

## بررسی اثر استروژن کانژوگه بر کلسیم و فسفات سرم و ادرار

### در پیشگیری و درمان استئوپوروز پس از یائسگی

دکتر سید شهاب الدین صدر، دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تهران

علیرضا شعبان زاده، مربی گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تهران

دکتر فاطمه قائم مقامی، استادیار گروه زنان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تهران

#### THE SURVAY OF SERUM AND URINARY CALCIUM AND PHOSPHATE ON PREVENTION AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS BY CONJUGATED ESTROGEN.

##### ABSTRACT

To evaluate the tolerance and effectiveness of conjugated estrogen for women with established postmenopausal osteoporosis and hot flushes, with the use of paired comparison, randomized, we tested during an 10 month period the bone mineral contents and plasma glucose in subjects who afforded by premarin in dosages of 0.625 mg for days 1 to 25 and oral medroxy progesterone acetate for days 15 to 25 of a 29 day cycle. All subjects recived supplementation to ensure a minimum of 800mg calcium per day. Twenty-five subjects completed at least 10 month follow up serum calcium, phosphate, glucose, and urinary calcium and phosphatae measurements by colorimetric method. We compared women with herselfs, the median change in biochemical studies showed significant decrease in serum calcium, phosphate an urinary excretion of calcium, but significant increase in urinary excretion of phosphate. Fasting plasma glucose did not change significantly.

Decrease serum calcium (9.6 compared with 9.16;  $P < 0.005$ ) decrease, serum phosphate (3.77 compared with 3.39;  $P < 0.005$ ), decrease Uri calcium (149.81 compared with 121.46  $P < 0.005$ ), increase uri. phosphate (625.83 compared with 676.  $P < 0.005$ ), F.B.S.(92.03 compared with 91.45  $0.1 > P > 0.05$ ).

Regarding the effects of conjugated estrogen on plasma and urinary calcium and phosphate levels and amelioration of clinical symptomes, we concluded that conjugated estrogen treatment is effective in postmenopausal osteoporosis, but we did not find relation between exogenous estrogen in postmenopausal women with F.B.S. and hot flush.

#### چکیده

خون و شاخصهای بیوشیمیایی استخوان در خون بررسی گردید، و کنترل زنان به مدت ده ماه انجام گرفت به زنان انتخاب شده از روز یک تا بیست و پنجم هرماه پرمارین از نوع ۰/۶۲۵ میلیگرم و از روز پانزده تا بیست و پنجم همان ماه مدروکسی پروژسترون استات

طرح تحقیقاتی بر اساس نمونه گیری تصادفی و آزمون مقایسه زوجها و جهت ارزیابی قدرت اثر استروژن کانژوگه، تحمل زنان یائسه و اثر در گرگرفتگی طراحی شده است. در این روش میزان قند

در کشورمان بطور وسیعی در حال گسترش است و تاثیر دقیق راههای مختلف درمان آن بر زنان ایرانی مشخص نشده است (۲). در صدد آن برآمدیم تا این طرح تحقیقاتی را که براساس نمونه‌گیری تصادفی، آزمون مقایسه زوجها و آنالیز واریانس طرح‌ریزی شده است، میزان قدرت اثر استروژن کانژوگه را بر ۲۵ زن ایرانی به مدت ۱۰ ماه بررسی کنیم.

## ۱- استئوپوروز

### ۱-۱- شرح استئوپوروز

استئوپوروز یکی از مهمترین اختلالات همراه با پیری است. (۳۰،۴) و سالانه میلیونها نفر در جهان دچار شکستگیهای ناشی از استئوپوروز می‌شوند. که همراه با درد تغییر شکل و از دست دادن توانایی شخصی می‌باشد. (۳۰،۴) خانمها، ۵۰ درصد از استخوان اسفنجی و ۳۰ درصد از استخوان قشری و آقایان حدود ۳۰ درصد و ۲۰ درصد از استخوانهای نامبرده را در طول زندگی‌شان به طور نسبی از دست می‌دهند. (۳۰) افزایش جذب استخوان به دنبال عدم تعادل کافی یون کلسیم در یک مدت طولانی باعث استئوپوروز می‌گردد.

استئوپوروز اولیه، یک نارسایی وابسته به سن بوده و توسط کاهش توده استخوانی و افزایش قابلیت شکستگی استخوانها مشخص می‌گردد. این بیماری در زنان یائسه به علت تغییرات هورمونهایی ناشی از یائسگی ایجاد گشته و با جایگزینی هورمونی قابل پیشگیری است. (۲۰،۱۱)

### ۱-۲- عوامل افزایش دهنده احتمال ابتلا به استئوپوروز

۱- وضعیت هورمونهایی جنسی: بلوغ جنسی، رشد ناگهانی ناشی از افزایش توده استخوانی را باعث می‌گردد. بارداری و حتی استفاده از قرصهای ضد بارداری نیز زنان را قبل از یائسگی در برابر کاهش توده استخوانی مقاوم می‌کند. کاهش توده استخوانی هنگام یائسگی به مقدار زیادی افزایش می‌یابد، زنانی که در اوایل یائسگی توده استخوانی خود را سریعتر از دست می‌دهند دارای مقادیر کمتر استروژن اندوزن می‌باشند. استروژن با ایجاد سیتوکینها و فاکتورهای رشد اثر خود را بر استخوان القاء می‌نماید. سیتوکینها باعث افزایش سرعت تخریب و تجدید استخوان نیز می‌شوند. (۲۵،۱۹)

۲- استرس مکانیکی: در جذب و تشکیل مجدد استخوان بسیار موثر است. بی حرکتی کامل باعث کاهش سریع توده استخوانی می‌گردد. ورزش و فعالیت عضلانی باعث افزایش توده استخوانی می‌گردد. اخیراً عنوان شده است که استرس مکانیکی از طریق پروستاگلاندینها می‌تواند پاسخ خود را بر استخوان اعمال نماید. (۲۵،۱۹)

۳- فقدان ویتامین D که برای ترشح مواد بین سلولی بوسیله کلیه سلولها و مخصوصاً استئوبلاستها ضروری است. (۱۲)

خوراکی از نوع پنج میلیگرم تجویز گردید. رژیم مناسب دریافت روزانه حداقل ۸۰۰ میلیگرم کلسیم برای آنها نیز تدوین گردید. ۲۵ زن حداقل به مدت ۱۰ ماه با این طرح تحقیقاتی همکاری کرده و در این مدت کلسیم، فسفات و گلوکز سرم و کلسیم و فسفات ادرار آنها به روش رنگسنجی اندازه‌گیری شد. نتایج بصورت مقایسه‌ای در هر زن قبل از مصرف دارو و پس از مصرف دارو مورد ارزیابی قرار گرفت. مقادیر متوسط نشان می‌دهند که کلسیم و فسفات سرم و کلسیم ادرار به طور معنی داری پس از مصرف کاهش یافته‌اند ولی فسفات ادرار بطور معنی داری پس از مصرف دارو افزایش یافته است. گلوکز سرم هنگام ناشتا هیچگونه تغییر معنی داری پس از مصرف دارو نداشته است.

کاهش سطح کلسیم سرم (۹/۶ در مقایسه  $P < 0/005, 9/1$ )، کاهش سطح فسفات سرم (۳/۷۷ در مقایسه با  $0/005, 3/39$ )، کاهش سطح کلسیم ادرار (۱۴۹/۸۱ در مقایسه با  $121/46$ )،  $P < 0/005$ ) افزایش سطح فسفات ادرار (۶۲۵/۸۳ در مقایسه با  $0/005, 676/06$ )،  $P < 0/005$ )، قند خون در حالت ناشتا (F.B.S) (۹۲/۰۳ در مقایسه با  $91/45$  و  $0/02 > P > 0/1$ ).

باتوجه به اثرات استروژن کانژوگه بر کلسیم و فسفات پلاسما و ادرار و بر طرف نمودن علائم بالینی بیماران ما نتیجه گرفتیم که استروژن کانژوگه می‌تواند بر استئوپوروز زنان یائسه موثر باشد. ولی رابطه‌ای بین استروژن اگزوزن، قند خون و گر گرفتگی مشخص نگردید.

## مقدمه

کاهش استروژن عامل مهمی در ایجاد استئوپوروز در خانمهای یائسه می‌باشد. بیش از ۷۵ درصد کاهش استخوان در خانمها طی بیست سال اول یائسگی بر اثر کاهش استروژن و نه خود پیر شدن است. (۳۲) آلبرایت (Albright)، اسمیت (Smith) و ریچاردسون (Richardson) معتقدند که هورمونهایی جنسی آنابولیک برای سنتز ماتریس استخوان ضروری می‌باشند و کاهش هورمونهایی استروژنی هنگام یائسگی در زنان باعث استئوپوروز می‌گردد. (۳) پس از این ایام هورمونهایی جنسی به طور گسترده‌ای در درمان استئوپوروز بکار گرفته شدند. این عمل در حالی صورت گرفت که مکانیسم درمانی داروهای استروژنی بطور کامل شناخته نشده بود. اکنون مشخص شده است که استروژنها، تشکیل استخوان را از مغز استخوان تحریک می‌کنند. (۳۲،۲۵).

براساس مطالعات انجام شده بر تخریب و تجدید استخوان مشخص شده است که علت عمده کاهش توده استخوان در انسان مبتلا به استئوپوروز کاهش تشکیل استخوان نمی‌باشد. بلکه افزایش نسبی تخریب استخوان علت اصلی آن می‌باشد (۱۹،۱۳،۳) جاسی و همکارانش با مطالعات میکروراديوگرافی بر استخوان بیماران مبتلا به استئوپوروز نشان دادند که عموماً سطح تشکیل استخوان طبیعی است ولی میزان برداشت استخوان با فاکتوری از ۲ به ۴ افزایش یافته است. (۳۲،۲۱) از آنجا که استئوپوروز پس از یائسگی

کاهش تشکیل پروتئین در سراسر بدن و افزایش کاتابولیسم پروتئین‌ها می‌شوند و یک اثر ویژه در تضعیف فعالیت استئوبلاستی دارند. (۳۳، ۲۵، ۱۲)

۴- پیری: بسیاری از اعمال آنابولیک مثل سنتز پروتئینها ضعیف است و ماتریس استخوانی نمی‌تواند بطور رضایت بخشی تشکیل شود. (۳۳، ۱۲)

۵- بیماری کوشینگ: زیرا مقادیر زیاد گلوکوکورتیکوئیدها باعث

جدول شماره (۱): فاکتورهای مؤثر بر سرعت تحلیل توده استخوانی.

تذبه	وزن بدن	شیوه زندگی	وضعیت هورمونهایی جنسی	ژنتیک
کاهش تحلیل توده استخوانی	چاقی	فعالیت زیاد	برداری	ژن (سیاه)
افزایش تحلیل توده استخوانی	لاغری	عدم فعالیت کشیدن سیگار استراحت در بستر	اوایل یائسگی پس از یائسگی	تاریخچه خانوادگی مثبت
اثر ناشناخته بر توده استخوانی	سفتی	فعالیت طبیعی		جنس مؤنث

## ۲- روش کار

### ۱-۲ روش انتخاب بیماران

از نمونه برداری احتمال بدون جایگزینی استفاده شده است و هر عضو جمعیت احتمال مشخصی برای انتخاب شدن در نمونه بصورت تصادفی داشته است. ۳۲ زن یائسه ۴۰ تا ۶۵ ساله‌ای که در معرض پوکی استخوان بوده ولی شواهد آن مشاهده نشده بود، انتخاب گردید. این افراد همچنین مدارکی مبنی بر بیماری یا تاریخچه استفاده از داروهایی که باعث بروز پوکی استخوان یا تغییر سطح کلسیم شود نداشته و فاقد هرگونه بیماری ویژه دیگر بوده‌اند.

### ۲-۲ روند مراجعه بیماران

از ۳۲ زن انتخاب شده برای مطالعه ۲۵ زن تا پایان طرح، همکاری خود را ادامه دادند. مقدار کلسیم ورودی هر زن بر طبق ۱ گفتگوی انجام شده و مرور یک رژیم هفت روزه ثبت شد. سپس رژیم مناسبی برای آنان تنظیم شد تا میزان کلسیم ورودی روزانه آنان کمتر از حدود ۸۰۰ میلی گرم نباشد. زنان برای حفظ وزنشان کالریهای دقیق دریافت می‌کردند. و از ۲۴ ساعت قبل از نمونه‌گیری، ادرار ۲۴ ساعته خود را داخل گالونهای ۳ لیتری که محتوی مواد نگه دارنده بود جمع آوری می‌کردند. این افراد هنگام نمونه‌گیری ناشتا نیز بوده‌اند. در هر مرحله از بیماران ۱۰ میلی لیتر خون گرفته شد. و بلافاصله بوسیله سانتریفوژ سرم خون بیمار جدا گردیده و جهت محلول سازی کالریمتریک مورد استفاده قرار گرفت پس از تحویل نمونه‌های ادرار و سرم بیماران در روزهای ۱ تا ۲۵ هرماه قرص پرمارین ۰/۶۲۵ میلی گرم و در روزهای ۱۵ تا ۲۵، ۵ میلی گرم در روز مدروکسی پروسترون مصرف کردند. دز استروژن به خاطر توانایی آن در تولید سطح استرادیول و استرون سرم در فاز فولیکولار انتخاب شده بود و دز استات مدروکسی پروسترون بخاطر توانایی آن در جلوگیری از هیپرپلازی مخاط رحم و کارسینومای مخاط رحم انتخاب شده بود.

بیماران پس از ۲۵ روز به مدت یک هفته استراحت داشته و دارو مصرف نمی‌کردند. این عمل به مدت ۹ ماه تکرار گردیده و هر بار تمامی موارد دخیل در امر درمان و اثرات آن بر بیماران مطابق پرسشنامه‌ای مورد بررسی قرار گرفته است.

### ۲-۳ اندازه‌گیری میزان قند خون

به روش رنگ سنجی و هگروکیناز اندازه‌گیری انجام شده است.

### ۲-۴ اندازه‌گیری غلظت کلسیم سرم

یون کلسیم در محیط قلیایی با اورتوکروزول فتالین، کمپلکسیون رنگ ارغوانی ایجاد می‌نماید که شدت رنگ آن متناسب با مقدار کلسیم است. (۵، ۲۶)

### ۲-۵ اندازه‌گیری غلظت فسفر سرم

فسفر معدنی موجود در سرم و یاسایر مایعات بدن با مولیدات ایجاد رنگ آبی مولیدیم می‌کند که شدت آن متناسب با مقدار فسفر معدنی موجود در نمونه است. (۶)

### ۲-۶ روش اندازه‌گیری استرادیول سرم

برای اندازه‌گیری کمی استرادیول از روش دولایه‌ای آنتی بادی رادیوایمنواسی استفاده شده است. (۱۴) دستگاه گاما کانتور مورد استفاده قرار گرفته است. در این روش اتصال استرادیول نشان دار به آنتی بادی با افزودن استرادیون غیر نشان دار مهار می‌گردد. میزان این مهار بعنوان معیاری برای اندازه‌گیری ماده غیر نشان دار اضافه شده می‌باشد.

### ۲-۷ روش اندازه‌گیری PTH سرم

PTH سرم با استفاده از روش رادیوایمنواسی و دستگاه گاما کانتور اندازه‌گیری شده است. در این روش مقداری PTH نشان‌دار که به آنتی بادی اتصال یافته است با میزان PTH غیر نشان دار سرم نسبت عکس دارد (۸).

جدول (۱.۳): ویژگیهای بالینی زنان هنگام قبل و بعد از درمان

P <sup>a</sup>	قبل از مصرف استروژن - کانژوگه (n = ۲۵)		بعد از مصرف استروژن کانژوگه (n = ۲۵)	
	بیماران (درصد)	میانگین (محدوده)	بیماران (درصد)	میانگین (محدوده)
		۳۰/۳-۶۵/۸، ۵۶/۳		۵۷/۰۵-۱۵۶۶/۵۵) ۳۱/۰۵
	سن (سال)			
		۱/۵۶-۱/۷۲) ۱/۵۶		۱/۵۱-۱/۷۲) ۱/۵۶
	قد، متر			
		۵۰-۶۹) ۶۲/۱		۵۰/۳-۶۹) ۶۲/۲
> .۰/۲	وزن، کیلوگرم			
		۱-۵) ۲		۱-۶) ۲
	تعداد زایمان			
		۲/۱-۱۵/۷) ۳		۰/۸۵-۱۵/۷) ۳/۱۵
	مدت زمان پاشگی			
	خارج کردن رحم			
		۲(۸)		۲(۸)
	کشیدن سیگار			
		۲(۱۲)		۲(۱۲)
	مصرف نوشیدن الکل			
		۱(۳)		۱(۳)
	مصرف تهوع قنجان/روز			
		۰-۲) ۲		۰-۲) ۱
	مصرف چای، قنجان/روز			
		۳-۹) ۵		۱-۸) ۵
> .۰/۰۲۵	السردهگی			
		۲(۱۶)		۰(۰)
> .۰/۰۵	دردهای استخوانی ویژه ران، کمر و شانه			
		۱۵(۶۰)		۲(۱۲)
> .۰/۰۰۵	دردهای موضعی ویژه سر و گردن			
		۱۱(۳۲)		۲(۸)
> .۰/۱	دردهای ویژه سینه			
		۸(۲۲)		۱(۳)
> .۰/۰۰۱	گرگرفتگی			
		۲۰(۸۰)		۲(۱۶)
> .۰/۰۰۵	عدم رضایت از پوست و مو			
		۱۰(۴۰)		۲(۱۲)

P<sup>a</sup> - مقدار مقایسه قبل و بعد از درمان

با توجه به شواهد عنوان شده در جدول (۱.۳) نشان داده می‌شود که وزن بیماران و دردهای ویژه سینه با درمان تغییر نکرده است، در صورتی که مواردی چون افسردگی، دردهای استخوان ویژه ران، کمر و شانه، دردهای موضعی ویژه سر و گردن، گرگرفتگی و عدم رضایت از وضعیت پوست و مو در بیماران بطور معنی‌دای کاهش یافته است.

### ۳- روشهای آماری

تمام کارهای آماری با استفاده از نرم افزار SPSS/PC+ انجام گرفت و جهت رسم نمودارها از برنامه هارواردگرافی (HG) استفاده شد.

۱- برای مقایسه:

الف - کلسیم ادرار در قبل و بعد از مصرف دارو

ب - کلسیم سرم در قبل و بعد از مصرف دارو

ج - فسفر ادرار در قبل و بعد از مصرف دارو

د - فسفر سرم در قبل و بعد از مصرف دارو

ه - قند خون در قبل و بعد از مصرف دارو

و - استرادیول سرم در قبل و بعد از مصرف دارو

ز - PTH سرم در قبل و بعد از مصرف دارو

۲- برای مقایسه میانگینهای گروهی داده‌های فوق از آنالیز واریانس، آزمون توکی (HSD) استفاده شده است.

از "paired t-test"، "signed rank sum test" استفاده شده است.

۳- برای مقایسه وزن، افسردگی، دردهای استخوانی ویژه ران، کمر و شانه، دردهای موضعی ویژه سر و گردن، دردهای سینه، گرگرفتگی و عدم رضایت از پوست و مو در قبل و بعد از درمان از آزمون "MC Nemar" استفاده شده است.

### نتایج

اطلاعات حاصله از تاریخچه پزشکی، رفتاری، بالینی و بیوشیمیای بیماران مورد مطالعه، در جداول شماره ۱-۳ و (۲-۳) در دو حالت قبل و بعد از درمان بیان شده است.

باتوجه به شواهد عنوان شده در جدول (۲-۳) نشان داده می‌شود که:

۱) سطوح میانگین ۹ ماه کلسیم سرم در قبل و بعد از مصرف استروژن کانژوگه مقایسه شده است.  $P < ۰/۰۰۵$  در مقایسه قبل و بعد از درمان

۲) سطوح میانگین ۹ ماه، فسفات سرم در قبل و بعد از مصرف استروژن کانژوگه مقایسه شده است.  $P < ۰/۰۰۵$  در مقایسه قبل و بعد از درمان

۳) سطوح میانگین ۹ ماه، کلسیم ادرار در قبل و بعد از مصرف استروژن کانژوگه مقایسه شده است.  $P < ۰/۰۰۵$  در مقایسه قبل و بعد از درمان

جدول شماره (۳.۳): متغیرهای اصلی بیوشیمیایی زنان هنگام قبل و بعد از درمان

متغیر	قبل از مصرف استروژن		بعد از مصرف استروژن	
	مقدار <sup>a</sup> p	(± خطای استاندارد) میانگین	مقدار <sup>a</sup> p	(± خطای استاندارد) میانگین
قند ناشتا (FBS) mg/dl	$0.10 > p > 0.05$	۹۱/۲۵ (± ۰/۶۲)	۹۲/۰۳ (± ۰/۶۶)	
کلسیم mg/dl	$p < 0.005$	۹/۱۶ (± ۰/۰۵)	۹/۶۰ (± ۰/۰۷)	
فسفات mg/dl	$p < 0.005$	۳/۲۹ (± ۰/۱۱)	۳/۷۷ (± ۰/۱۲)	
استرادیول Pmol/L	$p < 0.005$	۱۵۰ (± ۱۳/۱۲)	۳۲ (± ۱۰/۱۶)	
PTH pmol/lit	$p < 0.02$	۲/۱۳ (± ۰/۰۳)	۲ (± ۰/۰۲)	
ادرار کلسیم mg/dl	$p < 0.005$	۱۲۱/۲۶ (± ۳)	۱۲۹/۸۱ (± ۵)	
فسفات ادرار mg/dl	$p < 0.005$	۶۷۰/۸۱ (± ۶/۹۲)	۶۲۵/۸۳ (± ۷/۸)	

<sup>a</sup> مقدار P برای تفاوت بین قبل و بعد از درمان

استروژن کانونیک مقایسه شده است. ( $P < 0.005$ ) در مقایسه قبل و بعد از درمان)

(۷) سطوح میانگین ۹ ماهه PTH سرم در قبل و بعد از مصرف استروژن کانونیک مقایسه شده است. ( $P < 0.02$ ) در مقایسه قبل و بعد از درمان)

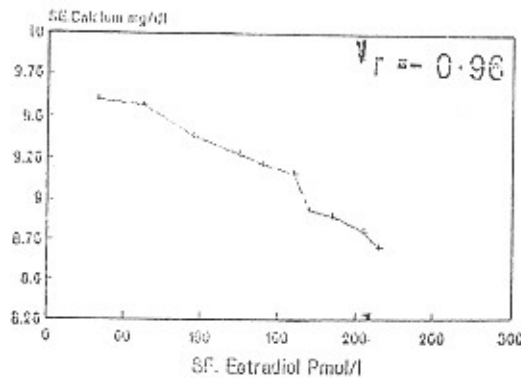
(۸) ارتباط استرادیول و کلسیم سرم ( $r = -0.96$ )

(۹) ارتباط استرادیول و کلسیم سرم ( $r = 0.92$ )

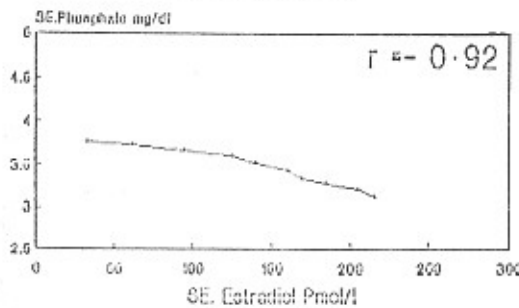
(۴) سطوح میانگین ۹ ماهه فسفات ادرار در قبل و بعد از مصرف استروژن کانونیک مقایسه شده است. ( $P < 0.005$ ) در مقایسه قبل و بعد از درمان)

(۵) سطوح میانگین ۹ ماهه قند سرم در قبل و بعد از مصرف استروژن کانونیک مقایسه شده است (در مقایسه قبل و بعد از درمان) ( $0.10 > P > 0.05$ )

(۶) سطوح میانگین ۹ ماهه استرادیول سرم در قبل و بعد از مصرف



تصویر ۱-۳-۱-۳- ارتباط استرادیول و کلسیم سرم ( $r = -0.96$ )



تصویر ۱-۳-۲-۳-۲- ارتباط استرادیول و فسفات سرم ( $r = 0.92$ )

بازجذب کلیوی کلسیم شده و دفع کلسیم ادراری را کاهش می‌دهد. (۱۶) البته این مکانیسم بیان کننده افزایش سطح کلسیم سرمی است ولی در واقع کاهش سطح کلسیم سرم مشاهده می‌شود.

۴- بحث:

۱-۴- کلسیم سرم:

جاساسانی و همکارانش معتقدند که استروژن باعث افزایش

کلسیم بسیار انتخابی بوده و بستگی به غلظت کلسیم در خون دارد. (۳۳،۳۱) در تحقیق انجام شده میزان جذب استخوان مهار شده و از رهایش کلسیم‌های افزایشنده غلظت پلاسمایی جلوگیری کرده و در نهایت بیماران درمان شده با استروژن نسبت به قبل از درمان، کاهش دفع کلسیم را نشان می‌دهند. از مهمترین فاکتورهای کنترل کننده جذب مجدد کلسیم در بخشهای انتهایی نفرون و مهمترین فاکتورهای کنترل کننده میزان دفع کلسیم هورمون پاراتیروئید است که همواره تحت تاثیر استروژن درمانی می‌باشد. (۳۳،۲۷،۱۲) ۴-۴- فسفات ادرار

استروژنها به غیر از اثر مستقیم خود بر یاخته‌های استخوانی توسط عواملی مثل کلسی‌تونین و پاراتورمون و کلسی‌تری‌اول هموستاز کلسیم و فسفر را تحت تاثیر قرار می‌دهند. افزایش داخلی پاراتورمون ایجاد شده توسط استروژن درمانی (۳) دفع فسفات از کلیه‌ها را شدیداً افزایش می‌دهد و بدینوسیله نقش مهمی در کنترل غلظت فسفات پلازما بازی می‌کند (۳۳). بااستثنای قسمتی از فسفات که بصورت ترکیب با کلسیم در مدفوع دفع می‌شود تقریباً تمام فسفات موجود در رژیم غذایی از روده جذب خون شده و بعداً در ادرار دفع می‌گردد و تفاوت روند دفع ادراری کلسیم و فسفات هنگام استروژن درمانی مشاهده می‌گردد. فسفات یک ماده آستانه‌ای است و کلیه‌ها غلظت فسفات در مایع خارج سلولی را با تغییر دادن میزان دفع فسفات به تناسب غلظت پلاسمایی آن تنظیم می‌کنند و بعلاوه اینکه  $Tm$  بازجذبی فسفات، به بار فیلتره شده طبیعی آن بسیار نزدیک است، حتی یک افزایش کوچک در غلظت فسفات پلاسمایی منجر به افزایش شدیدی در دفع فسفات می‌گردد (۳۳،۳۴).

#### ۴-۵- قند خون ناشتا

یکی از علائم، کلیماتریک نقص استروژن، هنگام یائسگی، گرگرفتگی می‌باشد (۳۲). میزان کاهش استروژن در زمان یائسگی اثر مستقیم در ایجاد گرگرفتگی دارد، که خود نتیجه پاسخ هوموستاتیک نقص استروژن در مرکز تنظیم حرارت دستگاه عصبی مرکزی است. گرگرفتگی بر اثر آزاد شدن گرمای تجمع یافته در بدن نیست ولی یک حالت برانگیختگی ناگهانی در مکانیسمهای آزاد سازی حرارت است. ارتباط آن با اوج گیری LH و حرارت مغز شناخته شده نیست (۲۸، ۳۲). شواهد نشان داده است که نقص

با افزودن مقدار کلسیم اضافی به رژیم غذایی تاثیر استروژن را نمی‌توان بیشتر نمود و به عبارت دیگر همه تاثیر استروژن با واسطه کلسیم نیست. در صورتی که استروژن موجود نباشد، کلسیم حتی به مقادیر  $2000\text{ mg}$  در روز اثر کمی روی استخوان‌ها دارد (۱۳). پس احتمال بر آن است که استروژن علاوه بر تاثیر روی جذب کلسیم اثر محافظتی مستقیم روی استخوانها داشته باشد. امروزه گیرنده‌های استروژن روی استئوبلاستها یافت شده است. چون عوامل پروژسترونی اثرات ضد استروژنی دارند، این سوال مطرح می‌شود که آیا افزودن یک داروی پروژسترونی (مدروکسی پروژسترون) به برنامه درمانی با استروژن، اثرات مفید آن را روی استخوانها از بین نمی‌برد؟ خوشبختانه عوامل پروژسترونی بدون وابستگی به استروژن ولی بصورت مشابه آن موجب کاهش جذب استخوان می‌شوند و در کنار استروژن حقیقتاً موجب افزایش استخوان سازی شده و تعادل کلسیم را مثبت می‌نماید (۳۲).

همچنین اثرات مفید استروئیدهای جنسی بدون تغییرات قابل توجه در هورمونهای تنظیم کننده کلسیم می‌باشد. عده‌ای دخالت کلسی‌تونین را در استئوپوروز یائسگی موثر نمی‌دانند و تنها افزایش جذب کلسیم و وجود گیرنده‌های استروژن در استئوبلاستها را عوامل مهمی می‌دانند. (۳۱)

#### ۴-۲- فسفات سرم

تاثیر درمان با استروژن بر فسفات سرم بطور معنی داری اثر کاهنده داشته است. ( $P < 0.005$ )

اهمیت فیزیولوژیک ارتباط بین غلظتهای در گردش کلسیم یونیزه و فسفات آزاد به خوبی شناخته نشده است. مخصوصاً با در نظر گرفتن تشکیل و تخریب فسفات کلسیم بی شکل  $[Ca_3 (PO_4)_2]$  و هیدروکسی آپاتیت  $[Ca_{10}(PO)_6(OH)_2]$  در استخوان مشخص می‌شود که غلظتهای طبیعی کلسیم یونیزه پلاسمایی و فسفات (کلسیم - فسفات) با یکدیگر در ارتباط می‌باشد (۳۲) و اثر استروژن مصرفی بیماران، بر کاهش کلسیم در پلازما سبب کاهش میزان فسفات نیز می‌گردد. (۱۳)

#### ۴-۳- کلسیم ادرار

تمام کلسیم موجود در فیلترای گلو مریولی به استثنای چند درصد آن در مجاری ابتدایی و شاخه صعودی قوس هنله باز جذب می‌شود (۱۰) در مجاری انتهایی و مجاری جمع کننده جذب مجدد

درخون می‌گردد (۹). این استروژنها دارای نیمه عمر طولانی بوده و در چرخه آنتروپاتیک شرکت می‌کند و قابل تبدیل به استرون و استرادیول می‌باشند (۲۲) لذا سطح استرادیول را به مقدار طبیعی قبل از یائسگی می‌رساند سطوح سرمی استرادیول حاصل از مصرف استروژن خوراکی شبیه به مصرف استروژن ترانسدرم می‌باشد محدودیت اثر خوراکی استروژن طبیعی و استرهای آن به علت جذب ضعیف آنها نیست بلکه به متابولیسم کبدی آنها مربوط است. (۱۷)

استروژن درمانی زنان یائسه میزان FSH و LH را کاهش می‌دهد ولی آنها را به مقدار قبل از یائسگی نمی‌رساند کاهش FSH و LH هنگام مصرف پریمارین به علت اثر استرادیول در سطح هیپوتالاموس - هیپوفیز می‌باشد و اثر استرون در این مورد مشخص نشده است (۲۴)

#### ۴-۷- ارتباط استرادیول و کلسیم و فسفات

باتوجه به ضریب همبستگی مقادیر استرادیول و کلسیم سرم ( $r = -0.96$ ) و مقادیر استرادیول و فسفات سرم ( $r = -0.92$ ) مشخص میشود که تغییرات کلسیم و فسفات سرم بطور معنی داری وابسته به استروژن مصرف شده توسط بیمار می‌باشد. و عوامل دیگر، وابستگی معنی داری با مورد مذکور ندارند.

### مراجع

- 1) دانیل، واین، و، مترجم سید محمد تقی آیت الهی. اصول و روشهای آمار زیستی موسسه انتشارات امیرکبیر، ۱۳۶۳.
- 2) دواجی، فریدون. استنوبوروز، تشخیص، پیشگیری و درمان. مرکز تحقیقات روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران، واحد استنوبوروز بیمارستان دکتر شریعتی، ۱۳۷۳.
- 3) Richardson A.M., Postmenopausal osteoporosis, its clinical features, J. Amer Med. 1941; 116: 2465-70
- 4) Berg R.L., Cassells the second fifty years. Promoting health and preventing disability. Washington D.C. National Academy press, 1990; 70-100.
- 5) Chapoteau eddy., clin. Chem. 1993; 3919, 1820.
- 6) Department-Ziest Chemie Rapid Micro method direct colorimetric.(Iran)1990.
- 7) Dhuipers Effects on hormonal status on bone density in adolescent girls. J. of clin. end. and met. 1990; vol. 71, N.5.
- 8) Diagnostic system laboratories PTH-Mid molecule, Radioimmunoassy kit for the quantilative mesurment of MM-PTH serum or plasma 1993.
- 9) Diczfalusye, B.M., Landgren , A.r.Aedo R.A., Pharmacokinetic and some Pharmacodynamic properties of the estrogen preparations in postmenopausal women ,lake Buena Vista Florida : treatment of postmenopausal women with transdermal delivery of estradiol, At Fourth international congress on the menopause 1984.
- 10) Ganong W.F., Review of medical physiology Appleton & lange medical book 1993.
- 11) Genant H.K, Cann C.E., Bettlinger , Gordon G.S., Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa a sensitive methode for detecting early bon loss after oophorectomy ann intern Med 1982; 97.699-705.
- 12) Guyton A. Textbook of medical Physiology , Saunders Pub 1991.
- 13) Heaney R.P., Recher R.R., saville P.D., Menopausal changes in remodeling J. Lab clinical Med. 1987; 92. 964-70.
- 14) Immuno diagnostic systems limited Gamma-B direct estradiol. U.K 1992.
- 15) Jurgens R.W., Comparison of circulating hormone levels in postmenopausal women hormone replacement therapy Am J obstet Gynecol . 1992 167.459-60
- 16) Jusani C.B., Nordin, E.C., (Spinal osteoporosis and the menopause

استروژن علاوه بر اثرات مرکزی ( اعصاب ) همزمان سبب نازکتی شدن پوست شده و عمل تعدیل حرارتی آن را تا حد زیاد دچار اشکال می‌کند زیرا استروژن محرک سنتز کلاژن در پوست می‌باشد. (۳۲،۱۲)

با درمان جایگزینی در زنان دارای نقص استروژن، به میزان زیادی گرگرفتگی تصحیح گردید و علت این تصحیح، درمان با استروژن می‌باشد و جهت بیان چگونگی عمل استروژن، گلوکز پلاسما را در حالت ناشتا در بیماران بررسی نمودیم ولی اطلاعات حاصله نشان دهنده عدم تغییر معنی دار سطح گلوکز پلاسما در بیماران هنگام درمان بوده است لذا ارتباط تصحیح گرگرفتگی و درمان استروژن با قند خون را در بیماران انتخاب شده تایید نمی‌کند. (۳۲،۱۲،۳)

لازم به ذکر است که خاو (Khaw) و وکنور (conner) ارتباط بین گلوکز پلاسما در حالت ناشتا و سطح هورمونهای جنسی با سن را نشان داده‌اند. (۱۸)

#### ۴-۶- استرادیول

غلظت استرادیول با مصرف پریمارین در زنان یائسه، مشابه مرحله فولیکولی در زنان قبل از یائسگی می‌گردد (۲۹) استروژن سولفات، استروژن اصلی، بعد از مصرف خوراکی استروژن است پریمارین باعث غلظتهای زیادی از استرون و استرون سولفات

Proc. Roy. Soc. Med. 1965; 58:441.

- 17) Katzung B.G., Basic and clinical pharmacology pub. Lange medical book.
- 18) Khaw K.T., Fasting Plasma glucose levels and endogenous androgens in post menopausal women . clinical Science 1991; 80,199-202 .
- 19) Lawrence Riggs. B L. Melton III J., the prevention and treatment of osteoporosis ,N engl J Med. 1992; 620.
- 20) Lindsay R., Hart D.M., Arken J.M., Macdonald E.B., Anderson J.B., Clarke A.C., Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by estrogen evidence for an increased bone mass after delayed onset of estrogen treatment Lancet 1970; 1:1038-41.
- 21) Lindsay R., Tohme J.F., Estrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis, Obstet. Gynecol. 1990; 76: 290-5.
- 22) Longcope, the metabolism estrone sulfate in normal males. J Clin. Endocrinol. Metab. 1972; 34 . 113-22
- 23) Lufkin E.G., Wahner H.W., Fallon W.M., Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. Ann intern med, 1992.
- 24) Marilous, Powers Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dosage forms of 17β estradiol .Am J Obstet. Gynecol. 1985; 152: 1099-106.
- 25) Medicine group (Journal) Osteoporosis. J , Medicin international ,1994; P. 209-12.
- 26) Moorehead W.R. Briggs. clin. chem.1974 20,1458.
- 27) Pagliaro L.A. conjugated estrogens, J Am Pharm. 1977; 17: 755-756.
- 28) Proth. Pathophysiology, concepts of altered health states third edition lippincott pub 1990.
- 29) Power M.S., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dosage form of 17β- estradiol AM J obstet. Gynecol. 1985 152:1099-1106.
- 30) Riggs B.L., Melton L. et al involuntional Osteoporosis.N Engl J Med, 1986; 314 :1676-86
- 31) Span. G. Basic and clinical endocrinology . Appleton and lange medical book 1990.
- 32) Sper FL , H class , N.G Kase, clinical Gynecologic endocrinology and infertility fourth edition , Williams & Wilkins. 1989.
- 33) West J.B, Physiological basis of medical practice, 12th edition Williams & Wilkins 1991.

\*\*\*