

جایگزین درمانی هورمونی و تغییرات لیپوپروتئین‌ها در زنان یائسه

دکتر سیدشهاب‌الدین صدر، دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
دکتر فاطمه قائم‌مقامی، استادیار گروه زنان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
مژگان مستعلی، مربی گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

Hormone Replacement Therapy and Lipoprotein Changes During Menopause ABSTRACT

To evaluate the effectiveness of conjugated estrogen (Premarin) and progesterone in twenty - one postmenopausal women who had been menopause one year, we tested during a 6-month period the serum lipoprotein levels in subjects who offered by premarin in dosage of 0.625 milligram for days 1 to 25 and oral medroxy progesterone acetate for days 15 to 25 of a 30-day cycle.

Twenty - one subjects completed at least 6-month follow-up serum total cholesterol, low density lipoprotein (LDL) cholesterol, high density lipoprotein (HDL) cholesterol, very low density lipoprotein (VLDL) cholesterol and triglycerid (TG) measurements by calorimetric method. The results, six months after treatment, is compared to before treatment.

The median change in biochemical studies showed significant decrease in serum total cholesterol (248.85 compared with 229.4, $P < 0.001$) serum LDL-cholesterol (155.7 compared with 130.6, $P < 0.05$), but significant increase in serum HDL-Cholesterol; (53.46 compared with 61.46, $P < 0.05$) TG and VLDL levles did not occur.

We concluded that conjugated estrogen is effective on serum total cholesterol, LDL and HDL cholesterol in postmenopausal women.

Key Words : Menopause; Hormone; Replacement therapy; Lipoproteins

چکیده

این طرح تحقیقاتی بر اساس آزمون مقایسه زوجها (Paired Comparisons) جهت ارزیابی قدرت اثر استروژن کانژوگه (پریمارین) و پروژسترون طراحی شده است. در این روش ۲۱ زن یائسه که حداقل یک سال از زمان یائسگی آنها می‌گذرد انتخاب شده‌اند. در این طرح مقادیر لیپوپروتئین سرم افراد به مدت ۶ ماه مورد بررسی قرار گرفت. به زنان انتخاب شده از روز ۱ تا ۲۵ هر ماه پریمارین به میزان ۰/۶۲۵ میلی‌گرم و از روز ۱۵ تا ۲۵، مدروکسی پروژسترون استات به میزان ۵ میلی‌گرم در یک دوره ۳۰ روزه تجویز گردید.

۲۱ نفر، تا انتهای طرح شش ماهه، جهت تعیین مقادیر کلسترول تام، LDL - کلسترول، HDL - کلسترول، VLDL و تری‌گلیسرید (TG) سرم به روش کالریمتریک با ما همکاری کردند.

نتایج حاصله بصورت مقایسه‌ای قبل از مصرف دارو و شش ماه پس از مصرف دارو در زنان ارزیابی شد. با بررسی تغییرات مقادیر متوسط شاخصهای بیوشیمیایی به این نتیجه رسیدیم که مصرف دارو به طور معنی‌داری باعث کاهش سطح کلسترول تام سرم (۲۴۸/۸۵ در مقایسه با ۱۳۰/۶ و $P < ۰/۰۵$) شده ولی به طور معنی‌داری باعث افزایش سطح HDL - کلسترول (۵۳/۴۶ در مقایسه با ۶۱/۴۶، $P < ۰/۰۵$) گردید و از طرفی میزان تری‌گلیسرید و VLDL سرم به طور معنی‌داری تغییر نکرد. در پایان ما نتیجه گرفتیم که استروژن کانژوگه در زنان یائسه بر کلسترول تام پلاسما، LDL - کلسترول و HDL - کلسترول مؤثر می‌باشد.

واژه‌های کلیدی : یائسگی؛ هورمون؛ جایگزین درمانی؛ لیپوپروتئین‌ها

مقدمه

تحقیقات نشان می‌دهد که استروژن‌ها تأثیر عمده‌ای در تغییر نسبت غلظت لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها داشته و از اینرو به عنوان یک عامل محافظ در برابر بیماری قلبی عروقی شناخته شده‌اند (۲). برای مثال مشاهده شده که کلسترول تام، که اصلی‌ترین عامل خطر ابتلاء به بیماری عروق کرونر می‌باشد، در زنان در سنین قبل از یائسگی کمتر از مردان بوده و احتمال ابتلاء به بیماری قلبی عروقی نیز کمتر می‌باشد (۳). همچنین از ۲۰ سال پیش برای اولین بار دریافته‌اند که فقدان تخمدانها با افزایش در کلسترول پلازما همراه می‌باشد. این افزایش کلسترول در یائسگی طبیعی نیز مشاهده شده است (۴).

مطالعات کلینیک‌های تحقیقاتی لیپیدها، همچنین نشان می‌دهد که غلظت HDL-کلسترول در مردان، ۴۵-۵۵mg/dl از زنان بیشتر بوده و با افزایش سن تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۵).

علاوه بر این در زنان یائسه و یا زنانی که هر دو تخمدان آنها فعالیتی نداشته و یا فعالیت آنها کاهش یافته باشد، فقدان استرادیول مانع مهار آنزیم لیپاز کبدی توسط استرادیول شده و سنتز HDL-کلسترول کاهش می‌یابد که نتیجه آن افزایش کلسترول، LD-کلسترول و تری‌گلیسرید می‌باشد.

در زنان یائسه مصرف استروژنهای خوراکی میزان -استرادیول و HDL-کلسترول پلاسمایی را به طور عمده افزایش داده و LDL-کلسترول را کاهش می‌دهد (۱) به علت اهمیتی که هورمونهای استروئیدی چه از نظر ساختمانی و چه از نظر متابولیسمی بر روی لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها دارند، تغییرات لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها را در زمان مصرف استروژن کونژوگه خوراکی و مدروکسی پروژسترون خوراکی در زنان یائسه نسبت به قبل از مصرف بررسی کرده‌ایم.

روش و مواد

در این بررسی از نمونه برداری احتمالی بدون جایگزینی استفاده شده است و هر عضو جمعیت، احتمال مشخصی برای انتخاب شدن در نمونه بصورت تصادفی داشته است. سی زن با متوسط سنی ۵۲ (۴۴-۶۷) سال برای بررسی اثرات استروژن کونژوگه بر میزان لیپوپروتئین‌ها انتخاب شدند.

شش ماه قبل از آزمایش، بیماران از هیچ درمان هورمونی استفاده نکرده بودند. افرادی که حداقل ۱۲ ماه از قطع کامل پریود

آنها گذشته باشد یا تخمدان آنها به صورت دوطرفه برداشته شده باشد و یا میزان FSH آنها از ۳۰ IU/l بیشتر باشد، به عنوان زنان بعد از دوران یائسگی شناخته شدند (۶). زنانی که هرگونه مصرف استروژن و پروژسترون برای آنها زیان‌آور بود، از مجموعه حذف شدند. زنانی که هرگونه داروی مؤثر بر فاکتورهای بیولوژیک نظیر پائین‌آورنده‌های چربی خون، انسولین، کورتون، تیروئید، ضد فشار خون و آرامش‌بخش مصرف می‌کردند و یا دارای تاریخچه‌ای از هیپرلیپیدمیا بودند، از مطالعه حذف گردیدند. از تمام بیماران خواسته شد در طی آزمایش از مصرف سیگار و موادی که بر نتیجه آزمایشات اثر می‌گذارند، اجتناب ورزند. بیمارانی که برای علائم یائسگی و جلوگیری از استئوپروز مراجعه می‌کردند تحت این بررسی قرار گرفتند.

یک هفته قبل از شروع درمان، نمونه‌های ناشتای خون (حداقل بعد از ۱۲ ساعت گرسنگی) بیماران گرفته شد. علاوه بر این وزن و قد و فشار خون آنها نیز تعیین گردید. در این میان افرادی که دارای فشار دیاستولیک بالای ۱۰۰ میلی‌متر جیوه بودند نیز حذف شدند. سپس برای بیماران قرص پریمارین (استروژن کونژوگه) ۰/۶۲۵ میلی‌گرم برای مصرف از روز ۱ تا ۲۵ هر ماه و قرص مدروکسی پروژسترون، به میزان ۵ میلی‌گرم برای روزهای ۱۶ تا ۲۵ تجویز شد. ضمناً یک هفته هم هیچ دارویی مصرف نشد.

این عمل به مدت ۶ ماه تکرار گردید و در فاصله روزهای ۵ تا ۲۸ از بیماران نمونه‌های خون گرفته شد. از میان ۳۰ زن انتخاب شده برای مطالعه، تنها ۲۴ زن تا پایان طرح همکاری خود را ادامه دادند و از میان آنها ۳ نفر هم دارای نمونه‌های خون کامل نبوده و از مطالعه حذف شدند. لذا در این مطالعه ۲۱ نمونه مورد بررسی قرار گرفت. سپس با استفاده از کیت تکنیکون (Technicon) ساخت کشور آلمان به روش آنزیمی، کلسترول و تری‌گلیسرید مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. در ضمن برای اندازه‌گیری HDL-کلسترول با استفاده از روش رسوبی، سایر اجزاء نظیر LDL، VLDL و غیره رسوب داده شد و سپس با استفاده از کیت کلسترول، میزان کلسترول مایع سطحی که مربوط به HDL بود، اندازه‌گیری شد. LDL هم با استفاده از فرمول فریدوالد (Friedwald) محاسبه شد. میزان VLDL نیز از فرمول $VLDL = \frac{TG}{5}$ بدست آمد. در نهایت نتایج بدست آمده را با استفاده از روش آماری آزمون مقایسه زوجها (Paired t test) مورد بررسی قرار دادیم.

یافته‌ها

تری‌گلیسرید، VLDL، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و وزن تغییر معنی‌داری نداشته‌اند.

با توجه به نتایج مشخص شده موارد زیر نشان داده شده است.
 ۱- تغییرات ایجاد شده در سطح کلسترول تام در طی ۶ ماه درمان، از طریق مقایسه هر ماه با ماه قبلیش در نمودار ۱ آورده شده است. همانگونه که مشاهده می‌شود تغییرات در ماه اول و سوم معنی‌دار می‌باشد.

شاخص‌های اندازه‌گیری قبل از درمان (که در اینجا به عنوان شاهد در نظر گرفته شده است) و بعد از ۶ ماه درمان، در جدول ۱ آورده شده است.

با توجه به شواهد عنوان شده، در جدول ۱ نشان داده شده است که کلسترول تام و LDL-کلسترول، کاهش معنی‌دار داشته و HDL - کلسترول دارای افزایش معنی‌دار می‌باشد، در حالیکه

نمودار ۱- غلظت کلسترول تام سرم در طول درمان

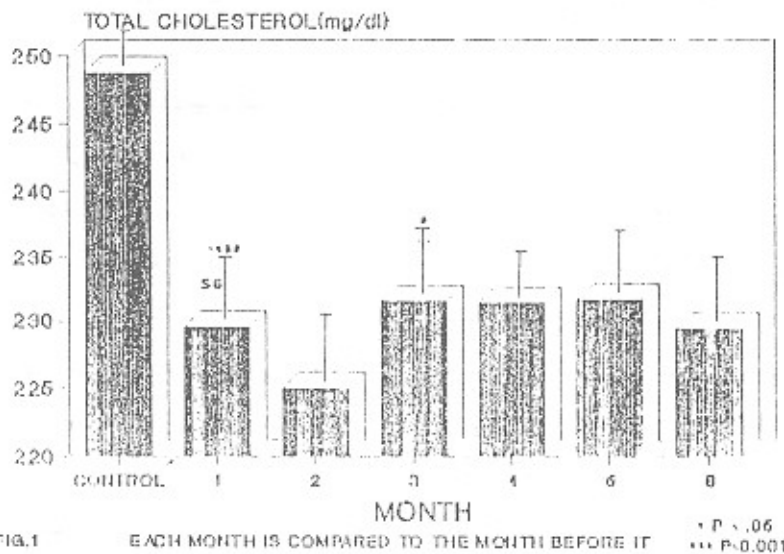


FIG.1 EACH MONTH IS COMPARED TO THE MONTH BEFORE IT * P < 0.05 *** P < 0.001

۲- سطح کلسترول تام سرم بعد از سه ماه درمان به طور معنی‌داری با $P < 0.05$ در مقایسه با قبل از درمان کاهش یافته است (نمودار ۲).

۳- سطح کلسترول تام سرم بعد از شش ماه از درمان به طور معنی‌داری ($P < 0.001$) در مقایسه با کنترل کاهش یافته است (نمودار ۳).

۴- تغییرات ایجاد شده در سطح HDL-کلسترول در طی ۶ ماه درمان از طریق مقایسه هر ماه با ماه قبلیش در نمودار ۴ آورده شده است. تغییرات در ماه اول و دوم معنی‌دار می‌باشد.

۵- سطح HDL - کلسترول سرم بعد از ۳ ماه از درمان به طور معنی‌داری ($P < 0.005$) در مقایسه با کنترل افزایش یافته است (نمودار ۴).

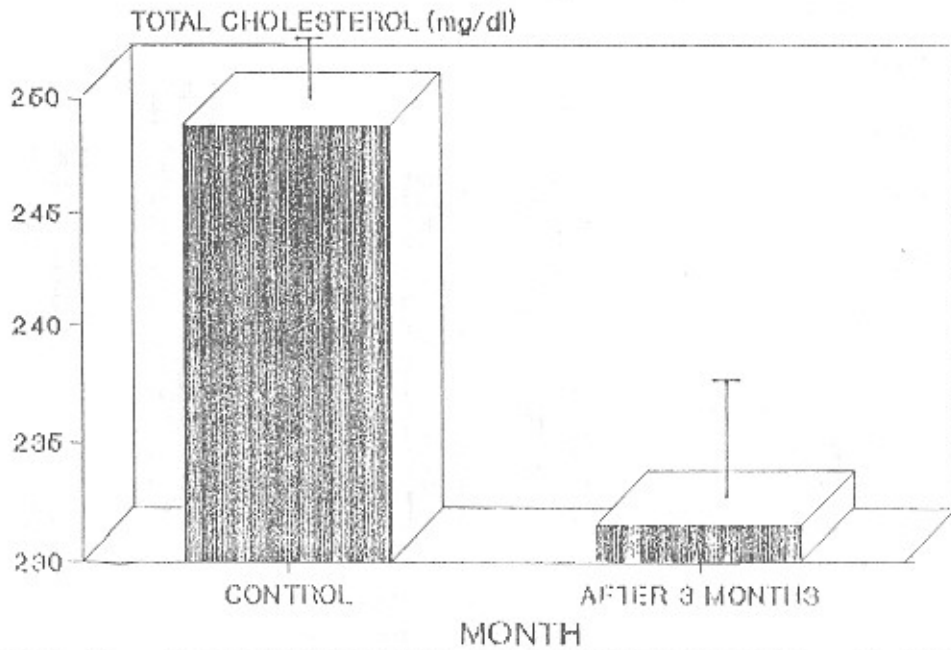
۶- سطح HDL-کلسترول بعد از ۶ ماه از درمان به طور معنی‌داری ($P < 0.05$) در مقایسه با کنترل افزایش یافته است (نمودار ۶).

جدول ۱- مقدار متغیرهای مختلف اندازه‌گیری شده، قبل و پس از درمان

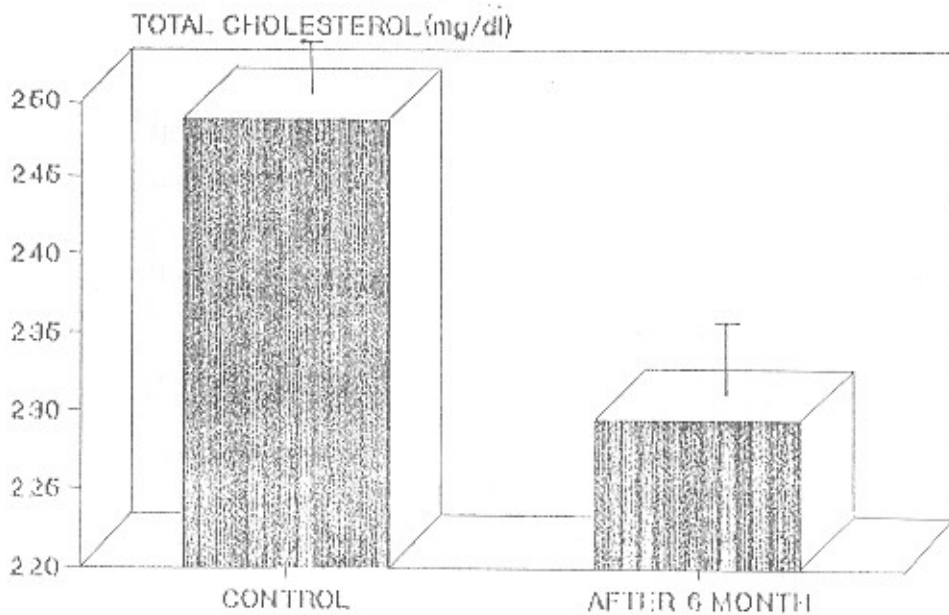
متغیر	قبل از درمان میانگین ± SE	بعد از ۶ ماه درمان میانگین ± SE	P مقدار
کلسترول تام (mg/dl)	248 ± 4/28	230 ± 6/22	$P < 0.001$
HDL-کلسترول (mg/dl)	53/26 ± 2/01	61/64 ± 2/03	$P < 0.05$
LDL-کلسترول (mg/dl)	155/7 ± 7/2	130/6 ± 4/51	$P < 0.05$
تری‌گلیسرید تام (mg/dl)	199/73 ± 14/95	189/9 ± 11/3	NS
VLDL (mg/dl)	39/95 ± 2/99	27/98 ± 2/25	NS
فشارخون سیستولیک (mmHg)	12/1 ± 0/37	11/75 ± 0/35	NS
فشارخون دیاستولیک (mmHg)	12/1 ± 0/37	11/75 ± 0/35	NS
وزن (Kg)	62/1 ± 1/5	62/2 ± 1/3	NS

non significant : NS

نمودار ۲- غلظت کلسترول تام سرم پس از ماه سوم درمان

FIG.2 DIFFERENCE IS SIGNIFICANT $P < 0.05$

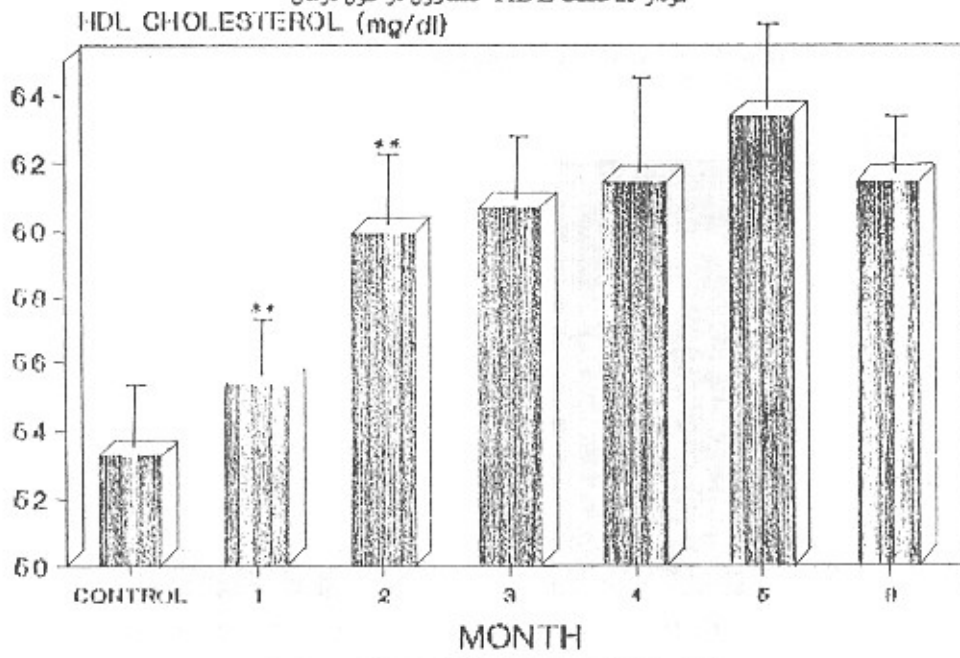
نمودار ۳- غلظت کلسترول تام سرم ۶ ماه پس از درمان



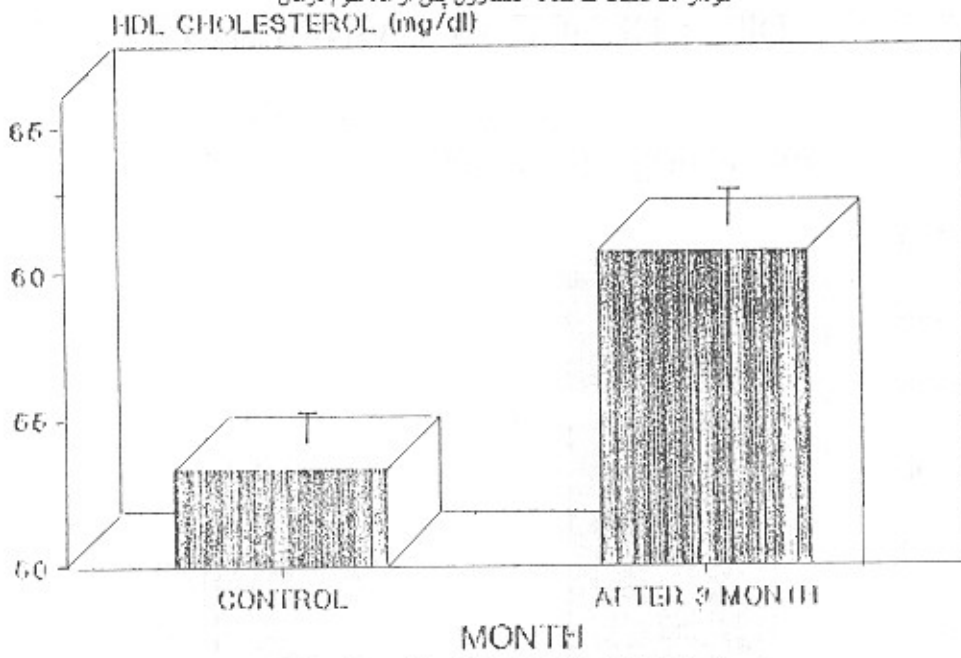
- ۷- تغییرات ایجاد شده در سطح LDL کلسترول در طی ۶ ماه از طریق مقایسه هر ماه با ماه قبلی در نمودار ۷ آورده شده است. تغییر در ماه اول معنی دار می باشد.
- ۸- سطح LDL کلسترول بعد از ۳ ماه از درمان به طور معنی داری ($P < 0.05$) در مقایسه با کنترل کاهش یافته است (نمودار ۸).
- ۹- سطح LDL کلسترول بعد از ۶ ماه از درمان به طور معنی داری

- ۱۰- تغییرات ایجاد شده در سطح تری گلیسرید تام در طی ۶ ماه از طریق مقایسه هر ماه با ماه قبلی در نمودار ۱۰ آورده شده است.
- ۱۱- سطح تری گلیسرید تام بعد از ۳ ماه از درمان در مقایسه با کنترل تغییر معنی داری نداشته است (نمودار ۱۱).
- ۱۲- سطح تری گلیسرید تام بعد از ۶ ماه از درمان در مقایسه با کنترل تغییر معنی داری نداشته است (نمودار ۱۲).

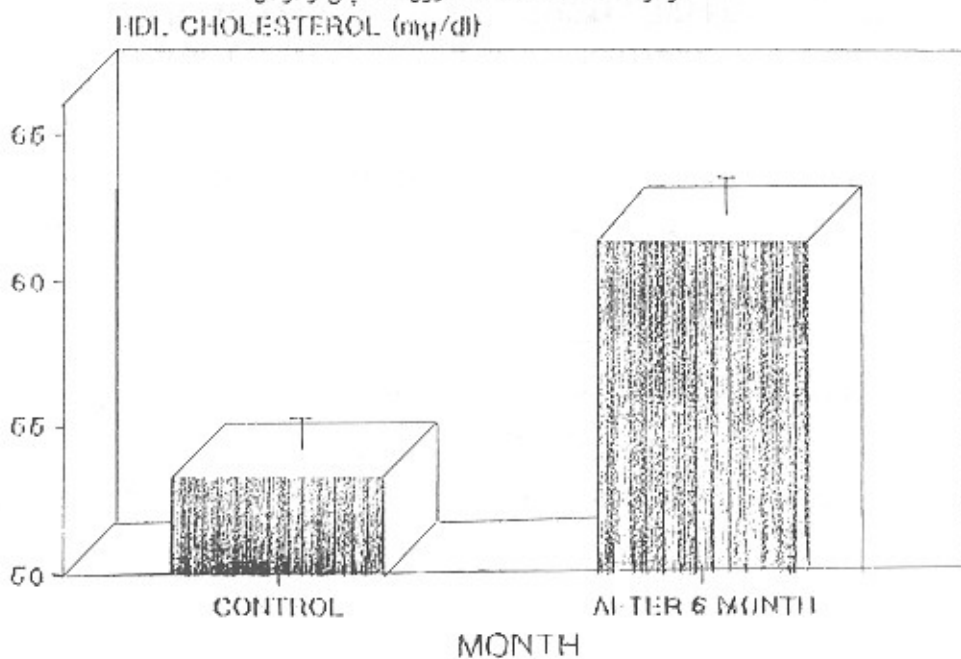
نمودار ۴- غلظت HDL-کلسترول در طول درمان



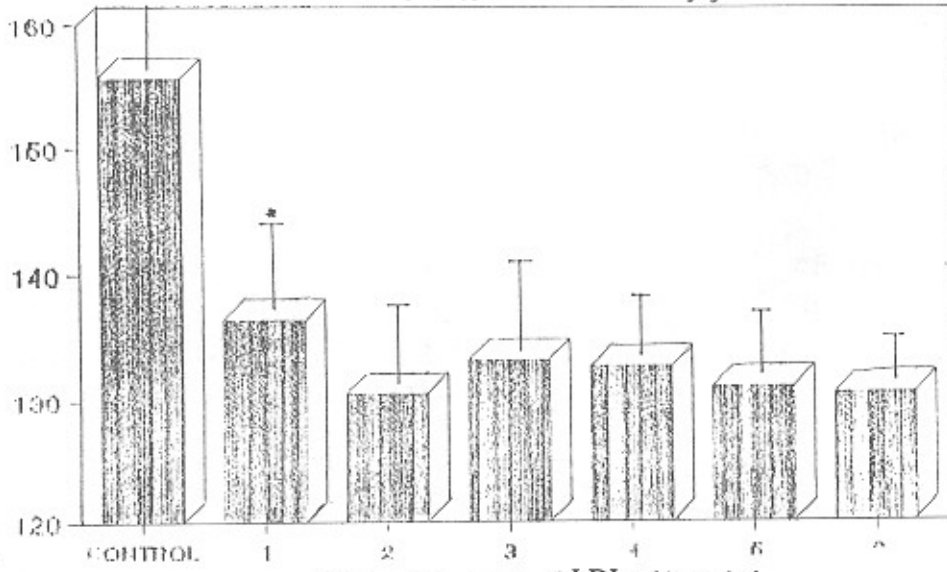
نمودار ۵- غلظت HDL-کلسترول پس از ۳ ماه سوم درمان



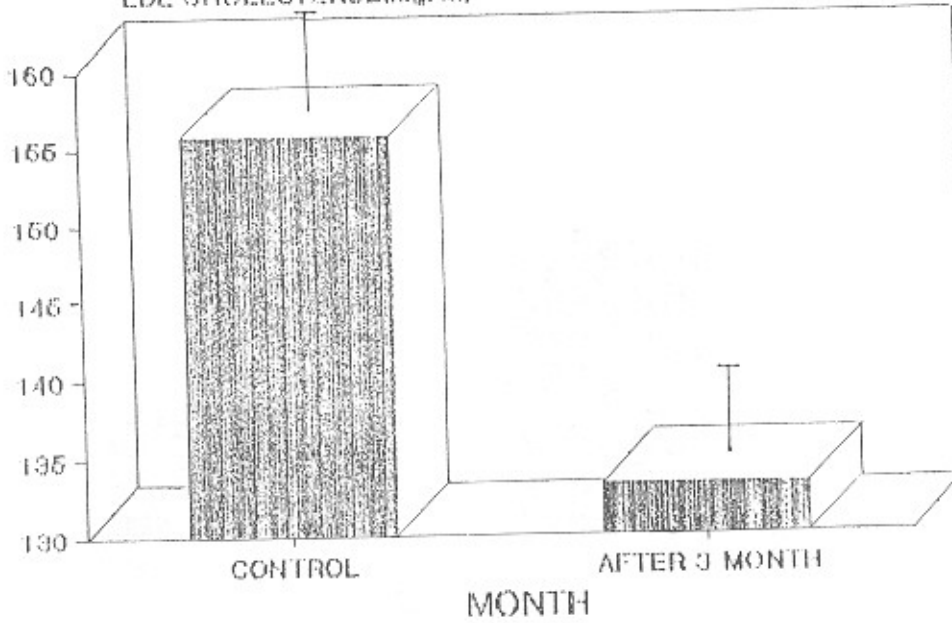
نمودار ۶- غلظت HDL-کلسترول ۶ ماه پس از درمان



نمودار ۷- غلظت LDL-کلسترول در طول درمان

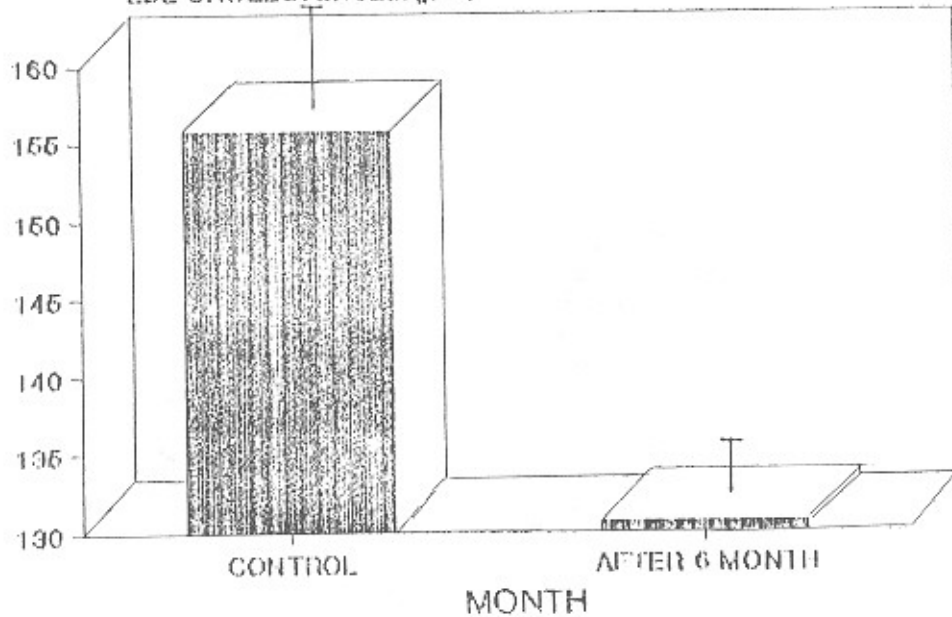


نمودار ۸- غلظت LDL-کلسترول پس از ۳ ماه سوم درمان
LDL CHOLESTEROL(mg/dl)

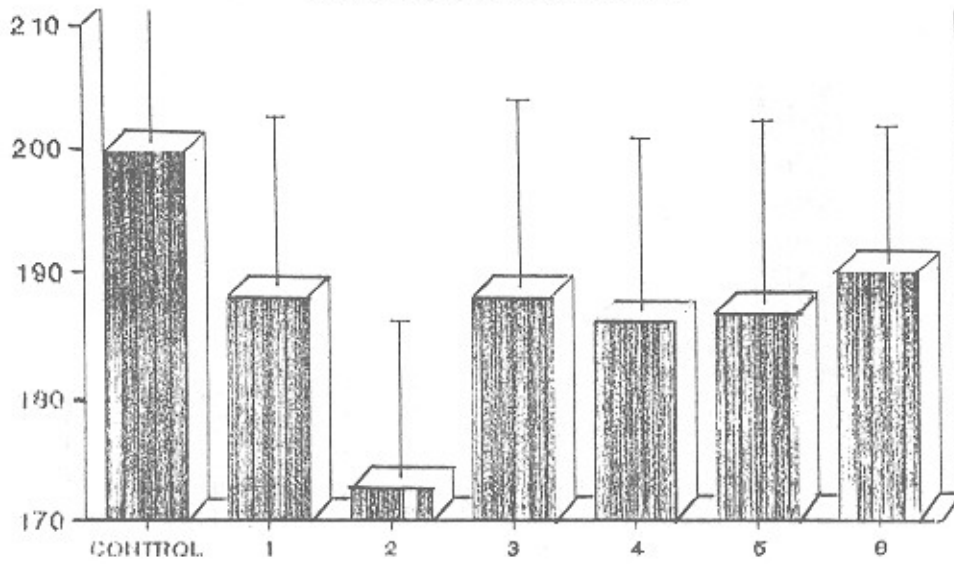


نمودار ۹- غلظت LDL-کلسترول ۶ ماه پس از درمان

LDL CHOLESTEROL(mg/dl)

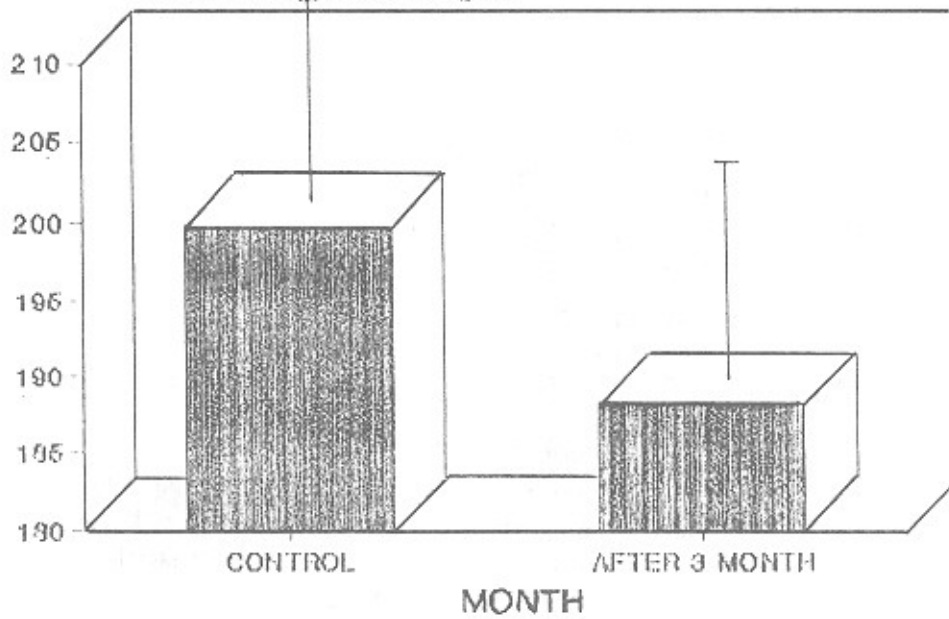


شماره ۱۰- غلظت تری‌گلیسرید در طول درمان



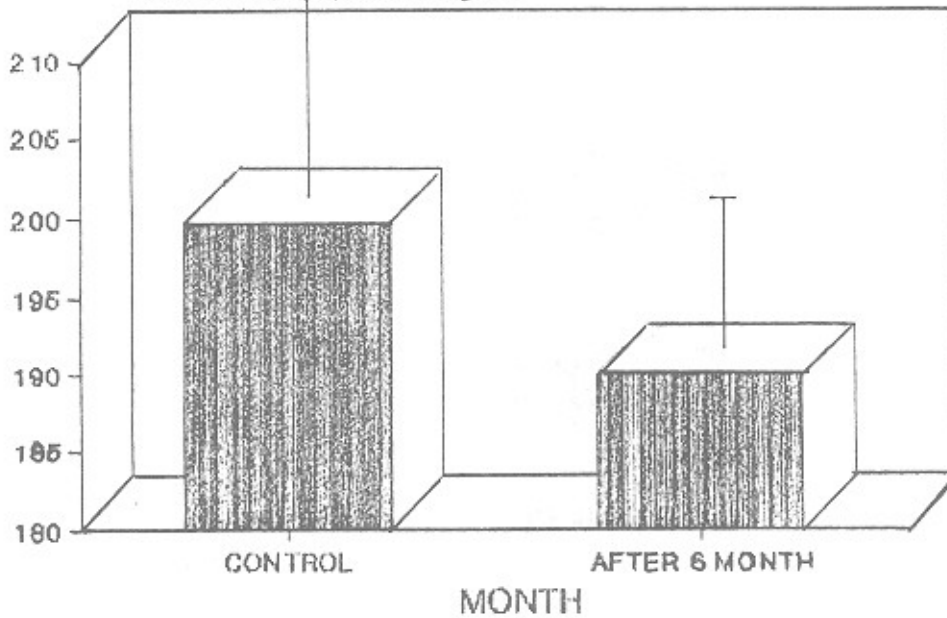
شماره ۱۱- غلظت تری‌گلیسرید پس از ۳ ماه درمان

TOTAL TRIGLYCERIDE (mg/dl)



شماره ۱۲- غلظت تری‌گلیسرید ۶ ماه پس از درمان

TOTAL TRIGLYCERIDE (mg/dl)



بحث

می‌باشد (۷،۱).

معمولاً این اثر منفی در تغییر اثر استروژن، در پایین آوردن HDL-کلسترول و تری‌گلیسرید و افزایش در میزان LDL-کلسترول دیده می‌شود. با این وجود در مطالعات اخیر گزارش شده است که مصرف دوره‌ای ۵ میلی‌گرم در روز مدروکسی پروژسترون، هیچ تغییری در اثرات استروژن خوراکی بر لیپوپروتئین‌ها ایجاد نمی‌کند (۱۰،۹،۶). در حالیکه پروژسترون‌های سنتتیک مثل norethindrone levonorgestrel به طور عمده باعث جلوگیری از افزایش HDL و کاهش میزان LDL-کلسترول توسط استروژن می‌شوند (۲).

همچنین در مطالعات دیگری هم مشخص شده است که مدروکسی پروژسترون استات‌ها به میزان جزئی می‌تواند HDL-کلسترول را کاهش دهد، در حالیکه پروژسترون میکرونیزه هیچگونه تغییری ایجاد نمی‌کند (۲).

علاوه بر این مشخص شده است که مصرف دوره‌ای مقادیر کم پروژسترون نسبت به مصرف مداوم، دارای همان اثرات سودمند استروژن به تنهایی می‌باشد. زیرا در مصرف مداوم پروژسترون، فرد در مدت طولانی تری در معرض اثرات معکوس پروژسترون قرار می‌گیرد (۱۱).

در این مطالعه ثابت شد که مصرف دوره‌ای استروژن کونژوگه با مدروکسی پروژسترون سبب کاهش معنی‌دار کلسترول به میزان ۷/۸ درصد، HDL-کلسترول به میزان ۱۶/۱ درصد و افزایش معنی‌دار HDL-کلسترول به میزان ۱۵/۴ درصد می‌شود. در مقابل، تری‌گلیسرید و VLDL به طور معنی‌داری تحت تأثیر قرار نگرفت. در پایان، نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که درمان با استروژن کونژوگه به همراه مدروکسی پروژسترون استات‌ها به صورت دوره‌ای پس از یائسگی، هم از طریق پایین آوردن کلسترول و LDL-کلسترول و هم از طریق افزایش HDL-کلسترول سبب بهبود نسبت غلظت لیپیدها می‌شود و از این طریق بر پیشگیری و بهبود بیماری قلبی عروقی مؤثر می‌افتد.

منابع

- 1- دکتر دوستی، محمود. بیوشیمی با کاربرد بالینی. انتشارات معاونت پژوهشی، جداول (ترجمه)، ۲۳۴-۲۲۵، ۱۳۷۲.
- 2- Haarbo J, Hassager G, Jensen SB, Riis B J: Serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins during postmenopausal estrogen replacement therapy combined with either 19-nortestosterone derivatives or 17-hydroxyprogesteron derivatives. *AM J Med* 1991; 584-89.
- 3- Whitehead M I, Faser D: Controversies concerning the safety of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1987; 156: 1313-22.
- 4- Ritkind B M: High-density lipoprotein cholesterol and coronary artery disease: survey of the evidence. *Am J Cardiol*. 1990; 66:

استروژن کونژوگه (پریمارین) بیشترین نوعی از استروژن می‌باشد که از ۵۰ سال پیش تاکنون، برای درمان علائم نقصان استروژن نظیر گرگرفتگی، آتروفی واژینال و اخیراً هم برای جلوگیری از استئوپوروز مورد استفاده قرار گرفته است (۷).

این مطالعه به منظور بررسی اثرات مصرف دوره‌ای ۰/۶۲۵ میلی‌گرم در روز پریمارین و مدروکسی پروژسترون استات‌ها به میزان ۵ میلی‌گرم در روز (به مدت ۱۰ روز) بر نسبت غلظت لیپیدها و لیپوپروتئین‌های سرم، در زنان پس از یائسگی به عنوان عمل محافظتی جهت پیشگیری از بیماری قلبی عروقی انجام شده است. به نظر می‌رسد که استروژن از طریق مکانیسم‌های متعددی، محافظتی در مقابل توسعه بیماری قلبی عروقی باشد. اعتقاد بر این وجود دارد که این اثر حفاظتی به طور اساسی بوسیله تغییرات سودمند در میزان کلسترول حاصل می‌شود.

استروژن‌ها از طریق مکانیسم‌هایی که شامل القاء رسپتورهای LDL و کاهش فعالیت لیپاز کبدی (که سبب تنزل HDL-کلسترول می‌شود) می‌باشد، سبب کاهش LDL کلسترول و افزایش HDL کلسترول می‌شوند (۲).

با توجه به اثرات مثبت پروژسترون بر آندومتر رحم و جلوگیری از عوارض احتمالی مصرف استروژن به تنهایی، از پروژسترون در جایگزین درمانی استفاده شد (۸،۶).

بسیاری از پروژسترون‌ها هم دارای اعمال پروژسترونی و هم آندروژنی می‌باشند.

عمل آندروژنی پروژسترون‌ها دارای اثر معکوس بر نسبت غلظت پلاسمایی لیپوپروتئین‌ها می‌باشد و ممکن است که اثرات سودمند استروژن روی بیماری عروق کرونر را معکوس نمایند (۹،۸،۴).

توانایی معکوس کردن اثرات پروژسترون روی متابولیسم لیپوپروتئین‌ها با دوز مصرف، قدرت آندروژنیک و طول مدت درمان و نوع استروژنی که با آن مصرف می‌شود، متفاوت

- 3A-6A.
- 5- Moorgani S, Dupon. A: Changes in Plasma Lipoprotein and apolipoprotein composition in relation to and versus percutaneous administration of estrogen alone or in cyclic association with utrogestan in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 1991; 73: 373-379.
 - 6- Colvin Pil Jr, Auerbach BJ Case D, Hazzard WR, Bowden DA: A dose response relationship between sex hormone-induced change in hepatic triglyceride lipase and high - density lipoprotein cholesterol in postmenopausal women. *Metabolism*. 1991; 40(10): 1052-59.
 - 7- Lobo RA: Cardiovascular implication of estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol*. 1990; 75: 185-245.
 - 8- Newham H H: Oestrogens and atherosclerotic vascular disease Lipid Factors. *Billieres Clin Endocrinol Metab*. 1993; 7(1): 61-93.
 - 9- Miller VT, Muesing RA: effects of conjugated equine estrogen with and without three different progestrogens on lipoproteins, high-density lipoprotein subfractions, and apolipoprotein. *A-J Obstet Gynecol*. 1991; 77: 235-239.
 - 10- Egeland G, Kuller LH, Matthews KA, Kelsey SF, Cauley J: Hormone replacement therapy and lipoprotein changes during early menopause. *Obstet Gynecol*. 1990; 76: 776-82.
 - 11- Lobo. R.A, Pickar. J. H: Metabolic impact of adding medroxy progesteron acetate to congugated estrogen therapy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 1994; 84: 987-995.