

بررسی مقایسه‌ای اثر تیبولون و HRT بر روی نشانگرهای پیش‌گویی کننده بیماری‌های قلبی و عروقی در زنان یائسه

نویسندگان: دکتر سعیده ضیائی^{۱*}، طاهره وکیلی‌نیا^۲، و دکتر سقراط فقیه‌زاده^۳

۱. استاد گروه مامایی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

۲. کارشناس ارشد مامایی، دانشگاه تربیت مدرس

۳. استاد گروه آمار زیستی علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

*E-mail: ziaei_99@yahoo.com

نویسنده مسئول

چکیده

مقدمه: یائسگی به صورت قطع دائمی قاعدگی به مدت یکسال تعریف می‌شود. تیبولون یک ترکیب اختصاصی بافت است که دارای فعالیت‌های استروژنیک و پروژستازنیک و آندروژنیک ضعیف است که این خواص اثر مناسبی روی علائم یائسگی دارند. این پژوهش یک مطالعه تجربی از نوع کارآزمایی بالینی و تحلیلی به منظور بررسی مقایسه‌ای اثر تیبولون و HRT بر روی نشانگرهای پیش‌گویی کننده بیماری‌های قلبی و عروقی در زنان یائسه است.

مواد و روش‌ها: از میان زنانی که در دوران یائسگی با میانگین سنی ۴۵-۶۰ سال قرار داشتند، ۱۴۰ نفر که مشخصات واحد نمونه را دارا بودند، انتخاب شدند.

گروه اول: روزانه ۲/۵ میلی‌گرم قرص تیبولون و یک عدد قرص کلسیم‌دی روزانه (۵۰۰mg+۲۰۰Iu) دریافت کردند.

گروه دوم: روزانه یک عدد قرص استروژن کونژوگه به مقدار ۰/۶۲۵ میلی‌گرم به اضافه ۲/۵ میلی‌گرم مدروکسی پروژسترون استات و یک عدد قرص کلسیم‌دی روزانه (۵۰۰mg+۲۰۰Iu) دریافت کردند.

گروه سوم: روزانه یک عدد قرص کلسیم‌دی روزانه (۵۰۰mg+۲۰۰Iu) دریافت کردند.

سطح سرمی CRP و لیپیدهای پلاسما در ابتدا و شش ماه بعد اندازه‌گیری و با هم مقایسه شد.

نتایج: در گروه درمانی اول، مقدار HDL و LDL کلسترول و توتال کلسترول، تری‌گلیسرید بعد از درمان در مقایسه با قبل از درمان کاهش یافت که این اختلاف معنادار است ($P < 0/05$)، نتایج ما حاکی از آن است که هر دو روش تیبولون و HRT سطح CRP سرم را بالا می‌برند، اما این افزایش در گروه HRT بیشتر است ($P < 0/05$). در گروه دوم، سطح سرمی HDL کلسترول بعد از درمان افزایش و LDL کلسترول و کلسترول توتال کاهش و تری‌گلیسرید و CRP افزایش نشان دادند که این اختلاف معنادار است ($P < 0/05$). در گروه سوم، در سطوح LDL و توتال کلسترول و تری‌گلیسرید کاهش مشاهده شد که این اختلاف معنادار است ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: علی‌رغم برخی اثرات سوء تیبولون بر بعضی از مقادیر چربی‌های خون، تیبولون می‌تواند جایگزین مناسبی برای HRT جهت تقلیل یا حذف برخی از عوارض حاصل از یائسگی مانند بیماری‌های قلبی و عروقی شود.

واژگان کلیدی: تیبولون، HRT، نشانگرهای بیماری‌های قلبی و عروقی، یائسگی

دوماهنامه علمی - پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال شانزدهم - شماره ۸۲
شهریور ۱۳۸۸

وصول: ۸۷/۴/۲۲
آخرین اصلاحات: ۸۸/۲/۲۰
پذیرش: ۸۸/۳/۱۱

استروژن که از فقدان عملکرد فولیکولی ناشی می‌شود، ارتباط دارد، قطع قاعدگی‌ها مشخص‌ترین اتفاق قابل شناسایی دوران حول و حوش یائسگی است. در دوران

مقدمه
یائسگی به صورت قطع دائمی قاعدگی به مدت یکسال تعریف می‌شود و از نظر فیزیولوژیک با کاهش ترشح

حدود ده درصد، تری‌گلیسرید بیست درصد و HDL به مقدار بیست درصد [۶].

در مطالعه‌ای که گوردستون و همکاران انجام دادند، نتایج نشان داده شد که HRT باعث افزایش CRP می‌شود، اما تیبولون تغییری در سطح CRP ایجاد نکرده و مقدار CRP ثابت باقی می‌ماند [۹]. در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۸ الیستر و همکاران انجام دادند مشخص شد که ارتباطی بین افزایش CRP و تیبولون وجود دارد، اما در مصرف‌کنندگان رالوکسیفن سطوح CRP کاهش نشان داد [۷]. با توجه به این‌که در کشور ما در این زمینه مطالعه‌ای وجود ندارد و تعداد زنان در دوران یائسگی رو به افزایش است و به‌کارگیری درمان هورمونی به دلیل عوارض ناشی از یائسگی نیاز است، تصمیم گرفتیم اثرات متفاوت تیبولون و HRT را روی نشاتگرهای پیش‌گویی‌کننده بیماری‌های قلبی و عروقی مورد بررسی و پژوهش قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه تجربی از نوع کارآزمایی بالینی، تصادفی ساده است و در درمانگاه زنان بیمارستان بوعلی در شهر تهران انجام شد. برای انجام مطالعه از کمیته اخلاقی دانشگاه تربیت مدرس به شماره ۱۵۰/۸۳۴۴۱ تاییده اخذ شد. تمامی بیماران رضایت‌نامه کتبی را آگاهانه و داوطلبانه امضا کردند و هزینه‌ای نیز بر بیمار تحمیل نشد.

جامعه آماری شامل زنان یائسه ۶۰-۴۵ ساله‌ای است که به درمانگاه مرکز فوق در طول سال ۸۷-۸۶ مراجعه کرده‌اند. برای انتخاب افراد واجد شرایط تعداد ۶۳۰ خانم یائسه مورد مصاحبه و معاینات اولیه قرار گرفتند. تعداد ۱۴۰ نفر در سه گروه مورد بررسی از میان زنان یائسه که مشخصات واحد نمونه را دارا بودند و یکسال از آخرین قاعدگی آن‌ها گذشته بود و سطح استرادیول خون آن‌ها کمتر از پنجاه میکروگرم و دارای رحم بوده‌اند، انتخاب شدند و برای هر سه گروه دوره درمانی شش ماهه در نظر گرفته شد. نمونه‌ها به صورت تصادفی به کمک جدول اعداد تصادفی در یکی از سه گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. افراد واجد شرایط با توجه به موارد درج شده در پرسش‌نامه اعم از تاریخچه کامل و معاینه فیزیکی و آزمایش‌های پاراکلینیکی انتخاب شدند. همچنین افراد مورد

یائسگی میزان بروز اختلالات طبی وابسته به سن به نحو قابل توجهی افزایش می‌یابد [۱].

بیماری‌های قلبی و عروقی با علل متعددی در ارتباط هستند که مهم‌ترین آن‌ها می‌تواند افزایش سن باشد. قبل از یائسگی خطر مرگ ناشی از بیماری‌های شرایین کرونری در مردان دست‌کم سه برابر زنان است، اما میزان نسبی خطر در زنان در دوران پس از یائسگی به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد. یافته‌های جدید نشان می‌دهد کمبود استروژن سبب افزایش قابل توجه خطر بیماری قلبی و عروقی است که می‌توان با جایگزینی استروژن این خطر را کاهش داد، استروژن اکسیداسیون LDL را مهار کرده و از آثار سمی LDL اکسید شده بر اندوتلیوم جلوگیری می‌کند [۳].

عوامل خطر در مردان و زنان یکسان بوده که شامل سابقه خانوادگی، فشار خون بالا، سیگار کشیدن، دیابت شیرین، پروفیل غیرطبیعی کلسترول لیپوپروتئین و چاقی است [۳۱].

پروتئین واکنشی C پروتئینی است که در کبد و شرایین آترواسکلروتیک ساخته می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که CRP یکی از شاخص‌های خطر قلبی-عروقی در مردان و زنان است، با وجود این به بیماری‌های شریانی و با ترومبوز یا آمبولی ریوی ارتباط ندارند. حتی در افراد دارای مقادیر طبیعی لیپید، CRP پیش‌گویی‌کننده افزایش خطر بیماری‌های قلبی و عروقی است. بنابراین در اهداف غربالگری باید هم از CRP و هم از پروفیل‌های لیپیدی استفاده کرد.

تیبولون یک ترکیب اختصاصی بافت است که از نظر ساختمانی با مشتقات ۱-نوروتستوسترون [۱۹] مرتبط است و فعالیت‌های استروژنیک، پروژستاژنیک و آندروژنیک ضعیف دارد که این خواص اثر مناسبی روی علائم یائسگی و مسائل جنسی و سلامتی زنان یائسه بدون تحریک آندومتر و پرست دارد. تیبولون به صورت دوز ۱/۲۵ میلی‌گرم و ۲/۵ میلی‌گرم در روز تجویز می‌شود [۳].

در مطالعه‌ای که وانگ روی ۴۱ زن یائسه انجام داد، اثر همون درمانی جایگزین کلاسیک با دوز کم تیبولون روی مارکرهای قلبی و عروقی مقایسه‌ای انجام شد و این نتایج به دست آمد: تیبولون باعث کاهش کلسترول تام

در صورت بروز عوارض احتمالی، تصمیمات لازم گرفته شود.

نتایج

این پژوهش با هدف بررسی مقایسه‌ای اثر تیبولون و HRT روی نشانگرهای بیماری‌های قلبی و عروقی در زنان یائسه انجام شد. از میان ۱۴۰ نفری که وارد مطالعه شدند، اختلاف سنی بین سه گروه معنادار نبود و سه گروه از نظر سن یکسان بودند ($P > 0/05$). همچنان که در جداول مشاهده می‌شود تمام مقادیر قبل از درمان در سه گروه همسان بوده، اما بعد از درمان در مقادیر هر یک از متغیرها اختلاف معنادار بین قبل و بعد از درمان وجود دارد (جدول ۱ و ۲ و ۳) ($P < 0/05$).

همان‌طور که مقادیر در جدول چهار نشان می‌دهد، در مقایسه بین دو گروه (تیبولون و HRT) در مورد متغیرهای فشار خون سیستولیک، LDL، HDL کلسترول، تری‌گلیسرید اختلاف معناداری وجود دارد ($P < 0/05$).

در گروه دوم (تیبولون و کلسیم-دی) در رابطه با متغیر CRP، HDL کلسترول، کلسترول کامل و تری‌گلیسرید اختلاف معنادار در مقایسه دو گروه وجود دارد ($P < 0/05$).

در مقایسه دو گروه بعدی (HRT و کلسیم-دی) در رابطه با متغیر فشار خون سیستولیک، CRP، LDL و HDL کلسترول، کلستری کامل، تری‌گلیسرید اختلاف معنادار وجود دارد ($P < 0/05$). همچنین تیبولون باعث کاهش تری‌گلیسرید و HRT باعث افزایش تری‌گلیسرید نسبت به گروه شاهد (کلسیم-دی) شده است. تیبولون باعث کاهش HDL و HRT باعث افزایش HDL نسبت به گروه شاهد (کلسیم-دی) شده است. تیبولون باعث کاهش LDL و HRT نیز باعث کاهش LDL نسبت به گروه شاهد (کلسیم-دی) شده است که این کاهش در گروه HRT بیشتر است. تیبولون و HRT هر دو باعث افزایش CRP نسبت به گروه شاهد (کلسیم-دی) شده‌اند که این افزایش در گروه HRT بیش‌تر است (جدول ۴).

مطالعه باید فاقد سابقه بیماری قلبی، کلیوی، کبدی، تیروئید، دیابت، فشار خون بالا، بیماری عفونی و غیرعفونی حاد و مزمن، بیماری‌های ترومبوآمبولیک و عروق مغزی، سابقه بدخیمی، سابق، مصرف داروی روان‌درمانی و هورمون درمانی در سه ماه گذشته می‌بودند. در این مطالعه، متغیرهای فشار خون سیستولیک، فشار خون دیاستولیک، وزن، سطح سرمی LDL، CRP، کلسترول، HDL کلسترول و تری‌گلیسرید و BMI مورد بررسی و آنالیز آماری با استفاده از آزمون تی زوجی، آنالیز واریانس و توکی در سه گروه درمانی قرار گرفتند. روند تغییرات با استفاده از پرسش‌نامه، آزمایش خون قبل و بعد از درمان بررسی شد هر سه گروه از نظر سن، سطح تحصیلات، وضعیت اقتصادی اجتماعی و مدت زمانی که از یائسه شدن آن‌ها می‌گذشت، یکسان شدند.

برای تمام افراد برای تأیید شرایط ورود به مطالعه، آزمایش‌های CBC diff و FBS و برای بررسی عملکرد کلیه (CR و BUN) کبد (SGPT و SGOT) پاپ اسمیر و سونوگرافی رحم انجام شد.

آزمایش‌های خاص برای بررسی و مقایسه مارکرهای هشداردهنده بیماری‌های قلبی-عروقی در ابتدای مطالعه و شش ماه بعد در هر سه گروه مورد بررسی، انجام شد CRP و تری‌گلیسرید و HDL-C و LDL-C.

گروه‌های مورد بررسی که نمونه‌ها به صورت تصادفی در یکی از سه گروه قرار گرفتند، شامل موارد ذیل بوده و هر گروه داروهای زیر را مصرف می‌کند:

گروه اول: $500\text{mg} + 200\text{Iu}$ calcium D + tanb $2/5\text{ mg/daily}$

گروه دوم: $500\text{mg} + 200\text{Iu}$ calcium D + tab $2/5$

(Continues) CEE $0/625$ + MPA

گروه سوم: $500\text{mg} + 200\text{Iu}$ calcium D + tab

حجم نمونه با اطمینان ۹۹ درصد و توان آزمون ۹۵ درصد با توجه به مطالعات قبلی و با احتساب ریزش در طی پژوهش در هر گروه چهل نفر در نظر گرفته شد. در تمام مدت درمان، نمونه‌ها در هر سه گروه تحت نظر و بررسی بوده و تماس تلفنی و حضوری برای اطمینان از مصرف درست داروها برقرار بود تا

جدول ۱. بررسی اختلاف میان قبل و بعد از درمان جهت متغیرهای مورد بررسی در گروه اول (تیبولون)

متغیر	میانگین قبل	میانگین بعد	P-Value
BMI	۲۷/۷۴	۲۸/۰۱	۰/۰۱۹
فشار خون سیستولیک (mmhg)	۱۲۲/۰۰	۱۱۷/۵۰	۰/۰۰۱
فشار خون دیاستولیک (mmhg)	۷۹/۳۰	۷۷/۷۸	۰/۰۰۳
تری‌گلیسرید	۱۳۸/۳۶	۸۶/۱۸	۰/۰۰۱
HDL-C	۴۴/۴۰	۳۳/۶۴	۰/۰۰۱
LDL-C	۱۳۲/۳۶	۱۲۷/۲۶	۰/۰۰۲
CRP	۳/۵۹	۴/۲۶	۰/۰۰۱

جدول ۲. بررسی اختلاف میان قبل و بعد از درمان جهت متغیرهای مورد بررسی در گروه دوم (HRT)

متغیر	میانگین قبل	میانگین بعد	P-Value
BMI	۲۸/۶۷	۲۹/۳۳	۰/۰۰۱
فشار خون سیستولیک (mmhg)	۱۲۱/۱۲	۱۲۵/۷۵	۰/۰۰۱
فشار خون دیاستولیک (mmhg)	۷۸/۲۵	۸۱/۲۵	۰/۰۰۲
تری‌گلیسرید	۱۳۵/۰۵	۱۹۲/۲۲	۰/۰۰۱
HDL-C	۴۵/۹۰	۶۳/۸۵	۰/۰۰۱
LDL-C	۱۲۱/۴۷	۹۲/۳۲	۰/۰۰۱
CRP	۱/۸۶	۴/۱۴	۰/۰۰۱

جدول ۳. بررسی اختلاف میان قبل و بعد از درمان جهت متغیرهای مورد بررسی در گروه سوم (Ca-D)

متغیر	میانگین قبل	میانگین بعد	P-Value
BMI	۲۸/۳۹	۲۸/۵۱	۰/۶۵۲
فشار خون سیستولیک (mmhg)	۱۲۰/۱۰	۱۲۰/۷۰	۰/۴۶۶
فشار خون دیاستولیک (mmhg)	۷۷/۲۰	۷۷/۶۰	۰/۵۸۴
تری‌گلیسرید	۱۴۹/۷۴	۱۳۸/۸۲	۰/۰۰۱
HDL-C	۴۶/۰۲	۴۴/۶۲	۰/۰۵۸
LDL-C	۱۳۳/۳۸	۱۲۸/۲۰	۰/۰۰۱
CRP	۲/۱۶	۲/۰۵	۰/۰۵۹

جدول ۴. بررسی دوتایی گروه‌ها در مورد هر یک از متغیرها بعد از درمان در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	میانگین \pm انحراف معیار		
	تیبولون	HRT	Ca-D
تری‌گلیسرید	۸۶/۱۸ \pm ۴۱/۳۸	۱۹۲/۲۲ \pm ۴۵/۹۷	۱۳۸/۸۲ \pm ۴۸/۰۷
HDL-C	۳۳/۶۴ \pm ۹/۲۹	۶۳/۸۵ \pm ۱۱/۸۰	۴۴/۶۲ \pm ۱۰/۷۷
LDL-C	۱۲۷/۲۶ \pm ۲۸/۳۰	۹۲/۳۲ \pm ۲۱/۴۸	۱۲۸/۲۰ \pm ۲۴/۸۶
CRP	۴/۲۶ \pm ۲/۳۹	۴/۱۴ \pm ۱/۳۷	۲/۰۵ \pm ۱/۰۱

PA: گروه اول و دوم (Tibolone-HRT)

PB: گروه اول و سوم (Tibolone - Ca)

PC: گروه دوم و سوم (HRT - Ca)

بحث

سطح LDL کلسترول و HDL کلسترول کاهش و سطح سرمی CRP افزایش نشان داد. البته این افزایش در مقدار سرمی CRP در مقایسه با HRT کمتر است.

در گروه دوم (HRT) سطح سرمی HDL کلسترول افزایش و سطح سرمی LDL کلسترول کاهش و تری‌گلیسرید و CRP افزایش معناداری را نسبت به قبل از درمان نشان داد.

نتایج ما نشان‌دهنده آن است که هر دو روش تیبولون و HRT سطح CRP سرم را بالا می‌برد، اما این افزایش در گروه HRT بیشتر است (۶۷٪ در برابر ۲۷٪). HDL کلسترول در گروه اول بعد از درمان نسبت به قبل کاهش نشان می‌دهد (۴۰/۴۴ در برابر ۳۳/۶۴) و این اختلاف معنادار است ولی در گروه دوم (HRT) این میزان افزایش پیدا می‌کند (۹۰/۴۵ در برابر ۵۸/۶۳) و این افزایش از نظر آماری معنادار است. LDL بعد از تجویز میزان نسبت به میزان آن قبل از تجویز (۶/۱۳۲ در برابر ۲۶/۱۲۷) کاهش نشان می‌دهد که این کاهش از نظر آماری معنادار است. در گروه HRT نیز بعد از درمان میزان LDL کم می‌شود (۴۷/۱۲۱ به ۳۲/۹۲) که این کاهش نیز از لحاظ آماری معنادار است. تری‌گلیسرید در گروه اول کاهش چشمگیری ۱۸/۵۲ میلی‌گرم داشت (۳۶/۱۳۸ در برابر ۱۸/۸۶) کاهش داشت در گروه دوم (HRT) بعد از درمان نسبت به قبل افزایش داشتیم (۵/۱۳۵ در برابر ۲۲/۱۹۲) که این نشان‌دهنده ۱۷/۵۷ میلی‌گرم افزایش بین قبل و بعد از درمان بود که از نظر آماری نیز معنادار است.

در سایر نتایجی نیز که از مطالعات قبلی به دست آمده است با استفاده از سونوگرافی داپلر مشخص شده که HRT از رسوب چربی روی انتیمای عروق کاسته و باعث کاهش آترواسکلروزیس می‌شود. مطالعات نشان داده که تیبولون نیز دارای چنین اثرات مفیدی بوده و باعث کاهش خطر آترواسکلروزیس با همان مکانیسم در زنان یائسه می‌شود.

نتیجه‌گیری

با توجه به این‌که هر مکانیزمی که به کاهش LDL کلسترول و افزایش HDL کلسترول و تری‌گلیسرید و CRP منجر شود، می‌تواند از احتمال خطر بیماری‌های قلبی و عروقی بکاهد و نظر به این‌که تیبولون باعث کاهش سرمی تری‌گلیسرید شده و سطح LDL را کاهش داده و در

رژیم‌های مختلف هورمون درمانی جایگزین، اثرات متفاوتی روی لیپیدهای سرم دارند. در مطالعات قبلی نیز مشاهده شده HRT اثرات محافظتی در برابر بیماری‌های قلبی و عروقی دارد. به عبارت دیگر، این روش درمانی با کاهش سطح LDL کلسترول و افزایش سطح HDL کلسترول به این مسئله کمک می‌کند و مطالعات قبلی که روی زنان یائسه انجام شده است اثرات مفید HRT روی متابولیسم لیپیدها مانند کاهش سطح LDL کلسترول و کلسترول کامل و افزایش سطح HDL کلسترول، مشاهده شده است. در متآنالیزی که گلدسلند انجام داد ۲۴۸ مطالعه که تا سال ۲۰۰۰ چاپ شده بود، مورد بررسی قرار گرفت و اثرات چهار روش هورمون درمانی جایگزین با هم مقایسه و نتایج زیر مشاهده شد، در درمان به روش استروژنی تنها، HDL کلسترول افزایش پیدا کرده و LDL کلسترول و کلسترول کامل کاهش پیدا کرده بودند. همچنین استروژن خوراکی مقدار تری‌گلیسرید را بالا برده بود. در روش تجویز استروژن به روش ترنس درمال سطح تری‌گلیسرید کاهش پیدا کرده و استفاده از پروژسترون به تنهایی باعث کاهش HDL و تری‌گلیسرید شده بود. افزایش HDL کلسترول در محافظت از بیماری‌های قلبی و عروقی بسیار مؤثر است. مشاهده‌های قلبی نشان داده، پروژسترون‌هایی که دارای اثرات آندروژنی هستند سطح HDL را کاهش می‌دهند [۲ و ۳].

مطالعات قبلی حاکی از این مسئله است که سطح HDL کلسترول در به‌کارگیری استروژن به صورت خوراکی بیست تا سی درصد افزایش می‌یابد. اما در رژیم درمانی به‌همراه پروژسترون ده تا چهارده درصد افزایش نشان می‌دهد همچنین بر این مطلب اشاره شده است که اثرات کاهش‌دهنده تیبولون بر HDL کلسترول به ویژگی‌های آندروژنیک آن مربوط می‌شود. در مطالعات دیگری که بارنز و همکاران انجام دادند نتایجی به‌دست آمده نشان داد که تجویز تیبولون باعث کاهش HDL و LDL و افزایش CRP و کاهش تری‌گلیسرید می‌شود [۱۶].

در مطالعه ما نتایجی که به‌دست آمد منطبق بر مطالعات قبلی بود و نتایج مطالعات قبلی را تأیید می‌کند. مطالعه نیز در گروه تیبولون بعد از درمان سطح تری‌گلیسرید به‌طور معناداری کاهش یافت ($P < 0/05$) و

- Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-333.
12. Kuller LH. Hormone replacement therapy and risk of cardiovascular disease: implications of the results of the Women's Health Initiative. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:11-16.
 13. Koh KK, Horne MK III, Cannon RO III. Effects of hormone replacement therapy on coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. (Review). *Thromb Haemost* 1999; 82:626-633.
 14. Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, Genazzani AR. Effects of low-dose continuous combined conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate on menopausal symptoms, body weight, bone density, and metabolism in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:1180-1185.
 15. Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, Watanabe K, Fukaya T. Effect of lower dosage of oral conjugated equine estrogen on inflammatory markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:571-576.
 16. Barinas-Mitchell E, Cushman M, Meilahn EN, Tracy RP, Kuller LH. Serum levels of C-reactive protein are associated with obesity, weight gain, and hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2001; 153:1094-1101.
 17. Rifai N, Buring JE, Lee IM, Manson JE, Ridker PM. Is C-reactive protein specific for vascular disease in women? *Ann Intern Med* 2002; 136:529-533.
 18. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; 82:513-520.
 19. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106:1439-1441.
 20. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343:522-529.
 21. Koh KK and Sakuma I. Should progestins be blamed for the failure of hormone replacement therapy to reduce cardiovascular events in randomized, controlled trials? (Review). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1171-1179.
 22. Arch Gynecol Obstet. Short-term effects of hormone therapy on serum C-reactive protein levels in postmenopausal women 2006;274(1):9-12.

مقایسه با HRT سطح سرمی CRP را کمتر افزایش می‌دهد و علی‌رغم برخی اثرات سوء بر بعضی از مقادیر چربی‌های خون، برای تقلیل یا حذف برخی از عوارض حاصل از یائسگی مانند بیماری‌های قلبی و عروقی می‌تواند جایگزین مناسبی برای HRT شود.

منابع

1. Kistner's Gynecology, 1995; pp. 438-465
2. Berek J.S. Novak Gynecology. 13th edition, 2005; pp. 1109-1143.
3. Speroff L, Frit M.A. Clinical Gynecology Endocrinology And Infertility. Seventh Edition. 2005; pp. 272-662.
4. Albertazzi P., Di micco R, Zanardi. E-Tibolone a review. *Maturitas* 2006; 30(3):295-305.
5. Gil heart center Korea. Significant differential effects of lower doses of hormone therapy or tibolone markers of cardiovascular disease in postmenopausal women 2005;43(22):324-329.
6. Wang o. A. Nabulsi, Aaron R. Folsom, Alice White, Wolfgang Patsch, Gerardo Heiss, Kenneth K. Wu, Moyses Szklo. For The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators Association of Hormone-Replacement Therapy with Various Cardiovascular Risk Factors in Postmenopausal Women 2005;66(24):211-215.
7. Elister D .Lewis H.Kuller. American heart Association Hormone Replacement Therapy And Risk Of Cardiovascular Disease 2008;126:567-572.
8. Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA, Perez-Gutthann S, Duque-Oliart. A. Hormone replacement therapy and incidence of acute myocardial infarction. A population-based nested case-control study. *Circulation* 2000;101:2572-2578.
9. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann* 2000; 133:933-941.
10. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B. Vittinghoff E for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 2008; 280:605-613.
11. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Writing