

## Postmenopozal Dönemde Hormon Replasman Tedavisinin nsulin Rezistansı, Bel/Kalça evresi Oranları ve Lipid Profili zerine Etkileri

### Effects of Hormone Replacement Therapy on Insulin Resistance, Waist-to-Hip Ratio and Lipid Profiles in Postmenopausal Women

zgn Araştırma  
Research Article

Seçil Karaca Kurtulmuş , Ebru şahin Güleç , Esra Bahar Gr , Cüneyt Eftal Taner ,  
Yusuf Kurtulmuş 

#### z

**Amaç:** alışmamızda, postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisinin (HRT) metabolik sendromzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Bu alışmaya SSK zmir Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Menopoz Polikliniğine 01.10.2004 ve 31.03.2005 tarihleri arasında başvuran ve menopoz tanısı sırasında bilinen metabolik hastalık (diyabetes mellitus, kardiyovaskuler hastalık ve dislipidemi) yks olmayan 91 olgu dahil edildi. Menopoz tanısı sonrası HRT başlanmış ve halen kullanmakta olan 36 olgu ile hiç HRT kullanmamış 55 olgunun açlık kan şekeri, açlık nslini, serum lipid profili ve kan basıncı düzeyleri karşılaştırıldı. Her bir olguda, Homa nslin Rezistansı (HOMA-IR) formülü ile nslin rezistansı (İR) hesaplandı, obezite ve santral obezite varlığını değerlendirmek için sırası ile vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel-kalça oranları ölçüldü. Her iki grup arasında bu veriler karşılaştırıldı.

**Bulgular:** İki grup karşılaştırıldığında, HRT almayan grupta İR pozitif olan olgu sayısı HRT alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu ( $P=0,006$ ). İki grup arasında obezitesi ve santral obezitesi olan olgu sayısı, serum biyokimyası parametreleri, kan basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Postmenopozal dönemde kullanılan HRT'nin glukoz metabolizması üzerine etkisi net olarak ortaya konmamıştır. Çalışmamızın sonucuna göre, postmenopozal kadınlarda HRT, nslin rezistansını azaltıyor gibi görünmektedir. Bu konuda yapılacak daha detaylı çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar kelimeler:** Menopoz, metabolik sendrom, hormon replasman tedavisi

#### ABSTRACT

**Objective:** In our study, we aimed to investigate the effect of hormone replacement therapy (HRT) on metabolic syndrome in postmenopausal women.

**Method:** This study included 91 patients who applied to SSK zmir Ege Maternity and Gynecology Training and Research Hospital Menopause Outpatient Clinic between 01.10.2004 and 31.03.2005 and who don't have a history of metabolic disease (diabetes mellitus, cardiovascular disease and dyslipidemia). Fasting blood glucose, fasting insulin, serum lipid profile and blood pressure levels were compared in 55 patients who never used HRT and 36 cases in whom HRT was started after the diagnosis of menopause and was still in use. In each case, the insulin resistance (İR) was calculated with the formula of Homa Insulin Resistance (HOMA-IR). The body mass index (BMI) and waist-hip ratios (WHR) were measured to evaluate the presence of obesity and central obesity. These data were compared between the two groups.

**Results:** When the two groups were compared, the number of patients who are positive for IR was significantly higher in the group who don't receive HRT, than the group who receive HRT ( $P=0.006$ ). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of number of cases with obesity and central obesity, serum biochemistry parameters, and blood pressure values.

**Conclusion:** The effect of HRT used in postmenopausal period on glucose metabolism has not been clearly demonstrated. According to the results of our study, HRT appears to decrease insulin resistance in postmenopausal women. More detailed studies should be conducted on this subject.

**Keywords:** Menopause, metabolic syndrome, hormone replacement therapy

Received/Geliş: 15.06.2020  
Accepted/Kabul: 01.07.2020  
Published Online: 30.08.2020

#### Seil Karaca Kurtulmuş

zmir Katip elebi Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Anabilim Dalı,  
zmir - Türkiye

✉ secilkurtulmus@yahoo.com  
ORCID: 0000-0001-8340-7364

#### E. şahin Güleç 0000-0003-0327-5707

zmir Katip elebi Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Anabilim Dalı,  
zmir, Türkiye

#### E.B. Gr 0000-0002-1976-8795

C.E. Taner 0000-0002-5973-4231  
Tepecik Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Kliniği,  
zmir, Türkiye

#### Y. Kurtulmuş 0000-0002-1058-9061

Madde Bağımlılığı,  
Toksikoloji ve İlaç Bilimleri  
Enstitüsü, Ege niversitesi,  
zmir, Türkiye

**Cite as:** Karaca Kurtulmuş S, şahin Güleç E, Gr EB, Taner CE, Kurtulmuş Y. Postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisinin nsulin rezistansı, bel/kalça çevresi oranları ve lipid profili üzerine etkileri. Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi. 2020;30(2):140-7.

 Telif hakkı T.C. Sağlık Bakanlığı zmir Tepecik Eğit. ve Araşt. Hastanesi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayımlanan bütün makaleler Creative Commons Atf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

 Copyright Association of Publication of the T.C. Ministry of Health zmir Tepecik Education and Research Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.

Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY)



## GİRİŞ

Menopozda, yaşlanma ile birlikte overlerdeki primordial folliküllerin sayısı azalır. Bunun sonucunda gelişen seks hormonları düzeyindeki belirgin azalma; sıcak basmaları, gece terlemeleri, duyu durum bozuklukları, uyku bozuklukları, ürogenital bozukluklar, kemik kaybı ve metabolik bozukluklar gibi menopozun rahatsızlık verici semptomlarına yol açar <sup>(1)</sup>. Hormon replasman tedavisi (HRT) menopozal vazomotor semptomlardan yakınan kadınlar için etkili tedavi biçimidir <sup>(2)</sup>. Postmenopozal HRT’de temel tedavi seçeneği östrojenler ve progestinlerdir. Östrojenler HRT’de transdermal veya oral yolla, progestinlerle kombine veya tek başına kullanılabilir <sup>(2)</sup>. Ayrıca, sentetik bir steroid olan Tibolon da hem östrojenik ve daha az oranda progestojenik ve androjenik etkileri hem de doku selektif etkileri olduğu için menopozal semptomların hafifletilmesinde ve postmenopozal osteoporozun koruyucu tedavisinde kullanılan bir başka preparattır <sup>(2)</sup>. Günümüzde hâlen, HRT için belirlenmiş ideal bir protokol yoktur. Her bir preparatın, preparatın cinsine, veriliş yoluna ve dozuna göre farklı avantajları ve dezavantajları mevcuttur <sup>(2)</sup>.

Metabolik sendrom (insülin rezistansı sendromu), ilk kez 1988 yılında Dr. Gerald Reaven tarafından tanımlanmıştır <sup>(3)</sup>. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ile Tip 2 diyabetes mellitus (DM) için artmış metabolik orijinli risk faktörleri kompleksinden oluşur <sup>(3)</sup>. Artmış bel çevresi, hipertansiyon, azalmış HDL kolesterol düzeyi, artmış trigliserid düzeyi ve hiperglisemi, metabolik sendrom kriterleri olarak tanımlanmaktadır <sup>(4)</sup>. Kadınlarda menopozla birlikte östrojen eksikliği yüzünden metabolik sendrom ve metabolik sendromun yol açtığı yaşam süresini kısaltan koroner kalp hastalığı prevalansı artar <sup>(5)</sup>. Bu yüzden postmenopozal dönemdeki kadınlarda kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak ve olumsuz metabolik değişiklikleri düzeltmek amacıyla östrojenin eksojen olarak verilmesi gündeme gelmiştir <sup>(6)</sup>. Ancak,

bu amaçla yapılan postmenopozal HRT’nin etkinliği hâlen tartışmalıdır. Biz bu çalışmada, postmenopozal dönemde HRT alan ve almayan, bilinen metabolik hastalık (diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, dislipidemi) öyküsü olmayan olgularda, metabolik sendrom kriterlerinin görülme sıklığını ve HRT’nin bu kriterler üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza SSK İzmir Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Menopoz Polikliniğine 01.10.2004 ve 31.03.2005 tarihleri arasında başvuran en az 1 yıldır adet görmeyen ve FSH değerleri 40 IU/L’den yüksek olan, 40-70 yaş aralığındaki gönüllüler dahil edildi. HRT grubu, en az 1 yıldır aralıksız olarak HRT kullanımı olarak tanımlandı. Çalışma için lokal etik kurul onayı alındı ve tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onay alındı.

Menopoz tanısı sırasında metabolik hastalık (diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, dislipidemi) öyküsü olanlar, sigara ve alkol kullananlar, düzenli ilaç kullananlar, renal ve hepatik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmamızda, insülin rezistansını (İR) ve eşlik edebilecek biyokimyasal değişiklikleri saptamak için tüm olgulardan açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insülini, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol testleri için 12 saatlik açlık sonrası sabah 08.00’da venöz kan örnekleri vakumlu jelli düz tüplere alındı. Tüm testler Abbott Architect Integrated Autoanalyzer cihazında orijinal test kitleri kullanılarak çalışıldı. LDL kolesterol Friedewald formülüne göre hesaplanarak bulundu. Kan alma aşamasından başlayarak tüm işlemler laboratuvarın test rehberinde tarif edilen standart prosedürlere uygun olacak şekilde gerçekleştirildi.

İnsülin rezistansını ölçmede Homeostasis Model

Assesment Insulin Resistance Index (HOMA-IR) formülü kullanıldı. (HOMA-IR={Açlık plazma insülini X (Açlık plazma glukozu/18)}/22,5). Bu formülle hesaplanan HOMA-IR değeri 2,7'den az olanlarda insülin rezistansının olmadığı, 2,7 ve daha yüksek değerleri olanlarda da insülin rezistansının var olduğu kabul edildi.

Her bir olgu için vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle elde edilen vücut kitle indeksi (VKİ=kg/m<sup>2</sup>) hesaplandı. VKİ'ne göre 2 grup oluşturuldu. VKİ 25'ten az olanlar normal, VKİ 25 ve üzerinde olanlar ise obez olarak kabul edildi.

Santral obezite varlığını değerlendirmek için bel/kalça çevresi oranları (waist-to-hip ratio=WHR) her bir olgu için belirlendi. Bunun için göğüs kafesi alt ucu ile iliak kanat üst kenarı arasındaki en dar yerden bel çevresi ve kalçaların en geniş olduğu yerden de kalça çevresi ölçümleri yapılarak bel/kalça çevresi şeklinde birbirleriyle oranlandı.

Metabolik sendrom kriterlerinde santral obezite tanısı için WHR eşik değeri 0,88 olarak kabul edildiği için 0,88'den düşük olanlarda santral obezite olmadığı, 0,88 ve daha yüksek değerlerde de santral obezite olduğu kabul edildi.

Her bir olgunun 10 dk. oturur pozisyonda dinlendirildikten sonra sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri ölçüldü ve kaydedildi.

Daha sonra olgular HRT alıp almamalarına göre 2 gruba ayrılarak HOMA-IR formülüne göre İR varlığı, VKİ ölçümüne göre obezite varlığı, WHR ölçümüne göre santral obezite varlığı, açlık kan şekeri, serum açlık insülin düzeyi, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol düzeyleri, bazal sistolik ve diastolik kan basıncı düzeyleri ve demografik veriler (yaş, toplam gebelik sayısı, menopoş süresi, menopoş şekli) açısından karşılaştırıldı.

Çalışmamızın verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi Ege Üniversitesi Bilgisayar Araştırma Uygulama Merkezinde SPSS 10 programı kullanılarak yapıldı. Değerlendirmelerde kategorik verilerin analizi için ki-kare testi ve numerik verilerin analizi için ise bağımsız gruplar için student's t-testleri kullanıldı ve P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Belirlenen tarih aralığında hastanemiz menopoş polikliniğine başvuran 652 hastadan çalışmamızın kriterlerine uyan 91 hastanın verileri analiz edildi. Çalışmaya dahil edilen olgulardan 36 (%39,5)'sı HRT kullanıyordu, 55 (%60,5)'i ise HRT kullanmıyordu. HRT alan olgulardan 20 kişi oral östrojen+progesteron, 4 kişi oral östrojen, 2 kişi transdermal östrojen, 10 kişi de tibolon preparatları almaktaydı. HRT alan ve almayan gruplar arasında bağımsız gruplar için student's T testine göre yaş, gebelik sayısı, menopoş süresi, menopoş şekli, açlık kan şekeri, serum açlık insülin düzeyi, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol düzeyleri ve bazal sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P>0,05). HRT alan ve almayan gruplar arasında demografik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (P>0,05).

HRT alan olguların, tedavi süreleri ortalama 15,2 aydı ve 12-144 ay arasında değişiyordu. HOMA-IR formülüne göre, HRT almayan 55 olgunun 33'ünde (%60), HRT alan 36 olgunun 11'inde (%30,5) İR mevcuttu. Bu sonuçlara göre ki-kare testi ile HRT almayan grupta, HRT alan gruba göre İR pozitif olarak saptanan olgu sayısı istatistiki olarak anlamlı derecede artmış olarak bulundu (P= 0,006). HRT almayan grupta obez olan olgu sayısı 42 (%76,3) idi. HRT alan grupta ise bu sayı 24 (%66,6) idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P>0,05). HRT almayan grupta santral obezitesi olan olgu sayısı 16 (%29) idi. HRT alan grupta ise santral obezitesi olan olgu

sayısı 6 (%16,6) idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $P>0,05$ ). Her iki grubun karşılaştırmalı demografik verileri ve metabolik ve antropometrik parametrelerine ilişkin bilgiler sırasıyla Tablo 1 ve Tablo 2’de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** HRT alan ve almayan olguların karşılaştırmalı demografik verileri.

	HRT Almayan (n=55) Mean±SD (Min-Max)	HRT Alan (n=36) Mean±SD (Min-Max)	P değeri
Yaş (Mean±SD) (Min-Max)	49,09 ± 6,18 (40-66)	48,67 ± 4,23 (41-57)	0,7197
Gebelik sayısı (Mean±SD) (Min-Max)	3,33 ± 2,05 (0-12)	3,19 ± 1,98 (0-8)	0,7600
Menopoz süresi (yıl) (Mean±SD) (Min-Max)	5,16 ± 3,50 (1-12)	4,17 ± 2,06 (1-9)	0,1269
Menopoz şekli			0,8076
Normal (n)	35	22	
Cerrahi (n)	20	14	

HRT: Hormon replasman tedavisi.

**Tablo 2.** HRT alan ve almayan olguların karşılaştırmalı metabolik ve antropometrik verileri.

	HRT Almayan (n=55) Mean±SD (Min-Max)	HRT Alan (n=36) Mean±SD (Min-Max)	P değeri
Açlık kan şekeri (mg/dL)	104,89±18,69 (83-153)	102,78±13,77 (81-144)	0,5618
Açlık insülin (mU/l)	11,991±5,283 (3,3-24,7)	10,761±4,311	0,2471
Total kolesterol (mg/dL)	218,60±40,22 (82-195)	213,50±36,22 (67-160)	0,5403
Trigliserid (mg/dL)	129,16±57,27 (50-395)	125,08±62,57 (26-380)	0,7940
HDL (mg/dL)	57,75±14,48 (34-92)	61,14±14,93	0,2832
LDL (mg/dL)	137,47±25,63 (82-195)	128,78±27,23 (67-160)	0,1262
Sistolik kan basıncı (mmHg)	128,33±18,99 (92-178)	122,97±16,28 (90-174)	0,3612
Diastolik kan basıncı (mmHg)	86,31±14,14 (65-122)	81,58±13,25 (60-117)	0,1137
İnsülin Rezistansı			
Negatif	22	25	0,0060
Pozitif	33	11	
WHR			
<0,88	39	30	0,1759
≥0,88	16	6	

HRT: Hormon replasman tedavisi, HDL: High Density Lipoprotein, LDL: Low Density Lipoprotein, WHR: Waist to Hip Ratio.

## TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda, menopoz tanısı sırasında metabolik hastalık (diyabetes mellitus, kardiyovasku-

ler hastalık, dislipidemi) öyküsü olmayan postmenopozal dönemdeki kadınlarda HOMA-IR formülüne göre insülin rezistansı pozitif olan olgu sayısını HRT almaya grupta, HRT alan gruba göre anlamlı oranda daha yüksek saptadık. Ancak, HRT alan ve almayan grup arasında açlık kan glukozu, serum lipid seviyeleri, bazal sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, VKİ ve bel/kalça oranına göre sırasıyla obezitesi ve santal obezitesi olan olgu sayısı açısından anlamlı bir fark saptamadık.

HRT’nin metabolik etkileri üzerine günümüze dek pek çok çalışma yapılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmacılar HRT’nin metabolik sendromla ilişkili bulguları azalttığını bildirirken <sup>(7)</sup>, bazı çalışmacılar ise HRT’nin böyle bir etkisini gösterememişlerdir. Gurka ve ark. <sup>(8)</sup> yaptıkları çalışmalarında, 50-60 yaş arası koroner arter hastalığı ve diyabet öyküsü olmayan premenopozal, perimenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınları belirli aralıklarla toplam dört kez izlemişler ve bu izlem sürecinde, bu dönemler içinde menopoza geçiş yaşayan toplam 1,470 kadında metabolik sendrom kriterlerinin şiddetinin progresyonunu değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında metabolik sendrom şiddetindeki artmanın özellikle menopoza geçiş döneminde siyah kadınlarda beyazlardan daha belirgin olduğunu ve HRT kullanımının (östrojen veya östrojen + progesteron) metabolik sendrom şiddetini etkilemediğini göstermişlerdir.

Postmenopozal HRT’nin vücut kompozisyonu üzerine olan etkisini araştıran çalışmalar değerlendirildiğinde, bazı çalışmalarda postmenopozal HRT ile vücut kompozisyonu ve yağ dağılımı arasında bir ilişki gösterilememiş <sup>(9)</sup> bazıları ise HRT’nin kilo <sup>(10)</sup>, abdominal yağ <sup>(11,12)</sup> ve bel kalça oranı <sup>(10,12)</sup> üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Biz çalışmamızda, HRT alan ve almayan grup arasında vücut kompozisyonu ile ilgili parametreler açısından anlamlı fark izlemedik, bu sonucun metabolik hastalık (diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, dislipidemi) öyküsü olan hasta-

ların çalışmaya dâhil edilmemesi ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Postmenopozal HRT'nin diyabet öyküsü olmayan kadınlarda glukoz metabolizması üzerine etkilerini araştıran çeşitli randomize kontrollü çalışmalar da farklı sonuçlar vermiştir. Bazı alışmalar HRT'nin açlık glukozunu ve insülin düzeyini düşürdüğünü gösterirken <sup>(10,13)</sup>, bazılarında da HRT ile plasebo arasında fark bulunamamıştır <sup>(14,15)</sup>. Salpeter ve ark. <sup>(11)</sup> diyabeti olmayan kadınlarda postmenopozal HRT'nin glukoz metabolizması üzerine olan etkilerini plasebo ile karşılaştıran 107 randomize kontrollü çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizlerinde, HRT'nin açlık kan şekerinde azalma ve HOMA-IR formülü ile hesaplanan insülin rezistansında %13'lük bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu konuda yapılmış ilk geniş randomize kontrollü çalışma olan PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions) alışmasında konjuge kısrak östrojeninin tek başına veya progesteron ile kombine edilerek verildiği postmenopozal HRT'de, üç yıllık takibin sonucunda hastalarda açlık kan şekeri ve insülin düzeylerinde insülin sensitivitesindeki artışı düşündüren bir azalma saptamışlardır <sup>(16)</sup>. Daha sonra yapılan HERS (The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) alışmasında ise, koroner arter hastalığı olduğu dokumante edilen postmenopozal kadınlarda HRT'nin diyabet insidansı üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada, 4 yıl sonunda HRT alan grupta de-novo diyabet insidansında plasebo grubuna göre %35 azalma saptanmıştır <sup>(10)</sup>. Benzer bir şekilde WHI (Women's health initiative) alışmasının sekonder analizinde ise başlangıçta diyabet olmayan grupta, östrojen ve progestinin kombine olarak verildiği HRT sonrası takipte, ortalama 5,6 yıl sonra açlık kan şekerinde, HOMA-IR'da ve diyabet insidansında azalma saptanmıştır <sup>(13)</sup>. Biz de çalışmamızda, diyabet öyküsü olmayan postmenopozal kadınlarda, HRT alan grupta almayan gruba göre HOMA-IR ile ölçülen insülin rezistansını anlamlı oranda daha düşük saptadık.

Postmenopozal HRT'nin önceden diyabetik olduğu bilinen kadınlarda glisemik kontrol üzerine etkileri ile ilgili bazı çalışmalarda etkisinin nötral olduğu veya glukoz metabolizmasının yalnızca bazı indeksleri üzerinde olumlu etkileri olduğu savunulmuştur <sup>(12,17)</sup>. Ancak, postmenopozal HRT'nin glisemik kontrol üzerine etkilerinin değerlendirildiği, randomize kontrollü çalışmaların dâhil edildiği bir meta-analizde HRT'nin hem non-diyabetik hem de diyabetik hastalarda HOMA-İR değerlerini, açlık glukozu ve açlık insülinini düşürdüğu gösterilmiştir <sup>(11)</sup>.

Farklı HRT protokollerinin insülin sensitivitesi, kardiyovasküler hastalıklar veya metabolik sendrom kriterleri üzerine etkisi ile ilgili bilgiler sınırlıdır ve insülin metabolizması üzerinde farklı protokollerle farklı etkiler bildirilmiştir <sup>(18)</sup>. Östrojenin oral veya transdermal kullanımının etkileri ile ilgili olarak her iki kullanım şeklinde de kan şekeri düzeylerinde azalmaya ve insülin sensitivitesinde düzelmeye yol açtığı söylenmiştir <sup>(19)</sup>. Progesteron kullanımında ise teorik olarak kullanılan progesteron tipine göre farklı etkiler beklenmektedir. Medroksiprogesteron asetat, glukokortikoid etkilerinden dolayı, levonorgestrel ise testosteron türevi progesteron olduğu için insülin rezistansını arttırabilir. Noretisteron asetat ve didrogesteronun insülin metabolizması üzerine etkileri ise nötürdür. Ancak, bu konu ile ilgili olarak İtalyan Menopoz Derneği'nin 2017 yılında yayınlanan menopoz ve HRT ile ilgili önerileri kılavuzunda, östrojenin tek başına veya östrojen ve progesteronun birlikte kullanımında HRT'nin diyabetes mellitus üzerindeki etkisinin benzer olduğu söylenmiştir <sup>(20)</sup>. Postmenopozal tibolon kullanımının metabolik etkileri ile ilgili olarak ise yapılan çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir. Tibolonun glukoz metabolizması üzerine etkisi ile ilgili olarak bazı çalışmalarda, açlık kan şekeri <sup>(21)</sup> ve insülin rezistansı <sup>(22)</sup> üzerine etkisinin olmadığı gösterilirken, başka bir çalışmada, tibolonun insülin sensitivitesini azalttığı ve diyabet riski yüksek olan postmenopozal hastalarda tercih edilmemesi gerektiği söylenmiştir <sup>(23)</sup>. Çalışmamızda, östrojen içeren HRT

alan grupta insülin rezistansı, almayan gruptan anlamlı olarak daha azdı ( $P=0,006$ ). Tibolon kullanan 11 olguyu 7'sinde (%63,6) insülin rezistansı izlendi. Bu oran her ne kadar yüksek gibi görünse de, tibolon grubundaki toplam hasta sayısı az olduğu için istatistiksel olarak fark oluşup oluşmadığına dair yorum yapılamadı.

Teorik olarak HRT gelişmiş ülkelerde artmış mortalite ile ilişkili koroner kalp hastalığı ile savaşta değerli bir silahtır. Ancak, günümüzde HRT'nin postmenopozal dönemdeki kadınlarda en sık ölüm nedeni olan koroner kalp hastalığının (KKH) önlenmesi konusunda yarar sağlayıp sağlamadığı tartışmalıdır. HRT'nin postmenopozal kadınlarda kardiyovasküler hastalıkların primer ve sekonder önlenmesi için kullanımı ile ilgili olarak 19 randomize kontrollü çalışmanın dâhil edildiği Cochrane derlemesinde HRT kullanımının, plasebo alan veya hiçbir tedavi almayan grupla karşılaştırıldığında artmış inme, venöz tromboemboli ve pulmoner emboli ile ilişkili olduğu, HRT kullanımına menopozadan sonra ilk 10 yıl içinde başlayanlarda mortalite ve koroner hastalık riskinin daha az olduğu, ancak bu grupta da venöz tromboemboli riskinin hâlen daha fazla olduğu ve HRT'nin postmenopozal kadınlarda kardiyovasküler hastalıkların primer veya sekonder önlenmesi amacı ile kullanılmaması gerektiği söylenmiştir <sup>(24)</sup>. Benzer şekilde Amerikan Kalp Derneği'nin etkinliğe dayalı, kadınlarda kalp hastalıklarının önlenmesi ile ilgili olarak en son yayınlanan kılavuzunda menopozal dönemde HRT'nin kardiyovasküler hastalıkların primer ve sekonder önlenmesi amacı ile kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir <sup>(25)</sup>.

Postmenopozal HRT'nin diyabet riskini belirgin azaltıcı etkisi ilgi çekici olsa da, bu tedavi ile ilgili bildirilmiş artmış kardiyovasküler risklerden dolayı <sup>(26)</sup> postmenopozal dönemde diyabetes mellitusun primer önlenmesi veya diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıkların primer önlenmesi amacı ile kullanılması önerilmemektedir <sup>(25)</sup>.

Bu bilgilerin ışığında HRT gerek koroner kalp hastalığı olan, gerekse de olmayan kadınlarda kalp krizini önlemek amacıyla kullanılmamalıdır. HRT menopozda öncelikle semptomatik hastalarda, hasta 60 yaşın altında ise veya menopoza giriş süresi 10 yıldan kısa ise, vazomotor ve genitoüriner atrofi semptomlarının giderilmesinde ve osteoporozun önlenmesinde kullanılmalıdır.

Çalışmamızın zayıf yönlerini değerlendirecek olursak, hasta sayımız literatürdeki diğer çalışmalara kıyasla düşüktür. Ayrıca alt grup hasta sayımız yeterli olmadığı için, östrojenin transdermal kullanımı, oral HRT içerisinde farklı progestinlerin kullanımı ve tibolon kullanımı gibi farklı HRT protokollerinin metabolik ve antropometrik etkileri hakkında karşılaştırmalı yorum yapamadık. Bu yüzden çalışmamızın sonuçlarını östrojen içeren HRT'nin etkileri üzerinden yorumladık.

Sonuç olarak, çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler güncel literatür ile benzer şekilde HRT'nin metabolik hastalık öyküsü olmayan postmenopozal kadınlarda insülin rezistansı üzerine olumlu azaltıcı etkisi olduğunu düşündürmektedir. Ancak, HRT'nin ve farklı HRT protokollerinin metabolik sendrom kriterleri üzerindeki etkilerini daha iyi anlayabilmek için bu etkileri araştıran daha yüksek katılımcılı yeni çalışmalara gereksinim vardır.

**Etik Kurul Onayı:** SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (27.10.2004/2004/12).

**Çıkar Çatışması:** Çalışmaya katılan yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Destek:** Çalışma için finansal destek alınmamıştır.

**Hasta Onamı:** Çalışmaya dahil olan tüm gönüllülerden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Ethics Committee Approval:** SSK Aegean Maternity and Women's Health Teaching Hospital. Ethics Committee approved this clinical research. (27.10.2004/200412).

**Conflict of Interest:** There is no conflict of interest between the authors participating to the study.

**Funding:** No financial support was received for the study.

**Informed Consent:** Informed Consent was obtained from all volunteers those included to the study.

## KAYNAKLAR

- Shifren JL, Gass ML. NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause*. 2014;21:1038-62. [\[CrossRef\]](#)
- ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):202-16. [\[CrossRef\]](#)
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607. [\[CrossRef\]](#)
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5. [\[CrossRef\]](#)
- Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1987;316(18):1105-10. [\[CrossRef\]](#)
- Sturdee DW. The Facts of Hormone Therapy for Menopausal Women. The Parthenon Publishing Group, New York, NY, USA. 2004. CRC Press Company.
- Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003;163:427-36. [\[CrossRef\]](#)
- Gurka MJ, Vishnu A, Santen RJ, De Boer MD. Progression of Metabolic Syndrome Severity During the Menopausal Transition. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(8):e003609. [\[CrossRef\]](#)
- Kritz SD, Barrett CE. Long-term postmenopausal hormone use, obesity and fat distribution in older women. *JAMA*. 1996;275(1):46-9. [\[CrossRef\]](#)
- Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/Progestin replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003;138(1):1-9. [\[CrossRef\]](#)
- Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(5):538-54. [\[CrossRef\]](#)
- Samaras K, Hayward CS, Sullivan D, Kelly P, Campbell L. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on central abdominal fat, glycemic control, lipid metabolism, and vascular factors in type 2 diabetes: a prospective study. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1401-7. [\[CrossRef\]](#)
- Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, et al. Women's Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia*. 2004;47(7):1175-87. [\[CrossRef\]](#)
- Kimmerle R, Heinemann L, Heise T, Bender R, Weyer C, Hirschberger S, et al. Influence of continuous combined estradiol-norethisterone acetate preparations on insulin sensitivity in postmenopausal nondiabetic women. *Menopause*. 1999;6(1):36-42. [\[CrossRef\]](#)
- Vehkavaara S, Westerbacka J, Hakala-Ala-Pietilä T, Virkama A, Hovatta O, Yki-Järvinen H. Effect of estrogen replacement therapy on insulin sensitivity of glucose metabolism and preresistance and resistance vessel function in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4663-70. [\[CrossRef\]](#)
- Espeland MA, Hogan PE, Fineberg SE, Howard G, Schrott H, Waclawiw MA, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations. PEPI Investigators. *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions*. *Diabetes Care*. 1998;21(10):1589-95. [\[CrossRef\]](#)
- Manwaring P, Morfis L, Diamond T, Howes LG. The effects of hormone replacement therapy on plasma lipids in type II diabetes. *Maturitas*. 2000;34(3):239-47. [\[CrossRef\]](#)
- Sites CK, L'Houmedieu GD, Toth MJ, Brochu M, Cooper BC, Fairhurst PA. The effect of hormone replacement therapy on body composition, body fat distribution, and insulin sensitivity in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2701-7. [\[CrossRef\]](#)
- Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Endocr Rev*. 2017;38(3):173-88. [\[CrossRef\]](#)
- Gambacciani M, Biglia N, Cagnacci A, Caruso S, Cicinelli E, DE Leo V, et al. Menopause and hormone replacement therapy: the 2017 Recommendations of the Italian Menopause Society. *Minerva Ginecol*. 2018;70(1):27-34. [\[CrossRef\]](#)
- Wiegratz I, Starflinger F, Tetzloff W, Leifels-Fischer B, Helmond FA, Dericks-Tan JS, et al. Effect of tibolone compared with sequential hormone replacement therapy on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *Maturitas*. 2002;41(2):133-41. [\[CrossRef\]](#)
- Odmark IS, Carlstrom K, Jonsson B, Jonasson AF. Conjugated estrogen/progestagen versus tibolone hormone replacement therapy in postmenopausal women: effects on carbohydrate metabolism and serum sex hormone-binding globulin. *Maturitas*. 2006;53(1):89-96. [\[CrossRef\]](#)
- Manasiev N, Godsland IF, Proudler AJ, Whitehead MI,

- Stevenson JC. Effects of tibolone or continuous combined oestradiol/norethisterone acetate on glucose and insulin metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(2):297-302. [\[CrossRef\]](#)
24. Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué I, Figuls M, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD002229. [\[CrossRef\]](#)
25. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women-2011 Update. A Guideline From the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(11):1243-62. [\[CrossRef\]](#)
26. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial." *JAMA*. 2002;288(3):321-33. [\[CrossRef\]](#)