

TRANSDERMAL ÖSTROJEN REPLASMAN TEDAVİSİNDE TRANSDERMAL VE ORAL PROGESTİN KOMBİNASYONLARININ SERUM LİPİD VE LİPOPROTEİNLERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Reşide ÖNALAN (*), Dr. Göğşen ÖNALAN (**),
Dr. Leyla MOLLAMAHTOĞLU (*), Dr. Belgin SELAM (*), Dr. Münire AKAR (*)

Gülhane Tıp Dergisi 46 (4) : 311 - 314 (2004)

ÖZET

Amaç: Transdermal östrojen replasman tedavisi uygulanan postmenopozal kadınlarda, transdermal ve oral progestin kombinasyonlarının metabolik etkilerinin karşılaştırılması.

Materyal Metod: 114 postmenopozal hasta, transdermal sürekli 17 β estradiol (0.05 mg/gün) ile birlikte transdermal norethisteron asetat 0.25 mg/gün veya transdermal sürekli 17 β estradiol (0.05 mg/gün) ile birlikte oral medroksi progesteron asetat (10 mg/gün) kullanmak üzere randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Her iki grup 1 yıl süreyle takip edildi. Varyans analizi ile 3.,6. ve 12. ay lipoprotein profilleri bazal değerlerle karşılaştırıldı.

Sonuçlar: 12 siklus sonunda, plazma total kolesterol, LDL ve trigliserid değerlerinin tümünde anlamlı düşüş saptandı.

Tartışma: Transdermal östrojen replasman tedavisinde, transdermal ve oral progestin kombinasyonları serum lipid ve lipoproteinleri üzerine benzer etkiye sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Transdermal, Postmenopozal Estradiol, Progestin, Plazma Lipidleri, Plazma Lipoproteinleri, Kolesterol.

(*) Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı, Eğitim ve Araştırma Hastanesi/ANKARA

(**) Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi/ANKARA
Reprint Request: Dr. Reşide ÖNALAN, Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi/ANKARA

Kabul Tarihi: 06.10.2004

SUMMARY

Comparison of Transdermal and Oral Progestin Combinations in Transdermal Estrogen Replacement Therapy: Effects on Serum Lipids and Lipoproteins

Objective: We compared metabolic effects of transdermal and oral progestin combinations in postmenopausal women receiving transdermal estrogen replacement therapy.

Study Design: One hundred fourteen postmenopausal women were randomized to receive either transdermal continuous 17 β estradiol, 0.05 mg/day with transdermal cyclic norethisterone acetate, 0.25 mg/day or transdermal continuous 17 β estradiol, 0.05 mg/day with oral cyclic medroxyprogesterone acetate, 10mg/day. Women in two groups were studied for one year. Lipoprotein profiles at 3,6 and 12 months were compared with baseline values by means of analysis of variance.

Results: Plasma total cholesterol, low (LDL) and high (HDL) density lipoprotein and triglycerides were all significantly reduced.

Argument: Transdermal and oral progestin combinations in transdermal estrogen replacement therapy have similar effects on serum lipids and lipoproteins

Key Words: Transdermal, Postmenopausal, Estradiol, Progestin, Plasma Lipids, Plasma lipoproteins, Cholesterol.

GİRİŞ

Postmenopozal kadınlarda, östrojen replasman tedavisi (ERT) kardiovasküler hastalık riskini azaltmaktadır(1-5). Oral ERT LDL kolesterol seviyesini azaltırken HDL kolesterol seviyesini arttırmaktadır (5-7). Transdermal tedavilerde bu etkinin, daha az belirgin olduğunu görülmektedir (8,9).

Endometrial hiperplazi riskini önlemek için, uterusu intakt olan postmenopozal hastalarda

tedaviye progesteron eklenmesi gereklidir(10,11). Ancak, progestinlerin östrojenin HDL ve LDL üzerindeki olumlu etkilerini azaltabileceği bilinmektedir. Bu nedenle, progestinlerin hepatik ilk geçiş etkisini azaltabilmek için progestinlerin non oral yolla kullanımı gündeme gelmiştir.

Bu çalışmamızda kombine tedavilerde, progestinlerin oral kullanımı ile transdermal kullanımının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL METOD

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi menopoz kliniğine başvuran en az 6 aydır naturel menopozda olan, lipit metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanımı olmayan hormon replasman tedavisi henüz başlamamış hastalar içinden 114 hasta rastgele seçilerek 2 gruba ayrıldı. Rastgele seçilen 55 hastaya, 2 hafta süreyle haftada 2 kez transdermal estradiol 0.05 mg/gün takiben yine, 2 hafta süreyle haftada 2 kez günde 0.25 mg norethisteron asetat (NETA) ve 0.05 mg estradiol saliveren kombine transdermal tedavi sistemi (Estracombi TTS^R) uygulandı. Diğer 59 hastaya ise, 4 hafta boyunca haftada 2 kez transdermal estradiol 0.05 mg/gün (Estraderm TTS^R) ve son 2 hafta boyunca, günde 10 mg medroksiprogesteron asetat (MPA) (Farlutal^R) uygulandı. Transdermal tedavi sistemleri kalçalara yapıştırıldı ve haftada iki kez değiştirildi.

Tedavi başlangıcından önce, 3., 6. ve 12. aylarda dört haftalık tedavi siklusunun son haftasında açlık kan örnekleri alındı. Total kolesterol, trigliserit, VLDL, LDL, HDL ölçümleri enzimatik end point metot ve kolorimetrik metot (Randox Laboratories Ltd. Ardmore, UK) ile yapıldı; serumlar 4°C derecede depolandı. 7 gün içinde çalışıldı.

Her iki tedavi protokolünde başlangıç, 3.,6. ve 12. ay değerleri arasındaki farklar çıkarıldı ve skorlar başlangıç değerinden sapma olarak belirlendi.

İstatistik analizinde gruplara ait parametrik olmayan verilerin karşılaştırılmasında, χ^2 testi, parametrik verilerin karşılaştırılmasında Student-t testi kullanıldı. Tekrarlayan ölçümler tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile değerlendirildi. Veriler SPSS for Windows 10.0 istatistik paket programı ile analiz edildi. $p>0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Dokuz hasta alerji problemi nedeniyle, 15 hasta yan etkiler nedeniyle tedaviyi bıraktı. Transdermal progestin grubunda (Grup I) 43 hasta, Oral progestin grubunda (Grup II) 47 hasta olmak üzere toplam 90

hasta çalışmayı tamamladı. Her iki gruptaki bazal demografik veriler Tablo-I'de gösterilmiştir.

TABLO - I
Her İki Grupta Bazal Demografik Veriler

	Toplam (n=90)	Grup I (n=43)	Grup II (n= 47)
Yaş (Yıl)	52.2±4.5 (40-62)	52.3±4.8 (40-62)	52.1±4.3 (40-60)
Menopoz Süresi(Yıl)	3.3±3.8 (0.5-17)	3.6±3.9 (0.5-17)	3.1±4 (0.5-15)

Her iki grup arasında demografik veriler açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Kontrol edilen tüm lipit parametreleri için başlangıç değerleri ve 12 siklus sonundaki yüzde değişiklikler Tablo-II'de gösterilmiştir.

TABLO - II
Her İki Grupta Lipid Parametreleri Açısından Başlangıç Değerleri İle 12 Siklus Sonundaki Değerler Arası % Değişim

Lipid Parametreleri	Grup I		Grup II		P
	Başlangıç Değerleri	% Değişiklik	Başlangıç Değerleri	% Değişiklik	
HDL (mg/dl)	53.02	- 5.21	56.05	- 5.54	0.215
LDL (mg/dl)	130.54	- 2.99	125.41	- 2.63	0.437
VLDL (mg/dl)	27.17	- 2.23	25.93	- 1.99	0.241
Total Kolesterol (mg/dl)	219.35	- 5.93	221.07	- 4.99	0.180
Trigliserit (mg/dl)	104.81	- 2.97	108.46	- 1.85	0.182

Her iki grupta, lipid profilleri açısından tedavi öncesinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo-II).

Transdermal progestin grubunda (Grup I) 12 siklus sonunda HDL'de %5.21 düşüş, oral progestin grubunda (Grup II) HDL'de %5.54 düşüş saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.215$).

Oral progestin grubunda (Grup II) 3. ayda HDL için %7.15 düşüş transdermal progestin grubunda (Grup I) ise %3.48 düşüş görüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.681$). Tedavi grupları arasında, 12 siklus sonunda anlamlı farklılık gözlenmedi.

TARTIŞMA

Natural menopozda trigliseritler ve LDL kolesterolde artış ve HDL kolesterolde, düşüş şeklinde kardiyovasküler hastalık riskini artırıcı olumsuz plazma lipoprotein değişiklikleri olduğu bilinmektedir (12,13).

Oral östrojen tedavisi ile LDL kolesterolde düşüş, HDL kolesterolde ve plazma trigliseritlerinde artış gözlemlendiği bilinmektedir (4,5,6,7). Oral tedavi bu

değişiklikler sonucu, bir dereceye kadar kardiyovasküler hastalık riskini azaltabilmektedir.

Transdermal tedavi hepatik ilk geçiş etkisini minimize ettiği için lipid risk belirleyicileri ve kardiyovasküler hastalık üzerine etkisinin daha az olması beklenir (14).

Transdermal tedavide, oral tedavinin LDL kolesterolü düşürücü potansiyel koruyucu etkisi devam ederken, hâlâ progesterona bağlı HDL düşüşü de devam etmektedir (15,16,17,18). Fakat trigliserit yüksekliliği, kadınlarda önemli bir risk faktörü olduğundan transdermal tedavinin trigliseritleri düşürücü etkisi önemlidir.

HDL kolesteroldeki azalmanın nedeni, transdermal yolla verilen östrojenin karaciğerde metabolizmasının azalmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda, LDL, VLDL kolesterol düzeylerindeki düşüş ve HDL seviyelerindeki artış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Christiansen'in(19) çalışmasında, 2 yıllık kombine transdermal tedaviden sonra LDL ve HDL'de anlamlı olarak düşüş olduğu gösterilmiştir.

Wolfe(20) ve Pickar(9), progestin kullanımı olmaksızın transdermal östrojen tedavisinde, hafif HDL kolesterol artışı dışında lipid profilinde değişiklik olmadığını bildirmiştir. Fakat karşılanmamış östrojen endometrial kanser riskini artırdığından uterusu intakt olan kadınlarda tedaviye progestin eklenmesi önemlidir (21).

SONUÇ

Transdermal östrojen kullanımında, progestinin oral veya transdermal kombinasyonunun lipid profili üzerine etkilerinin benzer olduğu görülmektedir.

Christiansen ve arkadaşlarının(19), oral estradiol ve NETA ile yaptığı çalışmada tedavinin 5. yılından sonra HDL kolesterolün tedavi öncesi değerlerde sabit kaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle, transdermal tedavi sistemleri ve progestin kombinasyonlarının değerlendirilmesinde de daha uzun vadeli sonuçlara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, Kotchen T, Curb JD, Black H, Rossouw JE, Aragaki A, Safford M, Stein E, Laowattana S, Mysiw WJ; WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA*. 2003 May 8; 289(20):2673-84.
2. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003 Jan 7;138(1):1-9.
3. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, Grady D, Haan CK, Hayes SN, Judelson DR, Keenan NL, McBride P, Oparil S, Ouyang P, Oz MC, Mendelsohn ME, Pasternak RC, Pinn VW, Robertson RM, Schenck-Gustafsson K, Sila CA, Smith SC Jr, Sopko G, Taylor AL, Walsh BW, Wenger NK, Williams CL Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women. *Circulation*. 2004 Feb 4
4. 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 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 Jul 17;288(3):321-33
5. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003 Aug 7;349(6):523-34.
6. Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril*. 2001 Jul; 76(1):13-24.
7. Luciano AA, Miller BE, Schoenenfeld MJ, Schaser RJ; Ogen/Provera Study Group. Effects of estrone sulfate alone or with medroxyprogesterone acetate on serum lipoprotein levels in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2001 Jan; 97(1):101-8.
8. Legault C, Stefanick ML, Miller VT, Marcovina SM, Schrott HG. Effect of hormone replacement therapy on the validity of the Friedewald equation in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen/progestins interventions (PEPI) trial. *J Clin Epidemiol*. 1999 Dec; 52(12):1187-95.

9. Pickar JH, Wild RA, Walsh B, Hirvonen E, Lobo RA. Effects of different hormone replacement regimens on postmenopausal women with abnormal lipid levels. *Menopause Study Group. Climacteric*. 1998 Mar; 1(1):26-32.
10. Pickar JH, Yeh IT, Wheeler JE, Cunnane MF, Speroff L. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate: two-year substudy results. *Fertil Steril*. 2003 Nov; 80(5):1234-40.
11. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation*. 1999 Aug 17; 100(7):717-22.
12. Simon JA, Hunninghake DB, Agarwal SK, Lin F, Cauley JA, Ireland CC, Pickar JH. Effect of estrogen plus progestin on risk for biliary tract surgery in postmenopausal women with coronary artery disease. *The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Ann Intern Med*. 2001 Oct 2; 135(7):493-501.
13. Binder EF, Williams DB, Schechtman KB, Jeffe DB, Kohrt WM. Effects of hormone replacement therapy on serum lipids in elderly women: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001 May 1; 134(9 Pt 1):754-60.
14. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, Vittinghoff E, Hulley S. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. *The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Ann Intern Med*. 2000 May 2; 132(9): 689-96.
15. Riis BJ, Lehmann HJ, Christiansen C. Norethisterone acetate in combination with estrogen: effects on the skeleton and other organs. A review. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Oct; 187(4):1101-16. Review.
16. Loh FH, Chen LH, Yu SL, Jorgensen LN. The efficacy of two dosages of a continuous combined hormone replacement regimen. *Maturitas*. 2002; 41: 123-131.
17. Kim CJ, Min YK, Ryu WS, Kwak JW, Ryoo UH. Effect of hormone replacement therapy on lipoprotein(a) and lipid levels in postmenopausal women. Influence of various progestogens and duration of therapy. *Arch Intern Med*. 1996 Aug 12-26; 156(15):1693-700.
18. Alwers R, Urdinola J, Onatra W, Sanchez F, Posso H. Changes in normal lipid profile of menopausal women with combined hormone replacement therapy. *Comparative clinical trial of two hormonal combinations (conjugated estrogens/medroxyprogesterone acetate versus estradiol valerate/cyproterone acetate)*. *Maturitas*. 1999 May 31; 32(1):41-50.
19. Christiansen C, Riis BJ. Hormone replacement therapy-with or without added progestin and which progestin? *Epidemiology* 1999 Sep; 10(5):471-3.
20. Wolfe BM, Koval JJ, Nisker JA. The effects of different doses of medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women. *The Menopause Study Group. Obstet Gynecol*. 1994 Dec; 84(6):987-95.
21. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, Liu J, McNeely SG, Lopez AM; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003 Oct 1; 290(13): 1739-48.