

## **Comparison of the effects of ethinyl estradiol and genistein on serum lipids and lipoproteins of hypercholestrolemic male rats**

**Shohreh Iranmanesh, Akbar Vahdati\* and Taji Afrouz**

*Department of Biology, Faculty of Science, University of Isfahan*

### **Abstract**

**Introduction:** Estrogen is one of the female sex hormones that in addition to its reproductive role, has favorable effects on the metabolism of blood lipids and lipoproteins and by this way decreases the coronary heart disease. On the other hand, phytoestrogens are phytochemical substances that have effects like estrogens. Isoflavones, which the most important of them is genistein, are the most common form of phytoestrogens. In this research, the effects of one phytoestrogenic compounds named genistein and one estrogenic compound named ethinyl estradiol were compared. The purpose of this comparison was to study of replacement possibility of phytoestrogens in ERT period for elimination of side effects of estrogenic compound.

**Methods:** First the rats were fed for 2 months with high cholesterol diet (2% cholesterol, 0/5% cholic acid). After the first blood test ensured the hypercholestrolemic condition, the rats were treated for 2 months with ethinyl estradiol and genistein besides of high cholesterol diet. After the end of the second period and serum preparation from the blood samples designated total cholesterol, triglyceride, HDL, LDL and VDL were measured and the results were statistically analyzed.

**Results:** According to the obtained results of the first period of experiment, the usage of high cholesterol diet caused meaningful increase in total cholesterol and LDL as it made rats hypercholestrolemic. According to the results of second period of experiment, the usage of ethinyl estradiol reduced the level of serum total cholesterol and LDL of hypercholestrolemic rats, that was because of the effect of estrogen on increase of LDL catabolism. Whereas, it did not produce meaningful changes in triglyceride, HDL and VDL. Usage of genistein in isolated form had no beneficial effect on blood lipids and lipoproteins, Because hypocholestrolemic property of isoflavone depends on matrix that is beside it.

**Keywords:** Estrogen, Phytoestrogen, Lipids and lipoprotein, Rat.

---

\* Corresponding Author Email: avahdatim@yahoo.com

# مقایسه اثرات اتینیل استرادیول و ژنیستین بر میزان لیپیدها و لیپوپروتئین‌های سرم خون موش‌های صحرائی نر هیپرکلسترولمیک

شهره ایران‌منش، اکبر وحدتی\* و تاجی افروز  
دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی

دریافت: اسفند ۱۳۸۴ بازبینی: تیر ۱۳۸۵ پذیرش: شهریور ۱۳۸۵

## چکیده

**مقدمه:** استروژن یکی از هورمون‌های جنسی ماده است که علاوه بر ایفای نقش تولیدمثلی، اثرات مطلوبی بر متابولیسم لیپیدها و لیپوپروتئین‌های خون دارد و از این طریق سبب کاهش خطر نارسایی‌های قلبی و عروقی می‌شود. از سوی دیگر، فیتواستروژن‌ها گروهی از ترکیبات گیاهی هستند که اثراتی شبیه استروژن‌ها دارند. ایزوفلاون‌ها، معمول‌ترین شکل فیتواستروژن‌ها می‌باشند که مهمترین آنها ژنیستین است. در این بررسی اثرات یک ترکیب فیتواستروژنی به نام ژنیستین با یک ترکیب استروژنی به نام اتینیل‌استرادیول مقایسه گردیده‌است. هدف از این مقایسه بررسی امکان جایگزینی فیتواستروژن‌ها طی دوران استروژن درمانی به منظور حذف اثرات جانبی ترکیبات صناعی استروژنی است.

**روشها:** ابتدا موش‌های صحرائی به مدت دو ماه تحت رژیم غذایی پرکلسترول (۲ درصد کلسترول و ۰/۵ درصد اسیدکولیک) قرار گرفتند. پس از خونگیری اول و اثبات حالت هیپرکلسترولمی موش‌های صحرائی به مدت دو ماه دیگر علاوه بر دریافت غذای پرکلسترول با اتینیل‌استرادیول و ژنیستین تیمار شدند. پس از پایان دوره دوم آزمایش و تهیه سرم از نمونه‌های خون، غلظت کلسترول تام، تری‌گیسیرید، VLDL، LDL و HDL اندازه‌گیری شد و نتایج مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

**نتایج:** بر اساس نتایج بدست‌آمده از مرحله اول آزمایش رژیم غذایی پرکلسترول سبب افزایش معنی‌دار میزان کلسترول تام و LDL و بنابراین هیپرکلسترولمی می‌شود. طبق نتایج حاصل از مرحله دوم آزمایش استفاده از اتینیل‌استرادیول باعث کاهش معنی‌دار کلسترول تام و LDL سرم در موش‌های صحرائی هیپرکلسترولمیک می‌شود که این کاهش به علت افزایش کاتابولیسم LDL می‌باشد. اتینیل‌استرادیول با دوز بکار برده‌شده در میزان تری‌گیسیرید، VLDL و HDL تغییر معنی‌داری ایجاد نمی‌کند. مصرف ژنیستین به صورت قرص‌های نیمه‌خالص تاثیر فاحشی بر میزان لیپیدها و لیپوپروتئین‌های سرم خون موش‌های صحرائی برجای نمی‌گذارد، زیرا بررسی‌ها نشان داده‌است که خاصیت هیپوکلسترولمی ایزوفلاون‌ها بستگی به ماتریکسی دارد که ایزوفلاون همراه آن است.

**واژه‌های کلیدی:** استروژن، فیتواستروژن، لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها، موش صحرائی

## مقدمه

و عروق اثرات سودمند استروژن بر روی لیپیدها و لیپوپروتئین‌های پلاسما می‌باشد [۲۰ و ۲۳]. از سوی دیگر فیتواستروژن‌ها گروهی از ترکیبات با منشاء گیاهی هستند که شبیه استروژن‌ها عمل می‌کنند. شباهت ساختاری آنها به استروژن‌ها باعث می‌شود که بتوانند به گیرنده‌های استروژن متصل شده و اثرات استروژنی در بدن ایجاد کنند [۴]. ایزوفلاون‌ها یک گروه از فیتواستروژن‌های فلاونوئید هستند که ژنیستین و دایادزین معمول‌ترین آنها هستند و به مقدار فراوان در سویا یافت می‌شوند [۱۴]. ایزوفلاون‌ها در گیاهان در مسیر بیوسنتزی متفاوت از سنتز استروژن‌ها در بدن ساخته می‌شوند که از لحاظ شیمیائی زیاد بهم مربوط نمی‌باشد، اما هر دو نوع مولکول شباهت‌های ساختاری خاصی دارند که آنها را قادر می‌سازد با گیرنده‌های استروژن پستانداری باند شوند و اثرات خود را به جای گذارند [۱]. در سال‌های اخیر استفاده از ایزوفلاون‌ها به صورت قرص‌هایی

کمبود استروژن طی دوران یائسگی در زنان سبب ایجاد عوارضی در بدن می‌شود. امروزه استفاده از استروژن درمانی (ERT) برای جایگزین کردن و یا افزایش استروژن بدن برای معالجه علائم رایج یائسگی کاربرد دارد [۲۲]. مشخص شده‌است که زنان قبل از یائسگی کمتر از مردان دچار بیماری‌های قلبی - عروقی می‌شوند، اما پس از یائسگی احتمال بیماری‌های قلبی - عروقی به طور چشمگیری افزایش می‌یابد [۱۵]. مطالعات اپیدمیولوژیکی یک کاهش پنجاه درصد در نارسایی‌های سرخرگ کرونر قلب (CHD) در زنان یائسه در اثر ERT نشان می‌دهد که ۲۵ تا ۵۰ درصد این اثر بر قلب

\* پست الکترونیک نویسنده مسئول مکاتبات:

avahdatim@yahoo.com

ژنیستین خالص بود (تهیه شده از شرکت Care-Food آلمان) استفاده شد. در پایان این مرحله به منظور بررسی اثر اتینیل‌استرادیول و ژنیستین در موش‌های صحرایی هیپیرکلسترولمیک خونگیری صورت گرفت و فاکتورهای خونی مورد نظر، اندازه‌گیری شد. طرح آماری که پس از انجام مرحله اول آزمایش به منظور اثبات حالت هیپیرکلسترولمی در گروه‌های آزمایشی و مقایسه آنها با گروه شاهد استفاده شد، طرح تصادفی و طرح آماری مورد استفاده پس از انجام مرحله دوم آزمایش به منظور بررسی اثر اتینیل‌استرادیول و ژنیستین بر روی موش‌های صحرایی هیپیرکلسترولمیک، طرح آشیانه‌ای نامتعادل با اندازه‌های تکراری بود. در انتها نتایج با استفاده از جدول آنالیز واریانس و با توجه به سطح P-value (اگر  $P\text{-value} > 0.05$  آنگاه فرض صفر در سطح  $0.05$  پذیرفته می‌شود ولی اگر  $P\text{-value} < 0.05$  باشد آنگاه فرض صفر در سطح  $0.05$  رد می‌شود) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

## نتایج

### بررسی تاثیر غذای پر کلسترول بر لیپیدها و لیپوپروتئین‌های سرم موش‌های صحرایی

نتایج نشان می‌دهد افزایش  $2\%$  کلسترول و  $0.5\%$  اسید کولیک به غذای پایه در پنج گروه آزمایشی نسبت به گروه کنترل که تنها با غذای پایه و بدون کلسترول اضافی تغذیه شد، باعث افزایش معنی‌دار کلسترول تام و LDL سرم خون می‌شود. در میزان تری‌گلیسرید، HDL و VLDL تغییرات معنی‌داری ایجاد نگردید (جدول ۱).

### بررسی تاثیر اتینیل‌استرادیول و ژنیستین بر میزان لیپیدها و لیپوپروتئین‌های سرم موش‌های صحرایی نر هیپیرکلسترولمیک

**کلسترول تام:** بررسی‌ها نشان داد اختلاف میانگین کلسترول تام بین مرحله اول و دوم بین گروه شاهد هیپیرکلسترولمیک و گروه‌های دریافت‌کننده اتینیل‌استرادیول از لحاظ آماری معنی‌دار است ( $P < 0.05$ ) و هر دو غلظت اتینیل‌استرادیول باعث کاهش معنی‌دار کلسترول تام شده‌اند، اما بین گروه شاهد هیپیرکلسترولمیک و گروه‌های دریافت‌کننده ژنیستین اختلاف معنی‌داری وجود ندارد ( $P < 0.05$ ). به عبارت دیگر دو غلظت ژنیستین مورد استفاده در این پژوهش تغییر معنی‌داری در میزان کلسترول تام خون موش‌های صحرایی هیپیرکلسترولمیک ایجاد نکرده‌است (شکل ۱).

**تری‌گلیسرید:** نتایج نشان داد اختلاف میانگین تری‌گلیسرید بین مرحله اول و دوم بین گروه شاهد هیپیرکلسترولمیک و گروه‌های تیمار شده از لحاظ آماری معنی‌دار نیست ( $P < 0.05$ )، یعنی هیچ‌یک از غلظت‌های اتینیل‌استرادیول و ژنیستین تاثیر معنی‌داری بر میزان تری‌گلیسرید نداشته‌اند (شکل ۲).

**HDL:** نتایج حاصل نشان داد اختلاف میانگین HDL بین گروه شاهد

با بسته‌بندی و عناوین مختلف (که معمولاً به فرم عصاره هستند) رواج روزافزون یافته‌است تا با توجه به عوارض ERT در زنان یائسه همچون سرطان سینه و رحم این قرص‌ها جایگزین استفاده از استروژن گردد. در این پژوهش اثر یکی از این قرص‌های تجاری به نام Genistein CF8 با قرص‌های تجاری اتینیل‌استرادیول مورد مقایسه قرار گرفته‌است. هدف از این مقایسه بررسی امکان جایگزینی قرص‌های حاوی ایزوفلاون‌های سویا خصوصاً ژنیستین طی دوران استروژن درمانی است تا بدون داشتن عوارض جانبی استروژن‌های صنعتی به نتیجه مطلوب‌تری دست یافت [۶ و ۸ و ۱۰].

## مواد و روش‌ها

تعداد ۳۰ عدد موش صحرایی نر از نژاد Wistar به شش گروه پنج تایی تقسیم شدند. موش‌های صحرایی به مدت دو هفته پیش از شروع آزمایش به منظور سازش با محیط در لانه حیوانات در شرایط یکسان تغذیه و نگهداری شدند. رژیم غذایی موش‌های صحرایی در این مدت غذایی پایه خریداری شده بود که شامل  $50\%$  نشاسته،  $20\%$  پروتئین،  $15\%$  چربی،  $10\%$  سلولز و مقدار اندکی ویتامین‌های مورد نیاز می‌باشد. در مرحله اول آزمایش پنج گروه از موش‌های صحرایی به مدت دو ماه تحت رژیم غذایی پرکلسترول شامل  $2\%$  کلسترول و  $0.5\%$  اسید کولیک قرار گرفتند و یک گروه به عنوان کنترل تنها با رژیم غذایی پایه تغذیه شد. پس از پایان مرحله اول آزمایش به منظور اثبات حالت هیپیرکلسترولمی در موش‌های صحرایی از پنج گروه آزمایشی و گروه کنترل با استفاده از روش Stone خونگیری به عمل آمد. نمونه‌های خونی به مدت ده دقیقه با دور  $4000$  سانتیفرز و سرم‌ها جداسازی شدند. سپس سرم‌ها برای اندازه‌گیری غلظت کلسترول، تری‌گلیسرید و HDL به دستگاه اتوآنالیزر داده شدند. LDL و VLDL نیز به صورت زیر محاسبه شدند:

$$(VLDL + HDL) - LDL = \text{Total cholesterol}$$

$$VLDL = \frac{\text{Triglycerid}}{5}$$

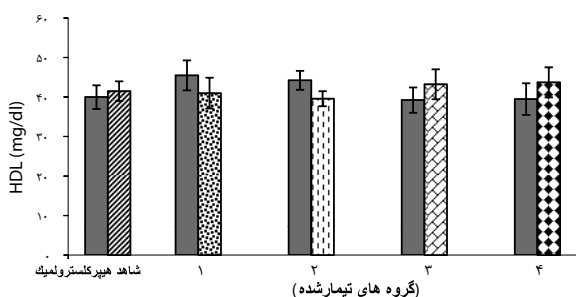
پس از اطمینان از ایجاد حالت هیپیرکلسترولمی در پنج گروه آزمایشی نسبت به گروه کنترل مرحله دوم آزمایش به مدت دو ماه ادامه یافت. یک گروه از پنج گروه آزمایشی به عنوان شاهد هیپیرکلسترولمیک فقط غذای پرکلسترول دریافت کرد. گروه‌های دیگر علاوه بر دریافت غذای پرکلسترول روزانه با استفاده از روش گاواژ تیمار می‌شدند. گروه اول:  $10\text{ mg/ml}$  اتینیل‌استرادیول، گروه دوم:  $1\text{ mg/ml}$  اتینیل‌استرادیول، گروه سوم:  $3\text{ mg/ml}$  ژنیستین و گروه چهارم:  $6\text{ mg/ml}$  ژنیستین دریافت می‌کرد. برای تهیه استوک اتینیل‌استرادیول از قرص‌های تجاری اتینیل‌استرادیول که هر قرص حاوی  $0.5$  میلی‌گرم اتینیل‌استرادیول خالص بود (تهیه شده از شرکت داروسازی ابوریحان) و برای تهیه استوک ژنیستین از قرص‌های تجاری ژنیستین که هر قرص حاوی  $8$  میلی‌گرم

**جدول ۱-** میانگین و انحراف معیار میزان پارامترهای خونی موش‌های صحرایی در گروه شاهد پایه و گروه‌های آزمایشی بعد از خونگیری اول (بر حسب mg/ml). غذای پرکلسترول باعث افزایش معنی‌دار میزان کلسترول تام و LDL سرم پنج گروه آزمایشی نسبت به گروه شاهد شده است ( $P < 0.05$ ) که با علامت ستاره در جدول مشخص می‌باشد. تغییرات معنی‌داری در میزان تری‌گلیسرید، VLDL و HDL پنج گروه آزمایشی نسبت به گروه شاهد مشاهده نگردید ( $P > 0.05$ ).

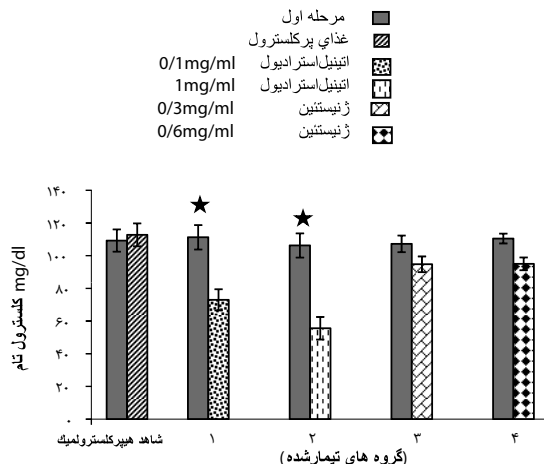
VLDL	LDL	HDL	تری‌گلیسرید	کلسترول تام	فاکتورهای خونی
					گروه‌ها
۱۱/۲۵±۱	۵/۳±۱/۸	۴۱/۵±۴/۶	۵۶/۲۵±۸/۵	۵۵±۱۱/۹	شاهد پایه
۱۰/۱۵±۱/۴	۵۹/۳±۳*	۴۰±۵/۸	۵۰/۷۵±۵/۲	۱۰۹/۲۵±۱۰*	۱
۹/۷±۱/۴	۵۸/۹۵±۲/۴*	۳۹/۲۵±۴/۲	۴۸/۵±۶/۲	۱۰۷/۲۵±۹/۳*	۲
۱۱/۰۵±۱/۵	۵۹/۱۵±۴/۱*	۳۹/۵±۶/۱	۵۵/۲۵±۶	۱۱۰/۵±۱۲/۷*	۳
۱۱/۶±۱/۴	۵۴/۱۵±۵/۳*	۴۵/۵±۵/۱	۵۸±۸	۱۱۱/۲۵±۱۳*	۴
۱۱±۰/۸	۵۱±۴/۲*	۴۴/۲۵±۶/۸	۵۵±۴/۷	۱۰۶/۲۵±۱۲/۸*	۵

**LDL:** بررسی‌ها نشان داد اختلاف میانگین LDL بین مرحله اول و دوم بین گروه شاهد هیپرکلسترولمیک و گروه‌های تیمار شده با اتینیل‌استرادیول از لحاظ آماری معنی‌دار است ( $P < 0.05$ ) و هر دو غلظت

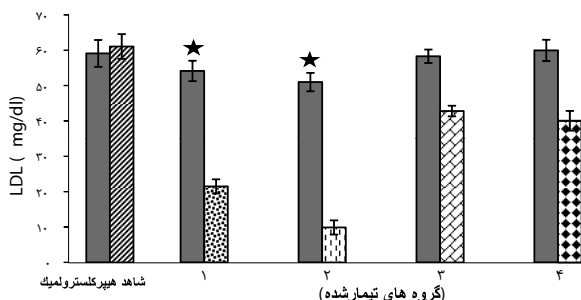
هیپرکلسترولمیک و گروه‌های تیمار شده از لحاظ آماری معنی‌دار نیست ( $P < 0.05$ )، به عبارت دیگر اتینیل‌استرادیول و ژنیستین تاثیر معنی‌داری بر میزان HDL نداشته‌اند (شکل ۳).



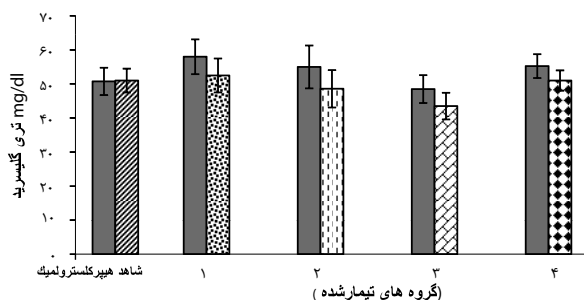
**شکل ۳-** مقایسه اختلاف میانگین‌های HDL در گروه شاهد هیپرکلسترولمیک و گروه‌های تیمار شده (۱، ۲، ۳، ۴). در گروه‌های تیمار شده تغییر معنی‌داری در میزان HDL نسبت به گروه شاهد هیپرکلسترولمیک مشاهده نگردید ( $P > 0.05$ ).



**شکل ۱-** مقایسه اختلاف میانگین‌های کلسترول تام در گروه شاهد هیپرکلسترولمیک و گروه‌های تیمار شده (۱، ۲، ۳، ۴). تیمار با دو دوز اتینیل‌استرادیول (گروه‌های ۱ و ۲) باعث کاهش معنی‌دار کلسترول تام نسبت به گروه شاهد هیپرکلسترولمیک شده است ( $P < 0.05$ ). در گروه‌های تیمار شده با ژنیستین (گروه‌های ۳ و ۴) تغییر معنی‌داری در میزان کلسترول تام نسبت به گروه شاهد هیپرکلسترولمیک مشاهده نگردید ( $P > 0.05$ ).



**شکل ۴-** مقایسه اختلاف میانگین‌های LDL در گروه شاهد هیپرکلسترولمیک و گروه‌های تیمار شده (۱، ۲، ۳، ۴). تیمار با دو دوز اتینیل‌استرادیول (گروه‌های ۱ و ۲) باعث کاهش معنی‌دار LDL نسبت به گروه شاهد هیپرکلسترولمیک شده است ( $P < 0.05$ ). در گروه‌های تیمار شده با ژنیستین (گروه‌های ۳ و ۴) تغییر معنی‌داری در میزان LDL نسبت به گروه شاهد هیپرکلسترولمیک مشاهده نگردید ( $P > 0.05$ ).



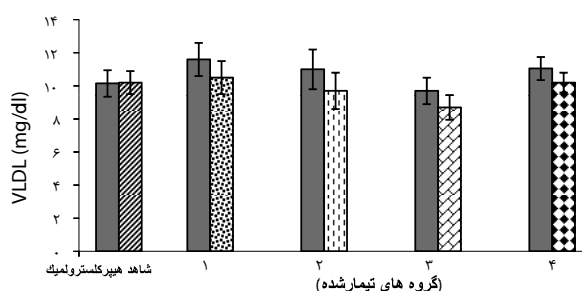
**شکل ۲-** مقایسه اختلاف میانگین‌های تری‌گلیسرید در گروه شاهد هیپرکلسترولمیک و گروه‌های تیمار شده (۱، ۲، ۳، ۴). در گروه‌های تیمار شده تغییر معنی‌داری در میزان تری‌گلیسرید نسبت به گروه شاهد هیپرکلسترولمیک مشاهده نگردید ( $P > 0.05$ ).

تا اندازه‌ای باعث کاهش HDL می‌شود، زیرا HDL موش صحرایی حاوی مقدار بیشتری آپوپروتئین E در مقایسه با HDL انسان است. از آنجائی که استروژن، تعداد گیرنده‌های LDL را در سلول‌های کبدی افزایش می‌دهد و این گیرنده‌ها میل ترکیبی بالائی نسبت به آپوپروتئین E دارند، ذرات HDL به مقدار بیشتری در مقایسه با انسان توسط این گیرنده‌ها جذب و از گردش خون خارج می‌شوند. بنابراین به دنبال کاهش غلظت LDL، غلظت HDL نیز کم می‌شود [۱۸]. استفاده از استروژن باعث افزایش تری‌گلیسرید سرم و در نتیجه افزایش VLDL می‌گردد. یکی از راه‌های جبران افزایش ورود کلسترول LDL به کبد که در نتیجه استفاده از استروژن حاصل می‌شود، خروج مقداری از این کلسترول به شکل VLDL از کبد به پلاسما است. از آنجائی که بخش بزرگی از ذرات VLDL را تری‌گلیسرید تشکیل می‌دهد، بنابراین افزایش ورود VLDL به پلاسما افزایش تری‌گلیسرید را هم به دنبال دارد. همچنین استفاده از استروژن فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز بافت چربی را کاهش می‌دهد که می‌تواند در بالابردن غلظت تری‌گلیسرید خون نقش داشته باشد، زیرا کاهش فعالیت این آنزیم موجب کاهش تجزیه تری‌گلیسرید خون می‌گردد [۱۹]. در این تحقیق آثاری از افزایش تری‌گلیسرید مشاهده نگردید که علت آن را می‌توان به طول دوره آزمایش و یا میزان تجویز استروژن نسبت داد.

### بررسی تاثیر ژنیستین بر میزان لیپیدها و لیپوپروتئین‌های سرم خون

ژنیستین یکی از ایزوفلاون‌هائی است که از طریق مکانیسم‌های مختلف بر میزان لیپیدها و لیپوپروتئین‌های خون تاثیر مثبت می‌گذارد. ژنیستین باعث کاهش ترشح کبدی لیپوپروتئین‌های حاوی آپو B که آتروژنیک هستند، می‌شود و این عمل را از طریق کاهش سنتز کلسترول استر، استریفیکاسیون کلسترول و فعالیت مولکول MTP و افزایش بیان رسپتورهای LDL انجام می‌دهد [۲]. استفاده از قرص‌های ژنیستین در این تحقیق تأثیر معنی‌داری بر میزان لیپیدها و لیپوپروتئین‌های سرم خون موش‌های صحرایی به همراه نداشت. این نتایج با مطالعات Nestel (۱۹۹۷)، Hodgson (۲۰۰۰) و Simons که بر روی اثر انواعی از ایزوفلاون‌های تخلیص‌شده بر لیپیدها و لیپوپروتئین‌های انسان انجام شده است، مطابقت دارد [۶، ۱۶ و ۲۱]. به نظر می‌رسد اثرات بیولوژیکی ایزوفلاون‌ها زمانی که به صورت عصاره هستند، محدود می‌شود. در واقع خاصیت هیپوکلسترولمی ایزوفلاون‌ها بستگی به ماتریکس همراه خود دارد و ترکیبات ایزوله شده نمی‌توانند خاصیت هیپوکلسترولمی داشته باشند [۷، ۱۱ و ۱۷].

همانطور که گفته شد قرص‌های مورد استفاده در این تحقیق مصرف روزافزونی در زنان یائسه یافته‌است تا با توجه به عوارض جانبی استروژن‌های صناعی به نتیجه مطلوب‌تری دست یافت. با توجه به نتایج حاصل می‌توان گفت که در حال حاضر امکان جایگزینی اتینیل‌استرادیول صناعی بوسیله قرص‌های نیمه خالص ژنیستین جهت حذف اثرات جانبی



شکل ۵- مقایسه اختلاف میانگین‌های VLDL در گروه شاهد هیپرکلسترولمیک و گروه‌های تیمار شده (۱، ۲، ۳، ۴). در گروه‌های تیمار شده تغییر معنی‌داری در میزان VLDL نسبت به گروه شاهد هیپرکلسترولمیک مشاهده نگردید ( $P > 0.05$ ).

اتینیل‌استرادیول باعث کاهش معنی‌دار LDL شده‌اند، درحالی‌که بین گروه شاهد هیپرکلسترولمیک و گروه‌های تیمار شده با ژنیستین اختلاف معنی‌داری وجود ندارد ( $P < 0.05$ ) و هیچ‌کدام از دو غلظت ژنیستین تغییر معنی‌داری در میزان LDL خون موش‌های صحرایی هیپرکلسترولمیک ایجاد نکرده‌اند (شکل ۴).

**VLDL:** نتایج نشان داد اختلاف میانگین VLDL بین مرحله اول و دوم بین گروه شاهد هیپرکلسترولمیک و گروه‌های تیمار شده از لحاظ آماری معنی‌دار نیست ( $P < 0.05$ )، یعنی اتینیل‌استرادیول و ژنیستین تاثیر معنی‌داری بر میزان VLDL نداشته‌اند (شکل ۵).

### بحث

#### بررسی تاثیر اتینیل‌استرادیول بر میزان لیپیدها و لیپوپروتئین‌های سرم خون

نتایج نشان داد که در گروه‌های دریافت‌کننده اتینیل‌استرادیول کاهش چشمگیر و معنی‌داری در میزان کلسترول تام و LDL بوجود آمده‌است. یک مکانیسم احتمالی این کاهش این است که استروژن از طریق تاثیر بر زن گیرنده LDL باعث افزایش تعداد این گیرنده‌ها در سطح سلول‌های کبد و در نتیجه افزایش جذب LDL توسط کبد می‌شود و در نهایت موجب دور شدن آن از جریان خون می‌گردد [۱۲، ۱۳]. گیرنده‌های LDL که بر روی غشاء پلاسمائی هیپاتوسیت‌ها قرار دارند با شناسائی آپوپروتئین B-100 موجود در LDL به آن متصل شده و از این طریق ذرات LDL به داخل هیپاتوسیت‌ها جذب می‌شوند. کلسترول حاصل از تجزیه این ذرات در سلول‌های کبدی به عنوان عامل بازدارنده آنزیم HMG-CoA ردوکتاز کبدی عمل می‌کند و از این طریق سنتز کلسترول کاهش می‌یابد. از طرف دیگر استروژن باعث افزایش تبدیل کلسترول کبدی به اسیدهای صفراوی و در نتیجه کاهش کلسترول خون می‌گردد [۲۴]. استفاده از استروژن در انسان باعث افزایش HDL می‌شود. این اثر استروژن ناشی از افزایش ترشح آپولیپوپروتئین A-I که بخش اصلی لیپوپروتئین HDL را تشکیل می‌دهد و کاهش همزمان فعالیت آنزیم هپاتیک لیپاز است [۳]. استفاده از استروژن در موش صحرایی

- [9] Hodgson J, Croft K, Supplementation with isoflavonoid phytoestrogens does not alter serum lipid concentrations: A randomized controlled trial in humans. *J Nutr* 128(1998) 728-732.
- [10] Knight D, Eden J, A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Gyneco* 87(1996) 897-904.
- [11] Lucas E, Daggj B, Arjmandi B, Ethanol-extracted soy protein does not modulate serum-cholesterol in golden Syrian hamsters: A model of postmenopausal hypercholesterolemia. *J Nutr* 131(2001) 211-214.
- [12] Lundeen S, Carver J, Mckean M, Winneker R, Characterization of the ovariectomized rat model for the evaluation of estrogen effects on plasma cholesterol levels. *Endocrinol* 138(1997) 1552-1558.
- [13] Ma P, Yamamoto T, Brown M, Increased mRNA for low-density lipoprotein receptor in to livers of rabbits with ethinyl estradiol. *Nat Sci* 83(1986) 792-796.
- [14] Meng Q, Low-density lipoprotein particles as carriers for bioactive hormonal substances [dissertation]. Helsinki Univ., 1996.
- [15] Mosca L, The role of hormone replacement therapy in the prevention of postmenopausal heart disease. *Intern Med* 160(2000) 2263-2272.
- [16] Nestel P, Yamashita T, Sasahara T, Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. *Arterioscler* 17(1997) 3392-3398.
- [17] Nikander E, Laitinen K, Effects of isolated isoflavonoids on lipids, lipoproteins, insulin sensitivity, and gherkin in postmenopausal women. *J Clin Endocrin* 89(2004) 3567-3572.
- [18] Patsch W, Kim K, Schonfeld G, Effects of sex hormones on rat lipoproteins. *Endocrin* 107(1980) 1085-1094.
- [19] Peinado O, Staels B, Auwerx J, Effects of sex steroids on hepatic and lipoprotein lipase activity and mRNA in the rat. *Hormone Res* 40(1993) 184-188.
- [20] Robert A, Estrogen: Effects on the cardiovascular tree. *Gyneco* 87(1996) 27-35.
- [21] Simons L, Phytoestrogens do not influence lipoprotein levels or endothelial function in healthy, postmenopausal women. *Am J Cardio* 85(2000) 1161-1172.
- استروژن‌های صناعی منطقی به نظر نمی‌رسد و متاسفانه این قرص‌ها اثرات لازم را ندارند [۵]، زیرا بخش عمده این قرص‌ها ایزوفلاون‌های ایزوله‌شده هستند که مشخص شده تأثیر معنی‌داری بر میزان لیپیدها و لیپوپروتئین‌های سرم ندارند. از آنجایی که ژنیستین به مقدار فراوان در سویا وجود دارد، پیشنهاد می‌شود به جای استفاده از قرص‌های تجاری ژنیستین که فاقد ماتریکس لازم یعنی پروتئین سویا می‌باشند، از همان فرآورده‌های سویا استفاده شود، زیرا تحقیقات نشان می‌دهد که ایزوفلاون‌ها در حضور پروتئین سویا دارای اثر هیپوکلسترولمی هستند و مصرف آنها به تنهایی فاقد این اثر است. مکانیزمی که پروتئین سویا باعث کمک به اثرات ایزوفلاون‌ها بر لیپیدها می‌شود، نامشخص است. ممکن است پروتئین سویا باعث تسهیل انتقال ایزوفلاون‌ها در خون یا بافت‌های هدف مثل سلول‌های کبد و ماهیچه باشد [۱۷].

## منابع

- [1] Aizawa T, Quantitative structure-activity relationships for estrogen receptor binding affinity of phenolic chemicals. *Water Res* 37(2003) 1213-1222.
- [2] Borradaile N, Huff M, Soya phytoestrogens, genistein and daidzein, decrease apolipoprotein B secretion. *J Nutr* 366(2002) 531-539.
- [3] Campos H, Wilson P, Schaefer E, Differences in apolipoproteins and low-density lipoprotein subfractions in postmenopausal women on and off estrogen therapy. *Metab* 39(1990) 1033-1038.
- [4] Cassidy A, Williamson G, Bioavailability of phytoestrogen. *Br J Nutr* 89(2003) 545-58.
- [5] Dewell A, Bruce B, The effects of soy-derived phytoestrogens on serum lipids and lipoproteins in moderately hypercholesterolemic postmenopausal women. *J Crino* 87(2002) 118-121.
- [6] Ensured K, Krebs E, Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: A systematic review. *Gyneco* 104(2004) 824-836.
- [7] Gardner C, Haskell W, The effect of soy protein with or without isoflavones relative to milk protein on plasma lipids in hypercholesterolemic postmenopausal women. *J Clin Nutr* 73(2001) 728-735.
- [8] Glazier M, Bowman A, A review of evidence for the use of phytoestrogens as a replacement for traditional estrogen replacement therapy. *JAMA* 161(2001) 1161-1172.

[24] Weinstein I, Wilox H, Heimberg M, Effects of high dose ethinyl estradiol on serum concentrations and hepatic secretion of the very-low-density lipoprotein, triacylglycerol, cholesterol, and apolipoprotein A-I in rat. *Biochem Biophys Acta* 876(1986) 450-459.

متن کامل این مقاله از طریق وب سایت مجله قابل دسترسی است [www.phypha.ir/ppj](http://www.phypha.ir/ppj)

1297-1301.

[22] Subbiah M, Estrogen replacement therapy and cardioprotection: Mechanisms and controversies. *J Med Bio Res* 35(2002) 271-276.

[23] Walsh B, Sacks F, Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *J Med* 325(1991) 1196-1204.