

SONUÇLAR

Mevcut çalışmamızda, HRT'nin, ACE seviyelerini düşürdüğünü belirlerken, ilaç uygulama yolunun (oral veya transdermal), ACE aktivitesini azaltmada, herhangi bir etkiye sahip olmadığını gördük. Sonuç olarak, postmenopozal dönemde azalan östrojen etkisi ile artan kardiovasküler problemler, HRT ile azaltılabilir. Çalışmamız sonucunda gözlediğimiz, HRT kullanımı sonrası azalan ACE seviyeleri, hipertansif hastalarda sekonder koruyucu etki gösterebilir. Normotensif hastalarda da, bu etki, primer koruyuculuk yönünde gelişebilir. Kan lipid profilindeki düzelmelerin de eklenmesi ile HRT'nin periferik damar hadiselerine ve hipertansiyona karşı primer koruyucu olabileceğini veya varolan patolojilerde sekonder iyileştirici etki edebileceği düşüncesini destekledik.

Yazarın beyanı: Çıkar çatışması bulunmamaktadır.
(**Conflict of interest statement:** None declared)

REFERANSLAR

1. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997;336:1769-75.
2. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-41.
3. Rosano GM, Vitale C, Fini M. Cardiovascular aspects of menopausal hormone replacement therapy. *Climacteric* 2009;12 (Suppl 1):41-6.
4. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensinogen converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J Med* 2000;342:145-53.
5. Proudler AJ, Ahmed AIH, Crook D, Fogelman I, Rymer JM, Stevenson JC, et al. Hormone replacement therapy and serum angiotensin-converting enzyme activity in postmenopausal women. *Lancet* 1995;346:89-90.
6. Gallagher PE, Li P, Lenhart JR, Chappell MC, Brosnihan KB. Estrogen regulation of angiotensin-converting enzyme mRNA. *Hypertens* 1999;33: 323-8.
7. Sumino H, Ichikawa S, Kanda T, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with essential hypertension increases circulating plasma levels of bradykinin. *Am J Hypertens* 1999;12:1044-7.
8. Nogawa N, Sumino H, Ichikawa S, et al. Effect of longterm hormone replacement therapy on angiotensin-converting enzyme activity and bradykinin in postmenopausal women with essential hypertension and normotensive postmenopausal women. *Menopause* 2001;8:210-5.
9. Umeda M, Ichikawa S, Kanda T, Sumino H, Kobayashi I. Hormone replacement therapy increases plasma level of angiotensin II in postmenopausal hypertensive women. *Am J Hypertens* 2001;14:206-11.
10. Yıldırım A. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular system. *Arch Turk Soc Cardiol* 2010;38(Suppl 1):32-40.
11. Turhan NÖ, Simavlı S, Gümüş İİ. Postmenopozal Hormon Tedavisi Kardiyovasküler Hastalık Riskini Azaltıyor mu? *Yeni Tıp Dergisi* 2010;27:76-9.
12. Winkler UH. Menopause, hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a review of haemostaseological findings. *Fibrinolysis* 1992;6:5-10.
13. Kornhauser C, Malacara JM, Garay ME, Perez-Luque EL. The effect of hormone replacement therapy on blood pressure and cardiovascular risk factors in menopausal women with moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1997;11:405-11.
14. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril* 2001;75:898-915.