

مقایسه تأثیر رژیم متفاوت HRT (استروژن به تنهایی و همراه با ۲/۵ و ۵ میلی گرم مدروکسی پروژسترون استات) بر چربی‌های خون، قند خون

ناشتا و تست تحمل قند و وزن زنان یائسه

بیمارستان میرزا کوچک خان، ۸۱-۸۲

دکتر فیروزه اکبری‌اسبق (استاد)، دکتر آزیتا محمودان (دستیار)

گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: این مطالعه به منظور بررسی اثر سه رژیم متفاوت هورمون درمانی جایگزین (استروژن کونژوگه به تنهایی و همراه با ۲/۵ یا ۵ میلی گرم مدروکسی پروژسترون استات) بر میزان چربی‌های خون، تست تحمل قند و وزن زنان یائسه صورت پذیرفته است.

مواد و روشها: در این کار آزمایشی بالینی تصادفی آینده نگر، ۷۰ خانم یائسه که جهت پیشگیری از عوارض یانستگی یا درمان آنها در سالهای ۸۱ و ۸۲ به بیمارستان میرزا کوچک خان مراجعه کرده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. این افراد بطور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند که به همگی آنها ۰/۶۲۵ میلی گرم استروژن کونژوگه تجویز شد و به یک گروه ۲/۵ میلی گرم و به گروه دیگر ۵ میلی گرم مدروکسی پروژسترون استات نیز اضافه شد. درمان بطور مداوم به مدت ۶ ماه ادامه یافت. آزمایشهای بررسی قند و چربی خون پیش از شروع درمان و ۱ و ۳ و ۶ ماه بعد انجام شد و تست تحمل قند نیز پیش از شروع درمان و ۳ و ۶ ماه بعد صورت گرفت و سپس مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین متغیرهای مورد بحث در ابتدای مطالعه در بین گروههای مختلف از تفاوت معنی داری برخوردار نبود. تغییرات مفید بر روی کلسترول، HDL و LDL در تمام گروه ها ایجاد شد ولی در گروه استروژن به تنهایی چشمگیرتر بود (۲۱/۸۷ mg/di - LDL: ۹/۱۶mg/di, HDL: ۲۱/۲ mg/di, HDL: <math>P<0.05</math>) در گروه استروژن تنها میزان تری گلیسیرید بطور قابل توجهی افزایش یافت (۳۴/۴۱ mg/di) (+۰/۰۵) که این افزایش در گروه ۲/۵ میلی گرم پروژسترون کمتر بوده و در گروه ۵ میلی گرم MPA کاملاً از بین رفته بود. در گروه ۲/۵ میلی گرم MPA اثرات مفید استروژن بر کلسترول، HDL و LDL و FBS و OGTT تعدیل شد و در گروه ۵ میلی گرم MPA تعدیل بیشتری در اثرات مفید استروژن بر کلسترول، HDL و LDL صورت پذیرفت و اثرات مثبت FBS و OGTT معکوس گردید. وزن بیماران در تمام گروه ها افزایش کمی پیدا کرد که در گروه ۲/۵ میلی گرم MPA بارزتر بود (۲/۲۵ kg, p<۰/۰۵) و در گروه ۵ میلی گرم MPA کمترین افزایش (۰/۲۲ kg, p<۰/۰۵) مشاهده گردید.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: با افزودن MPA به استروژن کونژوگه، اثرات مفید استروژن بر چربیها و قند خون و نیز تست تحمل گلوکز تعدیل می گردد یعنی کلسترول تام کمتر کاهش یافته و LDL کمتر افزایش می یابد. در مقابل با افزودن MPA و دوز آن، افزایش تری گلیسیرید ناشی از استروژن نیز کمتر بارز می گردد. با افزودن MPA به استروژن و افزایش دوز آن اثر مثبت استروژن بر استروژن FBS و تست تحمل قند کاهش یافته و در دوز ۵ میلی گرم تقریباً معکوس می گردد.

کلمات کلیدی: وزن زنان یائسه، تست تحمل قند، چربیهای خون، مدروکسی پروژسترون استات، استروژن کونژوگه

مقدمه

پوکی استخوان و سرطانه‌های کولورکتال گردیده ولی حملات قلبی، سکتو و سرطان پستان را افزایش می‌دهد. البته هنوز مکانیسم افزایش خطر بیماریهای قلبی- عروقی در اثر HRT مشخص نشده است.

بر اساس مطالعات جدید، انجمن زنان و مامایی امریکا در توصیه‌های جدید خود در زمینه HRT چنین می‌نویسد: تصمیم برای اجرای HRT نیازمند ارزیابی خطرات و فواید آن برای هر فرد خاص است. برای درمان استئوپوز سایر درمان‌ها (نظیر بی فسفونات‌ها و تغییر دهنده‌های اختصاصی گیرنده استروژن) در دسترس هستند HRT می‌تواند برای زنان در معرض خطرات استئوپوز که همزمان دارای علائم وازوموتور (گر گرفتگی) نیز هستند مفید باشد.

به منظور بررسی تاثیر HRT بر چربیهای خون، قند خون و تحمل قند و نیز وزن بیمار مطالعه‌ای طراحی گردید و افراد داوطلبانه و با رضایت در آن شرکت جستند. پس از انتشار نتایج بررسیهای جدید که مطرح کننده افزایش احتمال بروز حملات قلبی و سرطان پستان در افراد تحت HRT بود، اکثر بیماران در نیمه دوم زمان مطالعه قرار داشتند و با آگاهی از احتمال مخاطره همگی حاضر به اتمام آن گردیدند.

مواد و روش‌ها

مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی آینده نگر است که ۷۵ نفر از زنان یائسه که جهت پیشگیری یا درمان عوارض یائسگی به درمانگاه بیمارستان میرزا کوچک خان مراجعه کرده بودند در آن شرکت داده شدند. شرایط ورود به مطالعه شامل: قطع قاعدگی به مدت ۶ ماه و FSH بیش از ۴۰ IU/L یا گذشت حداقل سه ماه از عمل جراحی هیستریکتومی و افورکتومی دو طرفه (برای از بین رفتن اثر هورمونهای تخمدان بر چربیهای خون) و معیارهای حذف از مطالعه شامل:

– وجود هر نوع کنترااندیکاسیون برای مصرف استروژن یا پروژسترون از جمله خونریزی رحمی با علت ناشناخته، سابقه ترومبولیت اخیر، بیماری فعال کبدی، بیماری اخیر کیسه صفرا، صرع، آسم تری‌گلیسرید بالا (بیش از ۵۰۰ mg/dl)، حاملگی، سابقه سرطان پستان.

با افزایش میانگین طول عمر در دهه‌های اخیر، طول مدت یائسگی افزایش یافته و تقریباً یک سوم طول عمر زنان را در بر می‌گیرد و بنابر این مسائل ویژه این دوران از توجهی بیش از پیش برخوردار گردیده‌اند. یائسگی دارای دو دسته عوارض کوتاه مدت از جمله گر گرفتگی و اختلالات خواب و عوارض دیررس از جمله پوکی استخوان و تحلیل دستگانه تناسلی است که به کاهش قابل توجه استروژن نسبت داده می‌شوند و درمان جایگزینی استروژن به منظور پیشگیری از بروز این عوارض و نیز درمان آنها شکل گرفته است.

پس از بروز یائسگی و کاهش استروژن، تغییرات قابل توجهی در وضعیت لیپوپروتئین‌ها و چربیهای خون رخ می‌دهد که بصورت افزایش میزان کلسترول و LDL و کاهش میزان HDL است که وضعیتی زمینه ساز برای بیماریهای قلبی- عروقی به شمار می‌رود. به علاوه پس از یائسگی به تدریج مقاومت به انسولین ایجاد شده و میزان انسولین خون افزایش می‌یابد. تسریع از دست رفتن توده استخوانی نیز از عواقب شناخته شده یائسگی است که می‌تواند منجر به پوکی استخوان و شکستگی پاتولوژیک گردد.

درمان با استروژن می‌تواند تغییرات مطلوبی بر چربی‌ها و لیپوپروتئین‌ها سرم و نیز وضعیت متابولیسم کربوهیدرات داشته و از پوکی استخوان بکاهد و علائم مربوط به آتروفی دستگاه تناسلی را از بین ببرد. از آن رو که مصرف استروژن یکی از عوامل خطر ساز بروز سرطان آندومتر است، باید در زنانی که رحم دارند استروژن به همراه پروژسترون تجویز گردد تا خطر فوق کاهش یابد. افزودن پروژسترون می‌تواند سبب تغییر اثرات متابولیکی استروژن شود، به طوری که از اثر افزایش آن بر سطح تری گلیسرید و اثر آن بر بهبود وضعیت متابولیسم قند (از جمله کاهش میزان مقاومت به انسولین و سطح انسولین سرم) بکاهد. البته اثرات پروژسترون در جهات فوق تحت تأثیر نوع پروژسترون، دوز و مدت مصرف آن قرار می‌گیرد.

مطالعات جدید نشان داده‌اند که HRT سبب کاهش علائم نامطبوع یائسگی از جمله گر گرفتگی و خشکی واژن، کاهش

شد. بیماران پیش از انجام نمونه‌گیری آزمایشگاهی حداقل به مدت ۱۲ ساعت ناشتا بودند و نمونه‌ها در آزمایشگاه بیمارستان میرزا کوچک خان بررسی می‌شد.

در انتهای مطالعه، اطلاعات پس از جمع‌آوری، کد گذاری و ثبت گردید و با نرم افزار آماری SPSS-10 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. روش تجزیه و تحلیل "روش اندازه گیری تکراری" بود که برای بررسی اثر دارو و اثر زمان و اثر متقابل آنها به کار می‌رود. همچنین از تستهای Fischer ANOVA, Chi-square, و T-TEST استفاده گردید و برای توصیف بهتر یافته‌ها از جداول دو بعدی و نمودارهای خطی استفاده شد.

یافته‌ها

در ابتدا ۷۵ نفر در مطالعه شرکت داده شدند که در هر گروه ۲۵ نفر قرار داشت ولی به دلایل زیر ۵ نفر از مطالعه حذف شدند و تنها ۷۰ نفر باقی ماندند بطوری که در گروه A، ۲۴ نفر و در گروههای B و C هر یک ۲۳ نفر باقی ماندند. یک نفر به دلیل بروز خونریزی واژینال، یک نفر به دلیل درد شدید پستان و سه نفر به دلیل ترس از بروز سرطان یا حملات قلبی از ادامه درمان منصرف شده و از مطالعه حذف شدند.

شرکت کنندگان در مطالعه حداقل ۴۲ و حداکثر ۷۱ سال داشتند که میانگین سنی آنان ۵۲/۹۱ سال بود و میانگین سنی سه گروه با هم اختلاف معناداری نداشت (جدول ۱).

اکثر شرکت کنندگان در مطالعه در گروه تحصیلات ابتدایی یا بی سواد قرار داشتند (جدول شماره ۲).

۶۲ نفر متأهل (۸۸/۵۷٪) و ۸ نفر (۱۱/۴۳٪) مجرد بودند. از نظر زمان یانسگی حداقل ۳ ماه و حداکثر ۲۴ ماه بود که میانگین طول مدت یانسگی ۵۷/۶۴ ماه و میانگین آن ۲۴ ماه بود و در گروه‌های مورد مطالعه از نظر طول مدت یانسگی تفاوت معنی داری وجود نداشت.

بیماری مهم داخلی که سبب اختلال تستهای کبدی - کلیوی شده و یا FBS یا BS نشان دهنده دیابت آشکار (۱۲۶ > FBS و > ۲۰۰ BS).

فشار خون سیستولیک < ۱۶۰ mmHg و دیاستولیک < ۹۰ mmHg.

سیتولوژی غیر طبیعی سرویکس یا هیپرپلازی آندومتر در بیوپسی اولیه (در بیمارانی که رحم دارند).

استفاده از هر نوع ترکیب استروژن یا پروژسترون در مدت ۳ ماه قبل از مراجعه.

استفاده از داروهای پایین آورنده چربیهای خون، قند خون و داروهای هورمونی استروئیدی به مدت بیش از ۱۰ روز.

روش کار بدین صورت بود که پس از ارائه اطلاعات لازم در مورد منافع و مضرات HRT و موافقت فرد برای شرکت در مطالعه، برای هر فرد پرسشنامه‌ای شامل مشخصات فردی نظیر سن، سطح تحصیلات، زمان یائسه شدن و... و نیز شرح حال بیماریهای احتمالی داخلی و جراحی فرد و علائم یانسگی پر می‌شد.

پس از آن معاینه فیزیکی شامل اندازه گیری قد، وزن، فشار خون، معاینه دستگاه تناسلی و پستان صورت می‌گرفت و آزمایشهای روتین شامل CBC، تستهای کبدی و کلیوی، تری گلیسرید، کلسترول، FBS، HDL، LDL و تست تحمل خوراکی گلوکز (OGTT) درخواست می‌گردید.

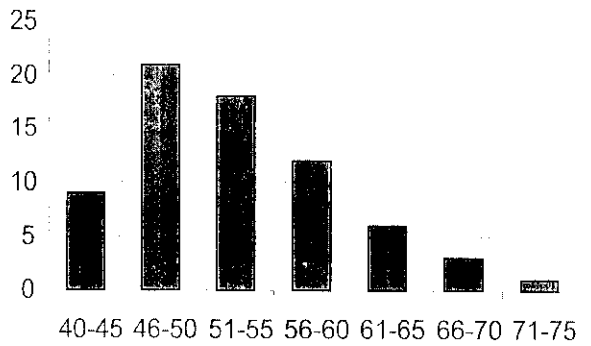
سپس افراد دارای شرایط لازم که راضی به شرکت در مطالعه بودند بر اساس جدول بلوک‌های تصادفی در یکی از سه گروه ۲۵ نفری قرار می‌گرفتند و به ترتیب زیر درمان روزانه و مداوم آنان به مدت ۶ ماه آغاز می‌شد:

گروه A: استروژن کونژوگه (۰/۶۲۵ میلی گرم)

گروه B: استروژن کونژوگه (۰/۶۲۵ میلی گرم) + مدروکسی پروژسترون استات (۲/۵ میلی گرم)

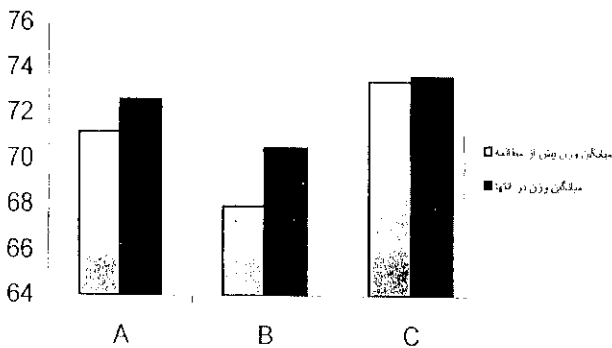
گروه C: استروژن کونژوگه (۰/۶۲۵ میلی گرم) + مدروکسی پروژسترون استات (۵ میلی گرم)

افراد پس از ۱ ماه، ۳ ماه و ۶ ماه از شروع درمان مجدداً مورد معاینه قرار می‌گرفتند و آزمایشهای فوق تکرار می‌شد و اطلاعات بدست آمده در جدول مربوطه ثبت می‌گردید تا در پایان مورد مقایسه قرار گیرد، البته به دلیل کاهش هزینه و افزایش پذیرش بیماران OGTT تنها در ماه‌های ۳ و ۶ تکرار



نمودار ۱- توزیع سنی زنان یائسه مورد مطالعه در بیمارستان میرزا کوچک خان سال ۸۱-۸۲

خونریزی غیرطبیعی رحمی فقط در گروههای B و C که رحم داشتند بررسی گردید. در گروه B ۱۷ نفر و در گروه C ۱۵ نفر هیستریکتومی نشده بودند که در گروه B ۶ نفر و در گروه C ۵ نفر دچار AUB شدند که اختلاف معناداری را نشان نمی داد.



نمودار ۲- تغییرات میانگین وزن بدن باال هورمون درمانی با سه رژیم درمانی

تغییرات آزمایشگاهی بصورت زیر بود (لازم است ذکر شود که مقادیر متغیرها پیش از شروع درمان در گروهها با یکدیگر اختلاف معناداری نداشتند) (جدول شماره ۵).

کلسترول تام: در گروه A میانگین کلسترول تام بطور قابل توجهی کاهش یافت بطوری که میانگین تغییرات ۶ ماهه آن $21/20 \text{ mg/dL}$ بود ($p < 0/05$).

جدول شماره ۱- توزیع سنی زنان یائسه مورد مطالعه در بیمارستان

میرزا کوچک خان - سال ۸۱-۸۲

گروه سنی	تعداد	درصد
۴۰-۴۵	۹	۱۲/۸۵
۴۶-۵۰	۲۱	۳۰
۵۱-۵۵	۱۸	۲۵/۷۲
۵۶-۶۰	۱۲	۱۷/۱۵
۶۱-۶۵	۶	۸/۵۷
۶۶-۷۰	۳	۴/۲۸
۷۱-۷۵	۱	۱/۴۳
جمع کل	۷۰	۱۰۰

جدول شماره ۲- توزیع فراوانی سطح تحصیلات در زنان مورد بررسی

بیمارستان میرزا کوچک خان سال ۸۱-۸۲

سطح تحصیلات	تعداد	درصد
بی سواد	۲۰	۲۸/۵۷
ابتدایی	۲۴	۳۴/۲۹
دبیرستان	۲۱	۳۰
دانشگاه	۵	۷/۱۴
جمع	۷۰	۱۰۰

شایعترین علامت یائسگی گر گرفتگی بود (۸۷/۱۴٪) (جدول شماره ۳). شایعترین عارضه هورمون درمانی در مجموع و نیز در گروه B، درد پستان بود (۳۴/۲۸٪) و افزایش وزن و آدم نیز در گروه B شایعتر از سایر گروهها بود (۵۲/۱٪ و ۳۴/۷٪ و ۳۴/۳٪). گروه A از بیشترین میزان افراد بدون علامت برخوردار بود (۴۵/۸٪) (جدول شماره ۴).

جدول شماره ۳- توزیع فراوانی علامت یائسگی در زنان یائسه مورد

بررسی در بیمارستان میرزا کوچک خان

علامت	تعداد	درصد
گر گرفتگی	۶۱	۸۷/۱۴
دیس پارونی	۱۱	۱۵/۷۱
دیزوری	۱۵	۲۱/۴۳
اختلالات خواب	۳۰	۴۲/۸۵
درد استخوان	۳۸	۵۴/۳۸
بدون علامت	۳	۴/۲۸

• از آن رو که گاه یک فرد بیش از یک علامت را ذکر نمود، جمع در جدول ذکر نشده است.

جدول شماره ۴- توزیع فراوانی عوارض هورمون درمانی به تفکیک گروه مورد بررسی در زنان مورد بررسی در بیمارستان میرزا کوچک خان سال ۸۱-۸۲

عوارض	گروه A		گروه B		گروه C	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
درد پستان	۵	۲۰/۸	۱۲	۵۲/۱	۷	۳۴/۳
افزایش وزن	۶	۲۵	۸	۳۴/۷	۴	۱۷/۳
ادم	۴	۱۶/۶	۷	۳۴/۳	۵	۲۱/۷
بدون علامت	۱۱	۴۵/۸	۱۰	۴۳/۴	۹	۳۹/۱

* گروه A: فقط استروژن کونژوگه

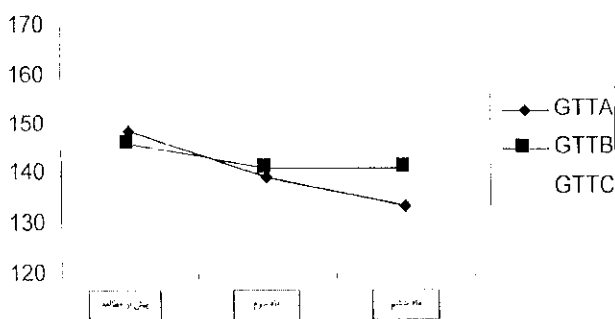
* گروه B: استروژن کونژوگه + ۲/۵ میلی گرم MPA

* گروه C: استروژن کونژوگه + ۵ میلی گرم MPA

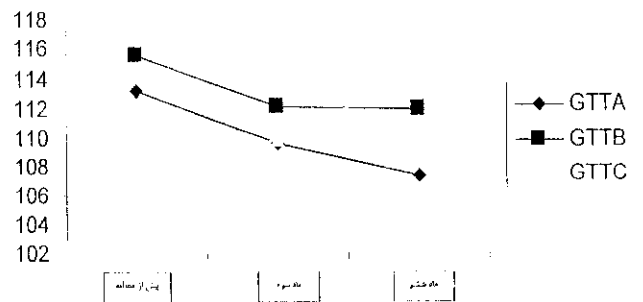
جدول شماره ۵- مقایسه میانگین متغیرها در گروه های مختلف در ابتدای مطالعه

نام متغیر	گروه A	گروه B	گروه C	عدد P
سن (سال)	۵۱/۷۵	۵۳/۹۵	۵۳/۰۴	>۰/۰۵
زمان یائسگی (ماه)	۵۱	۶۵/۵۲	۵۶/۷۰	>۰/۰۵
وزن (کیلوگرم)	۷۱/۲۰	۶۷/۹۵	۷۳/۴۷	>۰/۰۵
قند ناشنا (mg/dL)	۸۵/۶۶	۸۴/۹۱	۸۸/۴۷	>۰/۰۵
تری گلیسرید (mg/dL)	۱۴۱/۰۸	۱۳۱/۶۹	۱۴۷/۳۴	>۰/۰۵
کلسترول تام (mg/dL)	۲۱۱/۷۰	۲۰۴/۹۵	۲۱۴/۰۸	>۰/۰۵
HDL (mg/dL)	۵۲/۵۰	۵۱/۹۱	۵۰/۲۶	>۰/۰۵
LDL (mg/dL)	۱۳۰/۷۰	۱۲۳/۱۳	۱۲۷/۲۱	>۰/۰۵
تحمل قند (یکساعته)	۱۴۸/۳۷	۱۴۵/۶۰	۱۴۳/۲۱	>۰/۰۵
تحمل قند (دو ساعته)	۱۱۳/۲۰	۱۱۵/۵۲	۱۰۷/۶۰	>۰/۰۵

۷/۰۸+ بود ($p < 0.05$) (نمودار شماره ۱). تغییرات گروهها با یکدیگر اختلاف معناداری نداشت ($p < 0.05$).



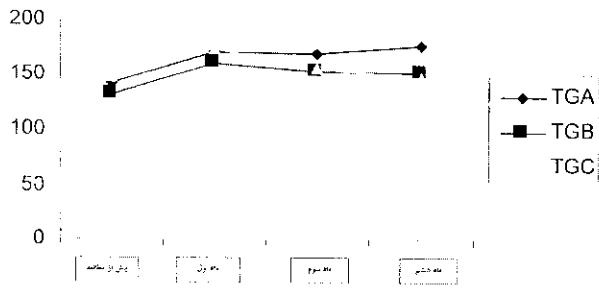
نمودار ۴- تغییرات میانگین قند یک ساعته در تست تحمل قند دو ساعته در سه گروه مورد مطالعه



نمودار ۳- تغییرات میانگین قند دو ساعته در تست تحمل قند دو ساعته در سه گروه مورد مطالعه

در گروه B نیز کلسترول کاهش یافت بطوری که میانگین تغییرات ۶ ماهه آن ۱۵/۲۶ mg/dL - بود ($p < 0.05$). در گروه C ابتدا کلسترول افزایش یافت (تا ماه سوم) و سپس تا ماه ششم کاهش یافت ولی میانگین تغییرات ۶ ماهه آن mg/dL

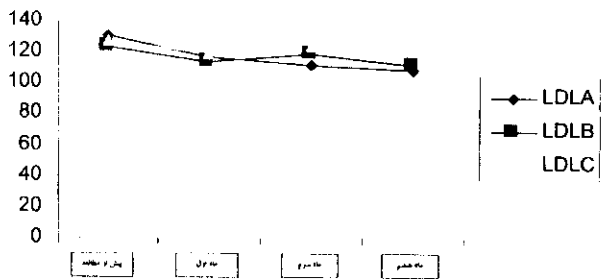
کاهش کمتری در میزان قند ناشتا رخ داد (میانگین تغییرات ۶ ماهه ۲/۲۶-) که باز هم اختلاف معناداری را نشان می داد ($p < 0/05$). در گروه C میزان FBS افزایش نشان می داد به طوری که میانگین تغییرات آن $5/9 \text{ mg/dL}$ + و اختلاف معناداری بود ($p < 0/05$).



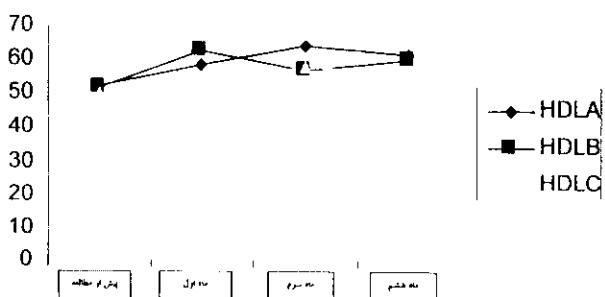
نمودار ۶- تغییرات میانگین تری گلیسرید در سه گروه مورد مطالعه

OGTT (تست تحمل گلوکز خوراکی): میزانهای قند

خون در ساعت های اول و دوم به طور جداگانه مقایسه شدند. در گروه A قند خون یک ساعت بعد کاهش قابل توجهی نشان داد به طوری که میانگین تغییرات آن $15/08 \text{ mg/dL}$ - بود ($p < 0/05$).



نمودار ۷- تغییرات میانگین کلسترول LDL در سه گروه مورد مطالعه

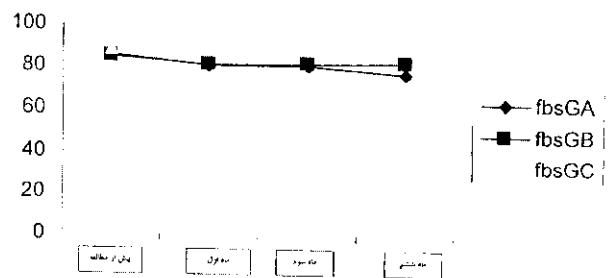


نمودار ۸- تغییرات میانگین کلسترول HDL در سه گروه مورد مطالعه

HDL: میزان HDL در هر سه گروه کاهش قابل توجهی پیدا کرد. بطوری که میانگین تغییرات آن در گروه A، $9/16 \text{ mg/dL}$ + بود ($p < 0/05$) و در گروه B، 8 mg/dL + بود ($p < 0/05$) و در گروه C، $6/04 \text{ mg/dL}$ + بود ($p < 0/05$) (نمودار شماره ۲). تغییرات گروه ها با یکدیگر اختلاف معناداری نداشت ($p < 0/05$).

LDL: تغییرات LDL در گروه ها با یکدیگر اختلاف معناداری نداشت ($p < 0/05$). در گروه A، LDL به میزان قابل توجهی کاهش یافت و میانگین تغییرات ۶ ماهه: $21/87 \text{ mg/dL}$ - بود ($p < 0/05$). در گروه B نیز در مدت ۶ ماه میانگین تغییرات $11/65 \text{ mg/dL}$ - بود ($p < 0/05$). در گروه C کاهش اندکی رخ داد و میانگین تغییرات ۶ ماهه $2/13 \text{ mg/dL}$ - بود ($p < 0/05$). که اختلاف معناداری با مقدار پیش از مطالعه نداشت. تغییرات گروه ها با یکدیگر از اختلاف معناداری برخوردار نبودند ($p < 0/05$).

تری گلیسرید: در گروه A تری گلیسرید افزایش قابل ملاحظه ای پیدا کرد به طوری که میانگین تغییر ۶ ماهه آن $34/41 \text{ mg/dL}$ + بود ($p < 0/05$). در گروه B افزایش کمتری دیده شد (میانگین تغییرات $19/43 \text{ mg/dL}$ +) ($p < 0/05$). در گروه C ابتدا افزایش تری گلیسرید رخ داد ولی از ماه سوم کاهش یافت و در پایان به میزانی بطور مختصر کمتر از میزان اولیه رسید (میانگین تغییرات ۶ ماهه $1/08 \text{ mg/dL}$) که با میزان اولیه آن اختلاف معناداری نداشت ($p < 0/05$). اختلاف بین گروه ها معنا دار نبود.



نمودار ۵- تغییرات میانگین قند ناشتا در سه گروه مورد مطالعه

FBS (قند ناشتا): در گروه A قند ناشتا کاهش یافت

بطوری که میانگین تغییرات ۶ ماهه آن $8/16 \text{ mg/dL}$ - بود که اختلاف معناداری را نشان می داد ($p < 0/05$). در گروه B

جدول شماره ۶- میانگین تغییرات وزن، FBS، تری گلیسرید، کلسترول، HDL، LDL و GTT در طول هورمون درمانی در زنان یائسه تحت درمان به تفکیک گروه های درمانی

نام متغیر	میانگین تغییرات اولیه تا ماه اول	میانگین تغییرات ماه اول تا ماه سوم	میانگین تغییرات ماه سوم تا ماه ششم	میانگین تغییرات ۶ ماهه	عدد P
وزن گروه A	-	-	-	+۱/۴۱	<۰/۰۵
وزن گروه B	-	-	-	+۲/۵۶	<۰/۰۵
وزن گروه C	-	-	-	+۰/۲۲	>۰/۰۵
FBS گروه A	-۴/۶۰	+۰/۱۶	-۳/۶۶	-۸/۱۶	<۰/۰۵
FBS گروه B	-۳/۵	+۰/۵۶	+۰/۷	-۲/۲۶	<۰/۰۵
FBS گروه C	+۳/۲	+۱/۵	+۱/۲	+۵/۹	<۰/۰۵
تری گلیسرید گروه A	+۲۸/۶۶	-۱/۲۹	+۷/۰۴	+۳۴/۴۱	<۰/۰۵
تری گلیسرید گروه B	+۲۸/۰۴	-۷	+۱/۶۰	+۱۹/۴۳	<۰/۰۵
تری گلیسرید گروه C	+۲۵/۰۸	-۱۶/۷۳	-۹/۴۳	-۱/۰۸	>۰/۰۵
کلسترول تام گروه A	-۱۶/۵۰	+۴/۶۲	-۹/۳۳	-۲۱/۲۰	<۰/۰۵
کلسترول تام گروه B	-۱۵/۸۶	+۴/۹۱	-۴/۳۰	-۱۵/۲۶	<۰/۰۵
کلسترول تام گروه C	+۵/۳۴	+۹/۱۷	-۷/۴۳	+۷/۰۸	<۰/۰۵
HDL گروه A	+۶/۰۸	+۵/۷۹	-۲/۷۰	+۹/۱۶	<۰/۰۵
HDL گروه B	+۱۰/۵۶	-۵/۷۳	+۳/۱۷	+۸	<۰/۰۵
HDL گروه C	+۴/۲۱	+۳/۶۰	-۱/۷۸	+۶/۰۴	<۰/۰۵
LDL گروه A	-۱۳/۶۶	-۴/۹۱	-۳/۲۹	-۲۱/۸۷	<۰/۰۵
LDL گروه B	-۹/۱۳	+۵/۲۱	-۷/۷۳	-۱۱/۶۵	<۰/۰۵
LDL گروه C	-۷/۸۷	+۵/۰۸	+۰/۶۵	-۲/۱۳	>۰/۰۵
GTT ساعت اول گروه A	-	-۹/۵	-۵/۵۸	-۱۵/۰۸	<۰/۰۵
GTT ساعت اول گروه B	-	-۴/۷۳	+۰/۱۷	-۴/۵۶	>۰/۰۵
GTT ساعت اول گروه C	-	+۹/۰۴	+۶/۷۳	+۱۵/۷۸	<۰/۰۵
GTT ساعت دوم گروه A	-	-۳/۵۸	-۲/۲۰	-۵/۷۹	<۰/۰۵
GTT ساعت دوم گروه B	-	-۳/۳۹	-۰/۱۳	+۳/۵۲	<۰/۰۵
GTT ساعت دوم گروه C	-	+۲/۳۰	+۴/۳۹	+۶/۶۹	<۰/۰۵

در همین گروه قند خون دو ساعت بعد کاهش اندکی پیدا کرد (میانگین تغییرات $-۳/۵۲$ mg/dL) که اختلاف آماری معنا داری داشت ($p < ۰/۰۵$). در گروه C قند خون یک ساعت بعد افزایش قابل توجهی داشت و میانگین تغییرات ۶ ماهه آن $+۱۵/۷۸$ mg/dL بود که اختلاف آماری معناداری نشان می داد ($p < ۰/۰۵$). در این گروه قند خون دو ساعت

بعد نیز افزایش یافت که میزان آن از افزایش ساعت اول کمتر بود (میانگین تغییرات ۶ ماهه $+۶/۶۹$ mg/dL) که اختلاف معناداری را نشان می داد ($p < ۰/۰۵$).

وزن: در گروه A متوسط تغییرات وزن در مدت ۶ ماه $+۱/۴۱$ kg بود که تفاوتی معنادار را نشان می داد ($p < ۰/۰۵$). در گروه B وزن به میزان بیشتری افزایش یافت به طوری که

(گروه B) میزان آن کمتر می شد و با افزایش دوز آن MPA (گروه C) کمترین میزان کاهش رخ می داد.

میزان تری گلیسرید سرم در گروه A افزایش قابل توجهی داشت و این افزایش در گروه B نیز به میزان کمتری دیده می شد و در گروه C تقریباً افزایشی رخ نمی داد و میزان نهایی بطور جزئی ($-1/08 \text{ mg/dL}$) کمتر از میزان اولیه بود. میزان قند خون ناشتا و تحمل قند در گروه A کاهش نشان می داد که با افزودن MPA این اثر کاهش می یافت و با دوز ۵ میلی گرم MPA (گروه C) افزایش در ارقام قند خون ناشتا و تست تحمل قند پدید می آمد. وزن در هر سه گروه افزایش می یافت که بیشترین میزان آن در گروه B و سپس گروه A و افزایش جزئی در گروه C دیده می شد.

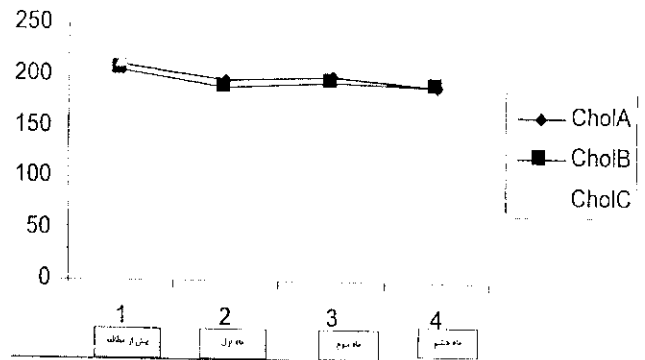
با توجه به نتایج این بررسی به نظر می رسد که دوز ۵ میلی گرمی MPA می تواند سبب پیشگیری از بروز افزایش تری گلیسرید سرم توسط استروژن کونژوگه شده و بنابراین انتخاب مناسبی جهت HRT در زنان دارای تری گلیسرید بالا باشد.

همانطور که مشاهده می شود میزان قند خون ناشتا و تحمل قند در گروه استروژن به تنهایی کاهش می یابد که به افزودن MPA این اثر کاهش یافته و در دوز ۵ میلی گرم MPA معکوس می شود بنابراین به نظر می رسد که استفاده از دوزهای کمتر پروژسترون در زنانی که سابقه خانوادگی دیابت تیپ II دارند، تأثیر بهتری بر قند خون و احتمال ابتلای آنان به دیابت داشته باشد. ثبات وزن در رژیم حاوی ۵ میلی گرم پروژسترون بیشتر محسوس بود و به نظر می رسد این دوز برای زنان چاق مناسبتر باشد.

استروژن می تواند سبب کاهش سطح LDL و افزایش سطح HDL شود، هرچند مصرف همزمان پروژسترون این اثرات را کاهش می دهد ولی به نظر می رسد که این اثرات به مرور زمان نیز کاهش می یابند.

جایگزینی استروژن می تواند بسیاری از اثرات سوء بالینی و متابولیک یانسیگی از جمله متابولیسم کربوهیدراتها را معکوس نماید، با مصرف استروژن بصورت خوراکی یا ترانس درمال، بسیاری از مطالعات بهبود حساسیت به انسولین را نشان داده اند. اکثر مطالعات نشان داده اند که مصرف MPA

میانگین تغییرات آن $+2/56 \text{ kg}$ بود که تفاوتی معنادار را نشان می دهد ($p < 0/05$). در گروه C کمترین میزان تغییر وزن مشاهده گردید که میانگینی معادل $0/22 \text{ kg}$ داشت ($p < 0/05$) که تفاوت معناداری پیدا نکرده بود.



نمودار ۹- تغییرات میانگین کلسترول تام در سه گروه مورد مطالعه

بحث

در این بررسی شایعترین علامت یانسیگی در زنان گرم گرفتگی بود ($87/14\%$) و پس از شروع درمان تعداد نسبتاً هیچ عارضه ای را گزارش نکردند ($42/8\%$). در میان عوارض رخ داده، درد پستان (ماستالژی) شایعترین عارضه بود که در گروه B بیشترین شیوع را داشت، افزایش وزن و ادم نیز در این گروه بیشترین شیوع را داشتند ($34/7\%$ و $34/3\%$). کمترین میزان بروز عوارض در گروه A و نیز بیشترین تعداد افراد بدون هیچگونه عارضه نیز در همین گروه قرار داشتند ($45/8\%$).

میزان بروز AUB در گروههای B و C که رحم داشتن تفاوت معناداری نداشت.

میزان کلسترول در گروه A و B کاهش یافت که این کاهش در گروه B کمتر ولی باز هم معنادار بود ولی در گروه C افزایش معناداری رخ داد. HDL در هر سه گروه افزایش نشان می داد که گروه A بیشتر بود و اختلاف معناداری بین گروهها وجود نداشت. LDL در هر سه گروه کاهش نشان داد که این کاهش در گروه A بیشتر بود و با افزایش MPA

۲- پیشنهاد می شود از رژیمهای HRT دارای دوزهای کمتر MPA و در صورت امکان (عدم وجود رحم) از استروژن به تنهایی در افرادی که دارای سابقه خانوادگی دیابت تیپ II هستند استفاده شود.

یا شواهدی از القای مقاومت به انسولین همراه است چون این استروئید دارای خواص گلوکوکورتیکوئیدی است.

پیشنهادات

۱- پیشنهاد می شود برای HRT در زنان چاق و دارای تری گلیسرید بالا از رژیمهای حاوی ۵ میلی گرم MPA استفاده شود.

منابع

1. Berek Janathan S, Novak's Gynecology, 13th ed. USA 2002.
2. Speroff Leon, Glass Roberth, Kase, Nathan. Clinical Endocrinology and Infertility, 16th ed. USA 1999.
3. Lobo, Roger A. Treatment of the postmenopausal women. Second edition. USA 1999.
4. Adams PJ. Change of blood sugar in HRT. Annals of internal Medicine, 2003 Jan, 138: 1-10.
5. Hendrix, Susan, Heiss, Gerado, Limacher, Marian. American Stroke Association opinion on HRT, American Stroke Journal 2003; 2: 18.
6. National Heart, Lung, Blood institute research group. Effect of HRT on Heart disease. Journal of NHBI. 2002 Nov; P.18-20.
7. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD. Effects of estrogen + progesterone on risk of fracture and bone mineral density. JAMA 2003; 290: 1729-1748.
8. FDA Guidelines for HRT. Centre for drug and research. Last updated. 2003 Jan.