

Μακροχρόνια χορήγηση συζευγμένων οιστρογόνων σε γυναίκες με χειρουργική εμμηνόπαυση: επίδραση στα επίπεδα των λιπιδίων του ορού

A. Κούρτης¹, K. Μακέδου², A. Χίτογλου², M. Κούρτη², I. Καλαχάνης³, Δ. Πανίδης⁴

¹ Δ' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Α.Π.Θ.

² Βιοχημικό Εργαστήριο της Παιδιατρικής Κλινικής του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ

³ Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Α.Π.Θ.

⁴ Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Α.Π.Θ.

Η προοπτική αυτή μελέτη σχεδιάστηκε με σκοπό την εκτίμηση της επίδρασης της μακροχρόνιας χορήγησης (24 μήνες) συζευγμένων οιστρογόνων στα επίπεδα της ολικής (TC), της HDL και της LDL χοληστερόλης, καθώς και των τριγλυκεριδίων (TG) του ορού. Μελετήθηκαν 18 γυναίκες, ηλικίας 46 έως 64 ετών, οι οποίες υποβλήθηκαν σε ολική υστερεκτομή και αμφοτερόπλευρη σαλπινγγοοθηκκεκτομή για καλοήθεις παθήσεις της μήτρας, έναν έως 300 μήνες νωρίτερα. Σε όλες τις γυναίκες έγινε αιμοληψία στις 9 π.μ. για προσδιορισμό των τιμών της TC, της HDL, της LDL και των TG. Από την επομένη της αιμοληψίας χορηγήθηκαν συζευγμένα οιστρογόνα (Premarin™), σε δόση 0,625 mg την ημέρα, για δύο χρόνια. Αιμοληψίες, για προσδιορισμό των παραπάνω παραμέτρων, επαναλήφθηκαν 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18, και 24 μήνες από την έναρξη της

αγωγής. Βρέθηκε ότι: α) οι τιμές της TC παρουσίασαν ελάττωση, η οποία, όμως, ήταν στατιστικά σημαντική μόνο στον ένατο μήνα της θεραπείας, β) τα επίπεδα της HDL εμφάνισαν προοδευτική αύξηση, με στατιστική σημαντικότητα στους έξι, στους εννέα και στους 24 μήνες, γ) οι συγκεντρώσεις της LDL-χοληστερόλης ελαττώθηκαν σημαντικά τους 12 πρώτους μήνες και κατόπιν αυξήθηκαν, φθάνοντας στις βασικές τιμές στους 18 και στους 24 μήνες, και δ) οι τιμές των τριγλυκεριδίων δεν παρουσίασαν ουσιαστική μεταβολή. Τα αποτελέσματα της μελέτης είναι συμβατά με την άποψη ότι η μακροχρόνια χορήγηση συζευγμένων οιστρογόνων ασκεί ευνοϊκή δράση στο μεταβολισμό των λιπιδίων, και επομένως ενδέχεται να οδηγεί σε ελάττωση των παραγόμενων κινδύνου για το καρδιαγγειακό σύστημα.

Ιπποκράτεια 2000, 4, 1: 33-38

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν τη συχνότερη αιτία θανάτου στις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες^{1,2}. Έχει αναφερθεί ότι η εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων καθυστερεί κατά 10-15 χρόνια στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες, η συχνότητα, όμως, της στεφανιαίας νόσου υπερδιπλασιάζεται στις μετεμμηνόπαυσιακές σε σχέση με τις προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες³⁻⁵.

Οι ενδείξεις που ενισχύουν την άποψη ότι τα οιστρογόνα εμφανίζουν καρδιοπροστατευτική δράση ολοένα και αυξάνονται. Έτσι, τα οιστρογόνα προκαλούν σημαντική μείωση της θνητότητας και της θνησιμότητας (>35%) από καρδιαγγειακά νοσήματα στις μετεμμηνόπαυσιακές γυναί-

κες και η δράση αυτή είναι εμφανέστερη σε εκείνες υψηλότερου κινδύνου⁶⁻¹⁰.

Ο μηχανισμός δράσης της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης στην καρδιαγγειακή προστασία δεν έχει απόλυτα διευκρινισθεί¹¹. Εκτιμάται ότι το 25-50% της δράσης των οιστρογόνων μπορεί να αποδοθεί στον ευνοϊκό μεταβολισμό των λιπιδίων¹². Το υπόλοιπο 50-75% της καρδιοπροστατευτικής δράσης των οιστρογόνων αποδίδεται σε άλλους μηχανισμούς¹¹.

Ευνοϊκές λιποπρωτεϊνικές μεταβολές αναφέρθηκαν τόσο σε μελέτες παρατήρησης όσο και σε κλινικές μελέτες, στις οποίες εκτιμήθηκαν οι δράσεις των εξωγενώς χορηγούμενων οιστρογόνων

στους παράγοντες κινδύνου για το καρδιαγγειακό σύστημα¹³. Εντούτοις, τα αποτελέσματα, όσον αφορά τα επίπεδα της ολικής, της HDL και της LDL-χοληστερόλης, καθώς και των τριγλυκεριδίων, είναι αντικρουόμενα^{13,14}.

Η παρούσα εργασία σχεδιάστηκε με σκοπό την εκτίμηση της επίδρασης της μακροχρόνιας χορήγησης συζευγμένων οιστρογόνων (Premarin™) στα επίπεδα της ολικής, της HDL και της LDL-χοληστερόλης, καθώς και των τριγλυκεριδίων στον ορό μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Στις γυναίκες αυτές δεν χορηγήθηκε προγεστερόνη, γιατί είχαν υποβληθεί σε ολική υστερεκτομή και αμφοτερόπλευρη σαλπινγγοοθηκτομή, λόγω καλοήθων παθήσεων της μήτρας.

Άτομα που μελετήθηκαν και μέθοδοι

Μελετήθηκαν 18 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ηλικίας 46-64 ετών (Μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση: 52,6±6,6 έτη), οι οποίες προσήλθαν στα Εξωτερικά Ιατρεία Εμμηνόπαυσης της Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Α.Π.Θ. Οι γυναίκες αυτές είχαν υποβληθεί σε ολική υστερεκτομή και αμφοτερόπλευρη σαλπινγγοοθηκτομή, λόγω καλοήθων παθήσεων της μήτρας. Η διάρκεια της μετεμμηνοπαυσιακής περιόδου κυμαίνονταν από 1 έως 300 μήνες (117,1±86,3 μήνες). Καμιά από τις γυναίκες δεν παρουσίαζε γαλακτόρροια και συστηματικές ή άλλες παθήσεις που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη λειτουργία του γεννητικού άξονα. Επίσης, καμιά γυναίκα δεν ανέφερε λήψη φαρμάκων το τελευταίο εξάμηνο που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη λειτουργία του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση - ωοθήκες. Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) των γυναικών αυτών κυμαίνονταν από 21,5 έως 34,2 kg/m² (27,8±3,7 kg/m²).

Σε όλες τις εμμηνόπαυσιακές γυναίκες έγινε αιμοληψία στις 9 π.μ., ύστερα από 14ωρη ολονύκτια νηστεία, για προσδιορισμό της ολικής, της HDL και της LDL-χοληστερόλης, καθώς και των τριγλυκεριδίων. Οι αιμοληψίες, για προσδιορισμό των παραπάνω παραμέτρων, επαναλήφθηκαν 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 και 24 μήνες από την έναρξη της αγωγής με συζευγμένα οιστρογόνα (Premarin™ tab, 0,625 mg την ημέρα για δύο χρόνια) Τα συζευγμένα οιστρογόνα περιέχουν sodium estrone sulphate, sodium equilin sulphate, 17α-dihydroequilin, 17α-oestradiol, equilenin, 17α-dihydroequilenin, 17β-dihydroequilin, 17β-dihydroequilenin, 17β-oestradiol και Δ 8,9-dehydroestrone.

Οι τιμές της ολικής χοληστερόλης, της HDL-χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων προσδιορίστηκαν με ενζυμική χρωματομετρική μέθοδο (Χοληστερόλη: CHOD-PAP-METHOD, Targa Analyzer Biotecnica Instruments S.P.A., Via Licenza, 1800156, Roma, Italy. HDL-χοληστερόλη: Human Cholesterol liquicolor test kit, Targa Analyzer Biotecnica Instruments S.P.A., Via Licenza, 1800156, Roma, Italy. Τριγλυκερίδια: Colorimetric enzymatic test, "GPO", Targa Analyzer Biotecnica Instruments S.P.A., Via Licenza, 1800156, Roma, Italy.). Η LDL-χοληστερόλη υπολογίστηκε με τον τύπο του Friedwald.

Η κατανομή των τιμών ελέγχθηκε με το δείκτη Kolmogorov-Smirnov. Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με το paired t-test, ενώ οι συσχετίσεις ανάμεσα στις διάφορες παραμέτρους έγιναν ύστερα από τον υπολογισμό του συντελεστή συσχέτισης Pearson.

Αποτελέσματα

Η ηλικία των γυναικών, η διάρκεια της μετεμμηνοπαυσιακής περιόδου, οι τιμές του BMI και τα επίπεδα της ολικής, της HDL και της LDL-χοληστερόλης, καθώς και των τριγλυκεριδίων πριν από τη χορήγηση των συζευγμένων οιστρογόνων (Μέση τιμή±SD (σταθερή απόκλιση), διακύμανση των τιμών) παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Η μέση τιμή του BMI ήταν 27,8±3,7 kg/m². Φυσιολογική τιμή BMI (BMI: ~24,9 kg/m²) παρουσίαζαν τέσσερις γυναίκες (22,2%), ενώ εννέα (50%) εμφάνιζαν παχυσαρκία πρώτου βαθμού (BMI: 25,0 έως 29,9 kg/m²) και πέντε (27,8%) παχυσαρκία δεύτερου βαθμού (BMI: 30,0 έως 39,9 kg/m²).

Η μέση τιμή της ολικής χοληστερόλης του ορού ήταν 294,8±58,5 mg/dl (Πίν.1). Φυσιολογική τιμή χοληστερόλης (<200 mg/dl) παρουσίαζε μία μόνο γυναίκα (5,6%), ενώ εννέα γυναίκες (50%) εμφάνιζαν τιμές χοληστερόλης ορού 200 έως 300 mg/dl και έξι γυναίκες (44,4%) τιμές χοληστερόλης >300 mg/dl.

Η μέση τιμή της HDL-χοληστερόλης του ορού ήταν 49,4±14,9 mg/dl (Πίν.1). Χαμηλές τιμές HDL-χοληστερόλης (<55 mg/dl) παρουσίαζαν 10 γυναίκες (55,6%), ενώ φυσιολογικές τιμές HDL-χοληστερόλης (≥55 mg/dl) εμφάνιζαν οι υπόλοιπες οκτώ γυναίκες (44,4%).

Η μέση τιμή της LDL-χοληστερόλης του ορού ήταν 208,9±63,8 mg/dl (Πίν.1). Φυσιολογική τιμή LDL-χοληστερόλης (<130 mg/dl) παρουσίαζαν δύο μόνο γυναίκες (11,1%), ενώ οι υπόλοιπες 16

γυναίκες (88,9%) εμφάνιζαν παθολογικές τιμές LDL-χοληστερόλης (>130 mg/dl).

Η μέση τιμή των τριγλυκεριδίων του ορού ήταν 173,3±113,8 mg/dl (Πίν.1). Φυσιολογικές τιμές τριγλυκεριδίων (<130 mg/dl) παρουσίαζαν έξι γυναίκες (33,3%). Οι υπόλοιπες 12 γυναίκες (66,7%) εμφάνιζαν παθολογικές τιμές τριγλυκεριδίων ορού (>130 mg/dl).

Πίνακας 1. Κλινικοεργαστηριακά στοιχεία των 18 εμμηνόπαυσιακών γυναικών που μελετήθηκαν (Μέση τιμή ± SD, διακύμανση των τιμών)

Κλινικοεργαστηριακά στοιχεία	Μέση τιμή	SD	Διακύμανση τιμών
Ηλικία (έτη)	52,6	6,6	46,0-64,0
Διάρκεια μετεμμηνόπαυσιακής περιόδου (μήνες)	117,1	86,3	1-300
BMI (kg/m ²)	27,8	3,7	21,5-34,2
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	294,8	58,5	193,0-414,0
HDL-χοληστερόλη (mg/dl)	49,4	14,9	27,6-83,4
LDL-χοληστερόλη (mg/dl)	208,9	63,8	53,4-327,8
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	173,3	113,8	63,3-560,0

Στον Πίνακα 2 φαίνονται οι τιμές της ολικής, της HDL και της LDL-χοληστερόλης, καθώς και των τριγλυκεριδίων του ορού στις γυναίκες που μελετήθηκαν πριν από τη χορήγηση των συζευγμένων οιστρογόνων και 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 και 24 μήνες ύστερα από την έναρξη της χορήγησής τους (Premarin™: 0,625 mg την ημέρα). Η μέση τιμή της ολικής χοληστερόλης βρέθηκε αυξημένη πριν από τη χορήγηση των συζευγμένων οιστρογόνων. Στη συνέχεια, παρατηρήθηκε ελάττωση της ολικής χοληστερόλης, που ήταν σημαντική (p<0,05) μέχρι και τον ένατο μήνα της χορήγησης του φαρμάκου. Οι τιμές της ολικής χοληστερόλης αυξήθηκαν κατόπιν, και δύο χρόνια ύστερα από τη χορήγηση του φαρμάκου τα επίπεδά της ήταν παρόμοια με τα βασικά επίπεδα.

Η μέση τιμή της HDL-χοληστερόλης (Πίν.2) ήταν χαμηλότερη από την φυσιολογική τιμή (≥55 mg/dl) πριν από τη χορήγηση των συζευγμένων οιστρογόνων. Στη συνέχεια, παρατηρήθηκε προοδευτική αύξηση της HDL-χοληστερόλης, που ήταν σημαντική (p<0,05), από τον έκτο μήνα της χορήγησης του Premarin™ και παρέμεινε σε υψηλά επίπεδα μέχρι και 24 μήνες ύστερα από την έναρξη της αγωγής, σε όλο, δηλαδή, το χρο-

Πίνακας 2. Επίπεδα ολικής (mg/dl), HDL (mg/dl) και LDL (mg/dl) χοληστερόλης καθώς και τριγλυκεριδίων (mg/dl) ορού πριν από τη χορήγηση συζευγμένων οιστρογόνων και έναν, δύο, τρεις, έξι, εννέα, 12, 18 και 24 μήνες ύστερα από την έναρξη της χορήγησής τους (Premarin: 0,625 mg την ημέρα) στις 18 μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες που μελετήθηκαν

Αιμοληψίες	Ολική χοληστερόλη	HDL-χοληστερόλη	LDL-χοληστερόλη	Τριγλυκερίδια
Πριν από τη χορήγηση				
Συνεζευγμένων οιστρογόνων (Μέση τιμή±SD, διακύμανση τιμών)	294,8±58,5 (193,0-414,0)	49,4±14,9 (27,6-83,4)	208,9±63,8 (53,4-327,8)	173,3±113,8 (63,3-560,0)
Πρώτος μήνας χορήγησης	256,1±55,3* (193,0-403,0)	38,8±13,9 (23,7-66,4)	171,4±28,3 (133,3-229,7)	162,7±86,8 (60,9-370,0)
Δεύτερος μήνας χορήγησης	242,7±41,9* (172,0-315,0)	41,3±8,0 (27,4-53,2)	167,3±38,0 (117,9-228,6)	170,7±94,9 (76,6-353,0)
Τρίτος μήνας χορήγησης	245,5±29,0* (225,0-266,0)	57,2±5,2 (53,5-60,8)	158,2±24,8 (140,6-175,7)	151,0±46,7 (118,0-184,0)
Έκτος μήνας χορήγησης	273,3±36,3* (204,0-355,0)	59,9±14,9* (36,7-92,7)	179,8±25,9 (144,1-235,9)	168,1±85,0 (65,7-330,0)
Ένατος μήνας χορήγησης	276,5±46,3* (210,0-356,0)	59,4±16,1* (33,9-79,3)	178,5±44,7 (135,9-276,0)	192,8±103,9 (67,9-378,0)
Δωδέκατος μήνας χορήγησης	300,8±95,7 (186,0-532,0)	74,1±22,3* (51,1-127,0)	195,4±67,5 (117,4-355,2)	156,5±92,9 (53,0-352,0)
Δέκατος όγδοος μήνας χορήγησης	297,4±40,3 (258,0-367,0)	74,0±18,1* (52,0-109,0)	181,2±25,3 (132,6-215,0)	210,7±147,5 (66,9-492,0)
Εικοστός τέταρτος μήνας χορήγησης	316,8±51,2 (245,0-403,0)	71,6±20,3* (52,2-99,3)	201,8±38,2 (164,8-268,3)	217,2±157,1 (59,0-506,0)

*: Υποδηλώνει στατιστικά σημαντική διαφορά (p<0,05)

νικό διάστημα που γινόταν η παρακολούθηση των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.

Η μέση τιμή της LDL-χοληστερόλης (Πίν.2) ήταν υψηλότερη από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια (~130 mg/dl) πριν από τη χορήγηση των συζευγμένων οιστρογόνων. Στη συνέχεια, οι τιμές της LDL-χοληστερόλης ελαττώθηκαν για δώδεκα μήνες και κατόπιν αυξήθηκαν, ξεπερνώντας τις βασικές τιμές στους 18 και στους 24 μήνες ύστερα από την έναρξη της χορήγησης Premarin™.

Όσον αφορά τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στον ορό, η μέση βασική τιμή τους ήταν υψηλότερη από το ανώτερο φυσιολογικό όριο (~130 mg/dl) πριν από τη χορήγηση των συζευγμένων οιστρογόνων. Στη συνέχεια, δεν παρατηρήθηκαν ουσιαστικές μεταβολές στις τιμές των τριγλυκεριδίων, τα επίπεδα των οποίων παρέμεναν γύρω από τις βασικές τιμές τους.

Συζήτηση

Έχει αναφερθεί ότι οι γυναίκες με χειρουργική εμμηνοπαυση εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με τις γυναίκες της ίδια ηλικίας, οι οποίες έχουν φυσιολογική έμμηνου ρύση¹⁵⁻¹⁷. Διαταραχές των επιπέδων των λιπιδίων στον ορό, ύστερα από την επέμβαση, αποτελούν μια από τις αιτίες, οι οποίες οδηγούν σε αύξηση του κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Το χρονικό διάστημα ύστερα από την επέμβαση, που παρατηρούνται αυτές οι μεταβολές, μπορεί να ποικίλει. Η επικρατούσα, πάντως, άποψη είναι ότι σημαντικές μεταβολές στις τιμές της ολικής και της HDL-χοληστερόλης εμφανίζονται έξι εβδομάδες ύστερα από την επέμβαση, ενώ τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων παραμένουν αμετάβλητα σε αυτό το διάστημα^{18,19}. Σημειώνεται ότι τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών, όσον αφορά τις μεταβολές των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης, είναι αντικρουόμενα. Έτσι, ορισμένοι ερευνητές παρατήρησαν σημαντική μείωση, άλλοι δεν βρήκαν καμιά μεταβολή, ενώ μερικοί συγγραφείς παρατήρησαν αύξηση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης¹⁸⁻²⁰. Τα αντικρουόμενα αυτά αποτελέσματα θα μπορούσαν να αποδοθούν στα διαφορετικά σκευάσματα οιστρογόνων που χορηγήθηκαν και στο διαφορετικό χρονικό διάστημα παρακολούθησης των γυναικών σε κάθε μελέτη.

Η χορήγηση συζευγμένων οιστρογόνων στην παρούσα μελέτη οδήγησε σε ελάττωση της ολικής χοληστερόλης, η οποία ήταν σημαντική

($p < 0,05$) μέχρι και τον ένατο μήνα της χορήγησης του φαρμάκου. Οι τιμές της ολικής χοληστερόλης αυξήθηκαν στη συνέχεια, και δύο χρόνια ύστερα από τη χορήγηση του φαρμάκου τα επίπεδά της ήταν παρόμοια με τα βασικά. Το αρχικό μας εύρημα, η ελάττωση, δηλαδή, των τιμών της ολικής χοληστερόλης συμφωνεί με εκείνο των Sonnendecker και των συνεργατών του²¹. Η μετέπειτα, όμως, αύξηση της ολικής χοληστερόλης, οι τιμές της οποίας βρίσκονταν στα βασικά περίπου επίπεδα δύο χρόνια ύστερα από την έναρξη της αγωγής, δεν έχει προηγουμένως αναφερθεί από άλλους ερευνητές. Η ερμηνεία της παρατήρησης αυτής είναι δύσκολη. Πρέπει, πάντως, να σημειωθεί ότι οι διαιτητικές συνήθειες και ο BMI των γυναικών δεν μεταβλήθηκαν κατά τη διάρκεια της διετούς θεραπείας με Premarin™.

Οι μεταβολές των τιμών της LDL-χοληστερόλης ήταν παρόμοιες με εκείνες της ολικής χοληστερόλης. Παρατηρήθηκε, δηλαδή, ελάττωση των τιμών της LDL-χοληστερόλης μέχρι και το δωδέκατο μήνα της θεραπείας. Στη συνέχεια, οι τιμές της αυξήθηκαν προοδευτικά, ξεπερνώντας τις βασικές τιμές στους 18 και στους 24 μήνες της θεραπείας. Η αύξηση, όμως, αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών, όσον αφορά την επίδραση της θεραπείας με οιστρογόνα στα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, είναι αντικρουόμενα. Ορισμένοι ερευνητές παρατήρησαν ελάττωση της LDL-χοληστερόλης²¹, ενώ άλλοι δεν βρήκαν καμιά μεταβολή²². Τα διαφορετικά σκευάσματα οιστρογόνων και τα διαφορετικά χρονικά διαστήματα κατά τα οποία χορηγήθηκαν ενδέχεται να είναι υπεύθυνα για αυτές τις διαφορές.

Το πλέον σταθερό εύρημα της μελέτης αυτής ήταν η προοδευτική αύξηση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης. Η μέση τιμή της HDL-χοληστερόλης ήταν χαμηλότερη από το κατώτερο φυσιολογικό όριο πριν από τη χορήγηση των συζευγμένων οιστρογόνων (Πίν.2). Στη συνέχεια, παρατηρήθηκε προοδευτική αύξηση των τιμών της HDL-χοληστερόλης, που ήταν στατιστικά σημαντική από τον έκτο μήνα της χορήγησης του Premarin™ και παρέμεινε σε υψηλά επίπεδα σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης. Σε όλες, σχεδόν, τις μελέτες, στις οποίες χορηγήθηκαν συζευγμένα οιστρογόνα, η αύξηση των τιμών της HDL-χοληστερόλης αποτελεί σταθερό εύρημα^{17,21,22}. Εφόσον είναι γνωστό ότι η HDL ασκεί καρδιοπροστατευτική δράση,

το γεγονός της αύξησης των τιμών της ύστερα από μακροχρόνια χορήγηση Premarin ενέχει ιδιαίτερη σημασία.

Τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές κατά τη διάρκεια της χορήγησης των συζευγμένων οιστρογόνων. Έχει αναφερθεί ότι η διαδερμική χορήγηση οιστρογόνων οδηγεί σε σημαντική ελάττωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων^{19,22}. Οι Walsh και συνεργάτες²³ συνέκριναν τις μεταβολές στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων σε γυναίκες με χειρουργική εμμηνοπαυση που έλαβαν συζευγμένα οιστρογόνα και εικονικό φάρμακο και παρατήρησαν δόσοεξαρτώμενη αύξηση των τιμών των τριγλυκεριδίων στις γυναίκες που έπαιρναν συζευγμένα οιστρογόνα. Στις περισσότερες, όμως, μελέτες η χορήγηση συζευγμένων οιστρογόνων δεν σχετίστηκε με μεταβολές των επιπέδων των τριγλυκεριδίων^{17,21,22}.

Τονίζεται ότι, εφόσον η αγωγή με συζευγμένα οιστρογόνα αρχίσει τον πρώτο χρόνο από την εξαίρεση των ωοθηκών, η επίδρασή τους στο λιπιδικό προφίλ είναι πολύ πιο ευνοϊκή. Πρόσφατες μελέτες παρουσίασαν στοιχεία που στηρίζουν τη θέση αυτή^{17,24-26}. Στις ασθενείς της παρούσας μελέτης δεν παρατηρήθηκε ιδιαίτερα ευνοϊκή επίδραση στις τιμές της ολικής και της LDL-χοληστερόλης. Το εύρημα αυτό οφείλεται ενδεχομένως στο γεγονός ότι η χορήγηση συζευγμένων οιστρογόνων στις γυναίκες της παρούσας μελέτης άρχισε πολύ αργότερα, όπως φαίνεται και από τη μέση τιμή της διάρκειας της μετεμμηνοπαυσιακής περιόδου κατά την έναρξη της θεραπείας, που ήταν 117,1±86,3 μήνες. Συμπερασματικά, η χορήγηση συζευγμένων οιστρογόνων προκαλεί προσδευτική άνοδο της HDL-χοληστερόλης, που γίνεται στατιστικά σημαντική από τον έκτο μήνα της χορήγησής τους.

ABSTRACT

Kourtis A, Makedou K, Hitoglou A, Kourti M, Kalahanis I, Panidis D. Long-term administration of conjugated estrogens to women with surgical menopause: effect on serum lipids. Hippokratia 2000, 4 (1): 33-38

This prospective study was designed in order to estimate the influence of long-term conjugated estrogen administration (24 months) upon total serum cholesterol (TC), HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and triglyceride (TG) levels. Eighteen

women, aged from 46 to 64 years, who had total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy for benign surgical indications, 1-300 months ago, were studied. At 9 a.m, blood samples were drawn and the serum TC, HDL-, LDL-cholesterol and TG levels were determined. The next day, conjugated estrogens (PremarinTM), in a dose of 0.625 mg per day, were administered for a period of two years. Blood samples for the determination of the previously mentioned parameters were drawn 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 and 24 months after PremarinTM administration. It was found that: a) TC levels were significantly decreased within 9 months from the beginning of the treatment, b) HDL levels were progressively elevated with a statistical significance at 6, 9 and 24 months, c) LDL levels were significantly decreased within the first 12 months and then they were elevated at their baseline value, and d) TG levels did not substantially vary. Our results lend further support to the view that long-term conjugated estrogen administration is favorable to lipid metabolism and, consequently, it may have a counter effect upon the cardiovascular diseases risk factors.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Johnson SR. Menopause and hormone replacement therapy. Med Clin North Am 1998, 82: 297-320
2. Nush TL. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women. Ann New York Acad Sci 1990, 592: 263-271
3. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, et al. Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. N Engl J Med 1993, 328: 1069-1075
4. Lobo RA, Speroff L. International consensus conference on postmenopausal hormone therapy and the cardiovascular system. Fertil Steril 1994, 61: 592-595
5. Ottesen B, Pedersen AT. Physiological effects of ovarian hormones: clinical aspects and compliance. Eur Heart J 1996, 17: 20-26
6. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. N Engl J Med 1997, 336: 1769-1775
7. Rosenberg L, Armstrong B, Phil D, Jick H. Myocardial infarction and estrogen therapy in postmenopausal women. N Engl J Med 1976, 294: 1256-1259
8. Ross RK, Pagannini-Hill A, Mack TM, et al. Menopausal estrogen therapy and protection from death from ischemic heart disease. Lancet 1981, 18: 858-862
9. Barret-Connor E, Laasko M. Ischemic heart disease risk in postmenopausal women: effects of estrogen use on glucose and insulin levels. Atherosclerosis 1990, 10: 531-534

10. Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991, 325: 756-762
11. Chen FP, Lee N, Wang CH, Cherng WJ, Soong YK. Effects of hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1998, 69: 267-273
12. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: Results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987, 75: 1102-1109
13. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ranvikar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991, 325: 1196-1204
14. Bush TL, Miller VT. Effects of pharmacologic agents used during menopause: impact on lipids and lipoproteins. In Mishell DR, ed. *Menopause: Physiology and pharmacology*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1987: 187-208
15. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham study. *Am J Med* 1984, 76:4-12
16. Castello-Branco C, Casals E, Sanllehy C, et al. Effect of oophorectomy and hormone replacement therapy on plasma lipids. *Maturitas* 1993, 39: 463-468
17. Aygen EM, Karakucuk EI, Basdug M. Comparison of the effects of conjugated estrogen treatment on blood lipid and lipoprotein levels when initiated in the first or fifth postmenopausal year. *Gynecol Endocrinol* 1999, 13: 118-122
18. Farish E, Fletcher CD, Thor DM, et al. Effect of bilateral oophorectomy on lipoprotein metabolism. *Br J Obstet Gynaecol* 1990, 97: 78-82
19. Bruschi F, Meschia M, Soma M, et al. Lipoprotein(a) and other lipids after oophorectomy and estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1996, 88: 950-954
20. Punnonen R, Rauramo L. The effect of castration and estrogen therapy on serum high-density lipoprotein cholesterol. *Int J Gynaecol Obstet* 1980, 17: 434-436
21. Sonnendecker EWW, Polakow ES, Benade AJS, et al. Serum lipoprotein effects of conjugated estrogen and a sequential conjugated estrogen-medrogestone regimen in hysterectomized postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1989, 160: 1128-1134
22. Griffin B, Farish E, Walsh D, et al. Response of plasma low density lipoprotein subfractions to oestrogen replacement therapy following surgical menopause. *Clin Endocrinol* 1993, 39: 463-468
23. Walsh BW, Schiff I, Rosner B. Effect of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991, 325: 196-204
24. Wild RA, Taylor EL, Knehans A. The gynecologist and the prevention of cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 172: 1-13
25. Lindsay R. The menopause: sex steroids and osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1990, 75: 47-50
26. Thormeycroft IH. The role of estrogen replacement therapy in the prevention of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 1989, 160: 1306-1310

Αλληλογραφία

A. Κούρτης

Αριστοτέλους 45

552 36 Θεσσαλονίκη

Tηλ. (031) 346942

Corresponding author

Kourtis A,

45, Aristotelous str

552 36 Thessaloniki

Greece

Tel. ++30 31 346942