

# بررسی مقایسه‌ای اثر تیبولون و HRT بر دانسیته استخوانی و معیارهای بیوشیمیایی بازگردش استخوان در زنان یائسه

نویسندگان: زینب حیدری<sup>۱</sup>، دکتر سعیده ضیایی<sup>۲\*</sup>

۱- مربی - گروه مامایی دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف آباد، اصفهان، ایران

۲- استاد - گروه زنان، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

Email: Ziaei\_sa@modares.ac.ir

\* نویسنده مسئول: دکتر سعیده ضیایی

## چکیده

مقدمه و هدف: از شایع‌ترین مشکلات دوران یائسگی استئوپروز است. در پژوهش حاضر برآن شدیم که به بررسی مقایسه‌ای اثر تیبولون و هورمون درمانی کلاسیک بر پیشگیری از استئوپروز در زنان یائسه سالم بپردازیم. تیبولون یک استروئید صنعتی، دارای آثار استروژنیک، پروژستروژنیک و آندروژنیک است.

مواد و روش کار: در این مطالعه ۱۰۷ نفر خانم یائسه حائز شرایط مطالعه به دو گروه تقسیم شدند: گروه اول، روزانه ۲/۵ میلی‌گرم تیبولون، همراه با کلسیم دی و گروه دوم، روزانه ۰/۶۲۵ میلی‌گرم استروژن کنتوکه و ۲/۵ میلی‌گرم مدروکسی پروژسترون استات، همراه کلسیم دی دریافت کردند. در ابتدای مطالعه و بعد از شش ماه درمان فاکتورهای بیوشیمیایی بازگردش استخوان (آلکالان فسفاتاز و Ca/Cr ادرار) اندازه‌گیری شد؛ سنجش تراکم استخوان مهره‌های کمری و گردن فمور نیز در ابتدا و بعد از نه ماه درمان با روش جذب‌سنجی با انرژی دوگانه (DEXA) اندازه‌گیری گردید.

نتایج: در گروه تیبولون و HRT کاهش آلکالان فسفاتاز سرم و Ca/Cr ادرار معنی‌دار بود. BMD و Tscore, Zscore مهره‌های کمری و گردن فمور نیز در گروه تیبولون و HRT به صورتی معنادار افزایش یافتند. در مقایسه بین گروهی، مقایسه میانگین تغییرهای معیارهای سنجش تراکم استخوان مهره‌های کمری و گردن فمور و فاکتورهای بیوشیمیایی بازگردش استخوان بین دو گروه درمان شده با HRT و تیبولون در مرحله قبل و بعد از درمان از نظر آماری، معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: تیبولون، آثاری مفید بر مارکرها و دانسیته استخوان دارد و مانع از دست‌دادن استخوان و استئوپروز در زنان یائسه می‌شود؛ این دارو می‌تواند برای HRT در زنانی که خون‌ریزی و لکه‌بینی واژینال و حساسیت سینه را تحمل نمی‌کنند، جایگزینی مناسب باشد.

واژگان کلیدی: تیبولون، هورمون درمانی، تراکم استخوان، معیارهای بیوشیمیایی بازگردش استخوان، یائسگی

دوماهنامه علمی-پژوهشی  
دانشگاه شاهد  
سال هجدهم - شماره ۸۹  
آبان ۱۳۸۹

وصول: ۸۹/۸/۲۲  
آخرین اصلاحات: ۸۹/۱۰/۳  
پذیرش: ۸۹/۱۰/۳۰

## مقدمه

افراد پنجاه ساله و بزرگ‌تر در کشور ما، طی سرشماری سال ۱۳۸۵، ۱۳/۰۴٪ از کل ایرانیان بوده‌است که ۶۶ درصد این جمعیت را زنان تشکیل می‌دهند. پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۵۰ یک چهارم جمعیت ایران سالمند شوند (۱). امروزه جمعیت مسن بزرگ‌ترین جمعیت بیمار و نیازمند کمک انسانی است و به‌زودی، جمعیت مسن در مقام مهم‌ترین مشکل اجتماعی، جایگزین رشد جمعیت خواهد شد (۲).

امروزه زنان، یک سوم از عمر خود را در دوران بعد از یائسگی می‌گذرانند؛ یائسگی به صورت قطع دائمی قاعدگی به مدت یک سال تعریف می‌شود و از نظر فیزیولوژیک با کاهش ترشح استروژن که از فقدان عملکرد فولیکولی ناشی می‌شود ارتباط دارد. در طول این دوره، زنان مستعد بیماری‌هایی هستند که در اثر کمبود استروژن ایجاد می‌شوند. با توجه به تعداد رو به رشد زنانی که سالانه به دوره بعد از یائسگی می‌رسند و مسائل جسمی و روانی مرتبط با یائسگی (۳)، مشکلات بعد از یائسگی از دیدگاه بهداشت عمومی، بسیار اهمیت دارد و به یک راه حلی مناسب، اثربخش و بی‌ضرر برای پیشگیری و درمان این عوارض احساس می‌شود (۳، ۴).

مشکلات بهداشتی مربوط به کمبود استروژن بیشتر از اینکه حاد باشند، حالت مزمن دارند؛ برای مثال، استئوپروز (Osteoporosis) اغلب تا چند دهه پس از یائسگی، یعنی هنگامی که درمان آن دشوارتر است از نظر بالینی آشکار نمی‌شود (۵). «استئوپروز» که شایع‌ترین مشکل استخوانی در افراد سالمند است، توده استخوانی را با نسبت طبیعی مواد معدنی به ماتریکس کاهش می‌دهد و افزایش احتمال شکستگی را سبب می‌شود. خطر شکستگی ناشی از استئوپروز، به توده استخوان در هنگام یائسگی و سرعت کاهش استخوان به دنبال یائسگی بستگی دارد. هورمون درمانی بعد از یائسگی (Hormone Replacement Therapy)، به گونه‌ای مؤثر از تعداد تمام شکستگی‌های استئوپروزی می‌کاهد

و این نتیجه‌گیری امروزه در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی و کنترل‌شده به تأیید رسیده‌است (۶). هنگامی که نشانه‌های استئوپروز پدیدار شدند، درمان به کار دشواری مبدل می‌شود. به همین علت در اغلب زنان، روش عملی‌تر و مؤثرتر این است که برای جلوگیری از کاهش استخوان درمان در هنگام یائسگی آغاز شود، نه پس از کشف نشانه‌های اولیه استئوپروز (۵). با وجود پیشرفت‌های اساسی در تشخیص و درمان استئوپروز، تحقیق برای یافتن ترکیب دارویی جدید که مؤثرتر، سالم‌تر و قابل قبول‌تر باشد، هنوز ادامه دارد. برای مدت زمانی طولانی، اولین انتخاب برای پیشگیری از استئوپروز ناشی از یائسگی هورمون‌درمانی جایگزین (HRT) بود (۷-۱۰). به‌رغم آنکه هورمون درمانی جایگزین ممکن است کیفیت زندگی زنان را بهبود بخشد، انتشار نتایج پژوهش‌های پیشگامان سلامت زنان (WHI) و مطالعه میلیونی زنان به تغییر نگرش درباره استفاده از هورمون درمانی منجر شد (۱۱، ۱۲). به دلیل آثار جانبی HRT و نگرانی در مورد افزایش خطر سرطان سینه به‌تازگی تلاش‌های زیادی برای جایگزین کردن HRT با ترکیب ایده‌آلی از دوز کم استروژن و پروژسترون انجام شده‌است که آثاری مؤثر بر توده استخوانی داشته‌باشد و بهبود آتروفی ادراری-تناسلی بدون ایجاد خون‌ریزی را فراهم آورد (۱۵-۱۳، ۱۰).

تیبولون، استروئیدی صناعی با آثاری متفاوت از هورمون درمانی بر پایه استروژن و تنظیم‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن ( Selective Estrogen Receptor Modulators یا SERMs) است (۱۳) که به صورت ترکیب اختصاصی بافت، در بافت‌هایی مانند استخوان، واژن و مغز آثار استروژنیک اعمال کرده، بهبود عوارض را موجب می‌شود درحالی‌که از ایجاد این تأثیرها در آندومتر و بافت پستان جلوگیری می‌کند (۱۴، ۲۰). تیبولون یک ترکیب اختصاصی بافتی است که از نظر ساختمانی با مشتق‌های ۱۹-نورتستوسترون مرتبط است که فعالیت‌های استروژنیک، پروژستاژنیک و آندروژنیک ضعیف‌دارد (۱۵). تیبولون به دلیل متابولیسم متغیر و

منحصر به فرد خود، آثاری متفاوت در بافت‌های مختلف دارد و به‌طور کلی با پروفیل «خطر-سود» مطلوبی همراه است (۱۶،۱۷). تیبولون با اثری معادل استروژن و پروژستین، از کاهش استخوان در زنان یائسه جلوگیری می‌کند (۱۷-۲۲). با توجه به نتایج حاصل از سنجش تراکم معدنی استخوان، چنین پیش‌بینی شده‌است که درمان با تیبولون، کاهش میزان بروز شکستگی‌های ناشی از استئوپروز را سبب می‌شود (۲). از آنجا که این دارو هنوز در مرحله تحقیق قرار دارد و بررسی‌هایی در این مورد تاکنون در ایران انجام نشده‌است انجام این تحقیق ضروری به نظر می‌رسد.

### مواد و روش‌ها

این بررسی، مطالعه‌ای تجربی از نوع کارآزمایی بالینی، تصادفی ساده است. برای انجام مطالعه از کمیته اخلاقی دانشگاه تربیت مدرس تأییدیه دریافت شد. تمامی بیماران، رضایت‌نامه کتبی را آگاهانه و داوطلبانه امضا کردند و هزینه‌ای نیز بر بیماران تحمیل نشد. در این مطالعه تأثیر هورمون درمانی کلاسیک، همراه با کلسیم دی و تیبولون همراه کلسیم دی بر سنجش تراکم استخوان (Z-score، T-score، BMD) و شاخص‌های بیوشیمیایی بازگردش استخوان (ALP سرم و Ca/Cr در نمونه رندوم ادرار) در زنان یائسه بررسی شد.

شرایط ورود به مطالعه: سن ۴۵ تا ۶۰ سال، یکسال از آخرین قاعدگی آنها گذشته باشد یا LMP شش ماهه و استرادیول سرمی کمتر از ۳۵ پیکوگرم در دسی‌لیتر داشته باشند (۵)، اندکس توده بدنی ۱۹/۸ تا ۳۰، یائسگی طبیعی باشد و ناشی از برداشتن رحم و تخمدان‌ها نباشد، عدم درمان جایگزین هورمونی طی شش ماه اخیر، داشتن فشارخون نرمال، داشتن رژیم غذایی متعادل و حاوی لبنیات که محقق آن را آموزش داده شده‌است.

شرایط خروج از مطالعه: سیگاری بودن، استفاده از مشروب‌های الکلی و مواد مخدر، هرگونه سابقه بیماری

کبدی فعال، کلیوی، قلبی، تیروئید، دیابت، بیماری‌های التهابی (عفونی و غیر عفونی)، بیماری‌های ترومبوآمبولیک یا عروق مغزی، بیماری‌های مزمنی که ممکن است کیفیت زندگی را تحت تأثیر قرار دهند، یافته‌های بدخیم یا پیش بدخیم در معاینه فیزیکی، ژنیکولوژیک یا آزمایشات بیوشیمیایی خون، تحت درمان با داروهای روان درمانی، خونریزی واژینال با علت ناشناخته، بیماری خوش‌خیم مانند میوم مسئله دار (میومی که افزایش خونریزی را موجب شود یا اندازه رحم را بیشتر از ۱۲ سانتی‌متر کند)، پولیپ یا هیپرپلازی آندومتر، تحت درمان با داروهای چون ریفامپین‌ها (ریفابوتین، ریفامپسین)، داروهای ضد صرع (کاربامازپین، فنی توئین، فنوباریتال و پریمیدون) و باریتورات‌ها (آموباریتال و...)، وقوع یائسگی قبل از چهل سال (نارسایی زودرس تخمدان)، هیپرلیپیدمی، پرتو درمانی لگن یا کل بدن، شیمی درمانی، استئوپروز. پس از انتخاب افراد واجد شرایط، بررسی اولیه، شرح حال پزشکی، معاینه فیزیکی و زنان (به‌منظور رد بیماری‌های عمومی و سیستمیک، عفونت‌ها و مشکلات جدی دستگاه تناسلی)، اندازه‌گیری فشار خون، قد و وزن را شامل می‌شد. پس از آن پاپ اسمیر انجام و آزمایش‌های هورمونی (استرادیول، تستوسترون، SHBG) و بیوشیمی (BUN, Cr, SGOT, SGPT, ALP, Ca/Cr, FBS, CBC/diff)، سنجش تراکم استخوان، سونوگرافی رحم و ضمائم درخواست می‌شد. اندازه‌گیری سنجش تراکم استخوان با دستگاه Lunar و روش DXA انجام شد. در سنجش تراکم، استخوان معیارهای T-score (تعداد انحراف معیار بین توده استخوانی بیمار و حد متوسط توده استخوان در بزرگسالان جوان) و Z score (تعداد انحراف معیار بین توده استخوانی بیمار و میزان متوسط توده استخوان در همان سن و همان وزن) و BMD (تراکم معدنی استخوان بر حسب  $g/cm^2$ ) سنجیده می‌شوند. میزان شاخص‌های بیوشیمیایی بازگردش استخوان شامل آلکالان فسفاتاز سرم بر حسب unit/lit با کیت آلکالان فسفاتاز شرکت پارس آزمون و Ca/Cr

کامل نکردند که خونریزی (پنج نفر)، حساسیت و درد پستان (دو نفر)، مشکلات گوارشی (سه نفر)، سردرد و سرگیجه (دو نفر)، درد عضلانی (یک نفر) بودند.

در نهایت و پایان نه ماه، ۴۱ نفر در گروه تیبولون و ۳۸ نفر در گروه هورمون درمانی مرسوم مطالعه را به پایان رسانده، مورد بررسی و آنالیز آماری قرار گرفتند؛ جهت بررسی داده‌ها و مقایسه نتایج از آزمون‌های آماری آنالیز واریانس،  $\chi^2$  دو و  $t$  زوجی،  $t$  مستقل و من ویتنی استفاده شد.

در این مطالعه سه گروه از نظر متغیرهایی مانند سن، BMI، وضعیت اجتماعی-اقتصادی، وضعیت شغلی، LMP، تعداد سال‌های باروری و تعداد زایمان و فاکتورهای بیوشیمیایی بازگردش استخوان و سنجنش تراکم استخوان همسان بودند.

در گروه اول که دریافت‌کننده تیبولون بودند، مقایسه میانگین شاخص‌های سنجنش تراکم استخوان مهره‌های کمری و گردن فمور (T score, Z score, BMD) قبل از شروع درمان و پایان نه ماه درمان با تیبولون افزایشی معنادار را نشان داد؛ همچنین بین فاکتورهای بیوشیمیایی بازگردش استخوان (آلکالان فسفاتاز سرم و Ca/Cr ادرار) قبل از شروع درمان و پایان شش ماه درمان نیز تفاوت معنادار است. درمان، کاهش معنادار را در Ca/Cr ادرار و ALP سرم سبب شد.

در گروه دوم که تحت درمان با هورمون استروژن کتزوک، مدروکسی پروژسترون استات و کلسیم دی قرار گرفتند، میان شاخص‌های سنجنش تراکم استخوان مهره‌های کمری و گردن فمور قبل از شروع درمان و پایان نه ماه درمان افزایشی معنادار وجود داشت؛ همچنین بین میزان فاکتورهای بیوشیمیایی بازگردش استخوان قبل از شروع درمان و پایان شش ماه درمان نیز تفاوت معنادار است. درمان، کاهش معنادار را در Ca/Cr ادرار و ALP سرم موجب شد.

از نظر مقایسه میانگین تغییر شاخص‌های سنجنش تراکم استخوان مهره‌های کمری و گردن فمور و شاخص‌های بیوشیمیایی بازگردش استخوان میان دو

ادار بر حسب mg/dlit از طریق روش کالری متری و کیت‌های شرکت پارس آزمون اندازه‌گرفته شدند.

سپس در صورت مناسب بودن جواب آزمایش‌ها و پاپ اسمیر، فرم پرسشنامه مربوط به مشخصات عمومی افراد مورد مطالعه از طریق مصاحبه تکمیل شد و افراد به‌طور تصادفی در یکی از دو گروه مورد مطالعه قرار گرفتند:

الف: تیبولون

(Tibolone 2/5 mg + Calcium carbonate 400mg + Vitamin D 200IU)/daily

ب: هورمون درمانی کلاسیک مداوم

Estrogens conjugate 0/625 mg /Medroxy Progesterone Acetate 2/5mg

(Calcium carbonate 400mg + Vitamin D 200IU)/daily

هریک از این رژیم‌های درمانی به مدت نه ماه ادامه داشت؛ پس از آن دوباره آزمایش‌های هورمونی و بیوشیمی خون (بعد از شش ماه درمان) و سنجنش تراکم استخوان (بعد از نه ماه درمان) درخواست و پرسشنامه تکمیل می‌گردید.

## یافته‌ها

این پژوهش با هدف بررسی مقایسه‌ای تأثیر تیبولون و HRT بر سنجنش تراکم استخوان و فاکتورهای بیوشیمیایی بازگردش استخوان در زنان یائسه انجام شد. از میان زنان یائسه‌ای که مشخصات واحد نمونه را داشتند، تعداد ۵۲ نفر، وارد گروه اول شدند؛ از این تعداد، چهار نفر از حوزه مطالعه خارج شدند؛ دو نفر به دلیل ترس از عوارض جانبی، دو نفر به دلیل قطع پیگیری. از میان افراد باقی مانده، هفت نفر به دلیل عوارض جانبی، دو نفر به دلیل خونریزی، دو نفر به دلیل افزایش وزن و سه نفر به دلیل سردرد، دوره درمان نه ماهه را کامل نکردند.

تعداد ۵۵ نفر تحت درمان با هورمون استروژن، پروژسترون و کلسیم دی قرار گرفتند. چهار نفر از مطالعه خارج شدند که علل آن ترس از عوارض جانبی (سه نفر) و توصیه پزشک دیگر (یک نفر) بود. تعداد سیزده نفر هم به دلیل عوارض جانبی، دوره درمان نه ماهه را

نمود (۲۵). در مطالعه ما هم افزایشی معنادار در شاخص‌های سنجش تراکم استخوان مهره‌های کمری در گروه تیبولون و HRT مشاهده شد.

مطالعه‌ای هم Roux و همکاران برای مقایسه اثر تیبولون و ۱۷ بتا استرادیول و نوراتیندرونات استات بر پوکی استخوان در زنان یائسه انجام دادند؛ بعد از ۲۴ ماه درمان هر دو درمان، افزایشی معنی‌دار در BMD مهره-های کمری را موجب شدند، درحالی‌که این افزایش در استخوان فمور معنادار نبود. تیبولون، خون‌ریزی واژینال و تندرئس سینه کمتری را نسبت به گروه دیگر باعث شده بود (۲۶). در تحقیق حاضر هم نتایج مشابهی با یافته‌های مشاهده‌شده در BMD مهره‌های کمری و عوارض جانبی به‌دست آمده‌است.

Osmanagaoglu و همکاران در سال ۲۰۰۵ مطالعه‌ای دیگر، روی ۳۵۲ خانم یائسه به همین منظور انجام دادند؛ البته این تحقیق، روی خانم‌های یائسه‌ای صورت‌گرفت که وزن و BMI بالایی داشتند؛ بعد از شش ماه درمان، افزایشی مختصر در BMD ستون فقرات افراد درمان‌شده با تیبولون، هورمون درمانی کلاسیک مشاهده شد اما این افزایش از نظر آماری معنادار نبود (۲۷). نتایج مطالعه ما با این تحقیق متفاوت است که شاید کم‌بودن طول دوره درمان در مطالعه Osmanagaoglu و همکاران عامل آن باشد.

یافته‌ها بیانگر آن است که هم تیبولون و هم HRT در پیشگیری از پوکی استخوان و کاهش توده استخوانی مؤثرند. در گروه اول تیبولون به افزایشی معنادار در توده استخوانی زنان یائسه منجر شده‌است. درمان با استروژن و پروژسترون نیز افزایش در توده استخوانی را موجب می‌شود و برای پیشگیری از پوکی استخوان مؤثر است.

با افزایش سن به دلیل کاهش ویتامین D که فعالیت بیولوژیک دارد، جذب کلسیم کاهش می‌یابد و بعد از یائسگی، این روند به‌شدت مختل می‌شود. تعادل مثبت کلسیم برای محافظت کافی در برابر استئوپروز ضرورت دارد (۲).

گروه درمان‌شده با HRT و یا تیبولون در مرحله قبل و بعد از درمان تفاوتی معنادار وجود ندارد.

مقایسه بین دو گروه نشان می‌دهد که درمان با تیبولون و HRT طبیعی‌شدن پوست را به‌گونه‌ای معنی‌دار سبب شده‌اند. مقایسه عوارض جانبی میان گروه تیبولون و هورمون درمانی نشان می‌دهد که درمان با HRT لکه‌بینی و خون‌ریزی واژینال و حساسیت و درد سینه بیشتری را نسبت به گروه تیبولون موجب می‌شود؛ این تفاوت از نظر آماری معنادار است. زنانی که تیبولون دریافت می‌کردند از مصرف این دارو، نسبت به زنان دریافت‌کننده HRT رضایتمندی بیشتری داشتند. مقایسه تمایل به مصرف دارو در آینده تفاوتی معنادار را میان گروه تیبولون و هورمون درمانی کلاسیک نشان می‌دهد؛ یعنی زنان به مصرف مجدد تیبولون نسبت به HRT تمایلی بیشتر نشان می‌دهند.

#### بحث

تیبولون، بر تراکم توده استخوانی اثری مفید دارد؛ این دارو، پیشگیری از استئوپروز در زنان یائسه را موجب می‌شود. Dimitrakopoulos و همکاران، مطالعه‌ای در زمینه بررسی مقایسه‌ای اثر تیبولون و HRT بر استخوان (۲۰۰۹) روی زنان یائسه انجام دادند؛ در این مطالعه مقایسه درون گروهی قبل و بعد از درمان نشان می‌دهد که درمان با تیبولون و HRT افزایشی معنادار را در شاخص‌های سنجش تراکم استخوان مهره‌های کمری سبب می‌شود (۲۴).

در مطالعه Prelevic و همکاران نیز هورمون درمانی کلاسیک و تیبولون، افزایش توده استخوانی در زنان یائسه را موجب می‌شود. در مقایسه بین گروهی، افزایش مشاهده‌شده در شاخص‌های سنجش تراکم استخوان مهره‌های کمری نسبت به گروه درمان‌شده با استرادیول ترانس درمال و گروه کنترل که تنها کلسیم دی دریافت می‌کردند تفاوتی معنادار را نشان داد. اختلاف تغییرهای شاخص‌های سنجش تراکم استخوان مهره‌های کمری در دو گروه درمان‌شده با تیبولون و HRT معنادار

ترکیبی مداوم استروژن- پروژستین قابل مقایسه است (۳۳).

### نتیجه گیری

تیبولون، لکه‌بینی و خون‌ریزی واژینال کمتری را نسبت به هورمون درمانی کلاسیک موجب می‌شود؛ این نکته برای پذیرش و ادامه درمان خانم‌های ایرانی بسیار اهمیت دارد؛ همچنین گروه درمان‌شده تیبولون درد و حساسیت سینه کمتری را نسبت به HRT نشان می‌دهند و خانم‌ها برای ادامه درمان با تیبولون، بیشتر تمایل دارند.

### تشکر و قدردانی

از همکاری کارکنان محترم درمانگاه‌های زنان بیمارستان فجر، بیمارستان بوعلی سینا، پلی کلینیک شهید حیدری، پلی کلینیک ابوریحان و همچنین کلیه شرکت‌کنندگان در مطالعه تشکر و قدردانی می‌گردد.

تیبولون در ابتدا به‌طور اختصاصی به عنوان دارویی برای درمان استئوپروز ساخته شده است (۲)؛ اثر سودمند این دارو بر استخوان، به متابولیت‌های استروژنی آن که از طریق گیرنده استروژن عمل می‌کنند نسبت داده می‌شود، زیرا اثر آنتی‌استروژن‌ها مهار این اثر را سبب می‌شوند، اما عوامل ضد آندروژن یا ضد پروژسترون قادر به مهار اثر مذکور نیستند (۲۷).

درمان با استروژن، تثبیت روند استئوپروز یا جلوگیری از بروز آن را موجب می‌شود (۲۸،۲۹). استروژن علاوه بر مهار فعالیت حل‌کنندگی استئوکلاستیک، افزایش جذب روده‌ای کلسیم، افزایش ۱ و ۲۵ - دی‌هیدروکسی ویتامین D (شکل فعال ویتامین D)، افزایش حفظ کلیوی کلسیم و حمایت از بقای استئوبلاست‌ها را سبب می‌شود (۲).

سال‌های متممادی اعتقاد بر این بود که استروژن- درمانی، جلوگیری از کاهش استخوان یا آهسته‌تر شدن آن را سبب می‌شود اما افزایشی در تراکم استخوانی ایجاد نمی‌کند؛ مطالعات جدیدتر نشان داده‌اند که این موضوع صادق نیست (۲۳،۳۰). با اینکه عوامل پروژسترونی جزو عوامل ضد استروژنی در نظر گرفته می‌شوند، اما پروژستین‌ها نیز به صورت مستقل و با روشی مشابه استروژن حل شدن استخوان را کاهش می‌دهند (۳۱،۳۲). پروژستین‌ها هنگامی که به استروژن افزوده می‌شوند، می‌توانند افزایش به ظاهر سینترژیستی تشکیل استخوان همراه با تعادل مثبت کلسیم را سبب شوند.

تبدیل تیبولون به ایزومر دلتا-۴ با فعالیت پروژستازنیک ویژه، به‌طور درجا در آندومتر آتروفی آندومتر را سبب می‌شود؛ در واقع تیبولون شکلی از هورمون درمانی جایگزین بدون خون‌ریزی سیکلیک «period free» است؛ بنابراین زنان بدون تحمل خون‌ریزی دوره‌ای از مزایای درازمدت HRT سود می‌برند (۳۳). بی‌خطری این دارو در آندومتر و پیشگیری از کاهش استخوان، درحالی‌که خطر کمتری از نظر خون‌ریزی Breakthrough به همراه دارد، با رژیم‌های

منابع

- Statistical Center of Iran. Elderly Population. [ Online]. 2008. Available from: URL: <http://amar.sci.org.ir/PlanList.aspx>
- Speroff L.F. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7<sup>th</sup> ed. New York: Courier- Westford; 2005.
- Hashemi S.M, Khalaj Abadi Farahani F. Age at nMohammad K, Sadat Hatural menopause in Iran. *Maturitas*. 2004; 49:321-326.
- Basson R, Brotto LA, Laan E, Redmond G, Utian WH. Assessment and management of women's sexual dysfunctions: problematic desire and arousal. *Sex Med*. 2005; 2(3):291-300.
- Berek JS. Berek & Novak 's gynecology. New York: Lippincott Williams & wilkins; 2007.
- Riis B, Hansen MA, Jensen AM, Overgaard K, Christiansen C. Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for fracture: a 15- year follow-up study. *Bone*. 1996; 19:9
- Gallagher j.c., Baylink d.j., Freeman r. and McClung m. prevention of bone lose with tibolon in postmenopausalwomen: Result of two radomized, double-blind, placebocontrolled, dose- finding studies. *Clin. Endocrinology & Metabolism*. 2001; 86 (10): 4717- 4726
- Beauchesne L. and Miller P. Etidronate and alendronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ann Pharmacother*. 1999; 33: 587-599
- Nessen T., Berglund L. and Ulmsten U. Bone lose in elderly women prevented by ultralow doses of parenteral 17 B-esteradiol. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177: 115-119
- Salamone L. Pressman A. Seeley D, et al. Estrogen replacement therapy: a survey of older women s attitudes. *Arch Intern Med*. 1996; 156: 1293-1297
- Lawton B., Ross S., McLeod D., et al. changes in use of hormone replacement therapy after the report from the Women 's Health Initiative: cross sectional survey of users. *BMJ*. 2003; 327: 845-6
- De Jong- van den Berg L.T., Faber A., et al. HRT use in 2001 and 2004 in the Neterland- a world of difference. *Maturitas*. 2006; 54: 193-7
- Albertazzi P., Di Mico R. and Zanardi E. Tibolon: a review. *Maturitas*. 1998; 30 (3): 295- 305
- Schneider D. Barrett-Connor E. and Morton D. Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density. *J Am Med Assoc*. 1997; 277: 543-547
- Bhattacharya S.M., Jha A. Effect of transdermal estradiol gel and oral tibolone on health-related quality of life after surgical menopause. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2010; 110: 213
- Kubista E, Kenemans P, Foridart J, Yip C, Schoultz B von, et al. Safety of tibolone in the treatment of vasomotor symptom in breast cancer patients – design and baseline data LIBERTE trial. *The breast*. 2007; 16: S182-S189
- Somunkiran A, Erel C.T, Emirci F.D, Senturk M.L. The effect of tibolone versus 17β- estradiol on climacteric symptoms in women with surgical menopause: A randomized, cross- over study. *Maturitas*. 2000; 33(1): 61-68
- Timmer c.J., Verheul H.A.M., Doorstam D.P. Pharmacokinetics of tibolone in early and late postmenopausal women. *J Clin Pharmacol*. 2002; 54: 101-106
- Palacios S. Tibolone: a tissue-specific approach to the menopause. *Eur Heart J Supplements*. 2001; 3: M12-16
- Vural P., Canbaz M., Akgul C. Effects of menopause and postmenopausal tibolone treatment on plasma TNFα, IL-4, IL-10, IL-12 cytokine pattern and some bone turnover markers. *Pharmacological Research*. 2006; 53: 367- 71
- Kloosterboer H.J., Ederveen A.G.H. Pros and cons of existing treatment modalities in osteoporosis: a comparison between tibolone, SERMs and estrogen(±progestogen) treatments. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. 2003; 83: 157- 65
- Gallagher J.C., Baylink D.J., Freeman R., McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized double- blind, placebocontrolled, dose- finding studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 4717
- Dimitrakopoulos S., Koliantzaki S., Sorras K. Comparative trial of tibolone, conjugated estrogen therapy, raloxifene and alendronate on the osteoporosis treatment of postmenopausal women. *Maturitas*. 2009; 63: 136
- Prelevic G.M., Bartram C., Wood J. Comparative effects on bone mineral density of tibolone, transdermsl estrogen and oral estrogen/ progestogen therapy in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 1996; 10(6): 413-20
- Roux C., Pelissier c., Fechtenbaum J., et al. Randomized, double-masked, 2-year comparison of tibolone with 17β-estradiol and norethindrone acetate in preventing postmenopausal bone loss. *Osteoporosis*. 2002; 13(3): 241-48
- Osmanagaoglu M.A., Osmanagaoglu S., Osmanagaoglu T., et al. Effect of different preparations of hormone therapy on lipid and glucose metabolism, coagulation factors, and bone mineral density in overweight and obese postmenopausal women. *Fertility and Sterility*. 2005; 84(2): 384- 93
- Palomba S., Morelli M., Di Carlo C., et al. Bone metabolism in postmenopausal women who were treated with a gonadotropin- releasing hormone agonist and tibolone. *Fertil Steril*. 2002; 78: 63
- Boivin G., Vedi S., Purdie D.W., et al. Influence of estrogen therapy at conventional and high doses on the degree of mineralization of iliac bone tissue: a quantitative microradiographic analysis in postmenopausal women. *Bone*. 2005; 36: 562-67
- Arrenbrecht S., Caubel P., Garnero P., et al. The effect of continuous oestradiol with intermittent norgestimate on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *Maturitas*. 2004; 48: 197-207

30. The Writing Group For the PEPI Trial. Effect of hormone therapy on bone mineral density: result from the Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions(PEPI) Trial. JAMA. 1996; 276: 1389
31. Clark M.K., Sowers M., Levy B., etal. Bone mineral density loss and recovery during 48 months in first- time users of depot medroxyprogesterone acetate. Fertility and Sterility. 2006, Available from: URL: <http://www.sciencedirect.com>.
32. Prior J., Vigna y., Barr S., et al. Cyclic medroxyprogesterone treatment increases bone density: a controlled trial in active women with menstrual cyclic disturbances. Am J Med. 1994; 96: 521
33. Moms E. P, Wilson P. 0. G, Robinson J, Rymer J. M. Long term effects of tibolone on the genital tract in postmenopausal women. Br J Obstet Gynecol. 1999; 106: 954-959.



Daneshvar

Medicine

*Scientific-Research  
Journal of Shahed  
University  
Eighteenth Year,  
No.89  
October, November  
2010*

Received: 13/11/2010

Last revised: 25/12/2010

Accepted: 20/1/2010

## The comparison of Tibolone and HRT on bone density and biochemical markers of bone turnover in post-menopausal women

Zeynab Heidari <sup>1</sup>, Saiedeh Zyaie<sup>2\*</sup>

1- Department of Midwifery, School of Medical Sciences, Najafabad Islamic Azad University, Isfahan, Iran

2- Professor- School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

Email: Ziaei\_sa@modares.ac.ir

### Abstract

**Background and Objective:** Menopause is one of the stages in women's life with a lot of problems and osteoporosis as the most common of its complications. This study was designed to assess the comparative effects of tibolone and HRT on osteoporosis in postmenopausal healthy women. Tibolone is a synthetic steroid with estrogenic, progestogenic and androgenic properties.

**Materials and Methods:** A total of 107 women aged 45-64 years were randomly assigned to two groups: 52 women received 2.5 mg tibolone plus Ca-D daily; 55 received 0.625 mg of conjugated equine estrogen plus 2.5 mg of medroxy progesterone acetate (CEE/MPA) plus Ca-D. At baseline and after 6 months of treatment, we measured bone turnover markers. Bone mineral density was measured in the spine and neck of femur by dual energy X- ray absorptiometry (DEXA) at baseline and after 9 months of treatment.

**Results:** ALP serum and Ca/Cr urinary decrease significantly in those taking tibolone and in those taking HRT. T score, Z score and BMD increased significantly in the spine and femur in those taking tibolone. In those treated with conjugated equine estrogen and medroxy progesterone acetate T score, Z score and BMD in the spine and femur also increased significantly. No significant difference was observed between tibolone and CEE/MPA groups.

**Conclusion:** Tibolone had beneficial effects on bone mineral density and bone turnover markers. It may be a good alternative to HRT in postmenopausal women who would not accept a vaginal bleeding and breast tenderness.

**Key words:** Tibolone, HRT, Bone density, Biochemical markers of bone turnover, Menopause