View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by shahrekord university of medical scinces

مجله دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد/ دوره ۱۹، شماره ۱/ فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۶/ ۶۱-۵۲

مقاله پژوهشی

اثرات کاهش کوتاه مدت و طولانی مدت استروژن بر گلوکز و فراسنجه‌های چربی در موش‌های صحرایی اواریکتومی شده

پدرام ربیعی، عبدالرسول نامجو*

گروه پاتولوژی دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، شهرکرد، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۵/۱/۳۰ تاریخ پذیرش: ۹۵/۵/۲۶

چکیده:

زمینه و هدف: **اواریکتومی یک مدل تجربی استاندارد منوپوز در جوندگان، جهت بررسی یائسگی در خانم ها است. هدف از این مطالعه ارزیابی اثرات کاهش حاد و مزمن استروژن روی فراسنجه های چربی و گلوکز سرم در موش های صحرایی اواریکتومی شده بود.**

روش بررسی: **این مطالعه تجربی بر روی ۲۴ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار در سه گروه هشت تایی انجام شد. گروه اول: گروه شاهد جراحی، گروه دوم: موش های صحرایی اواریکتومی شده (به مدت ۵ هفته)، گروه سوم: موش های صحرایی اواریکتومی شده (به مدت ۵۵ هفته). در پایان مطالعه نمونه خون موش های صحرایی هر گروه از بطن راست اخذ و فراسنجه های چربی همچون: کلسترول تام، تری گلیسیرید، کلسترول لیپوپروتئین های با چگالی بالا، کلسترول لیپوپروتئین های با چگالی پایین و گلوکز ناشتای خون به روش آنزیمی اندازه گیری شد. لیپوپروتئین های با دانسیته بسیار پایین و شاخص آتروژنیک بر اساس روش های محاسباتی تعیین شد.**

یافته ها: **نتایج مطالعه حاضر نشان داد که کاهش کوتاه مدت استروژن بعد از اواریکتومی موجب افزایش گلوکز خون، تری گلیسیرید، لیپوپروتئین های با دانسیته بالا، لیپوپروتئین با دانسیته پایین، نسبت تری گلیسیرید به لیپوپروتئین با دانسیته بالا و شاخص آتروژنیک در مقایسه با گروه موش های صحرایی با کاهش طولانی مدت استروژن می شود ($P<0/05$).**

نتیجه گیری: **این نتایج پیشنهاد می کند، کاهش طولانی مدت استروژن موجب بهبود سطوح گلوکز و پروفایل های چربی در مقایسه با موش های صحرایی با کاهش کوتاه مدت استروژن می شود.**

واژه های کلیدی: **اواریکتومی، منوپوز، گلوکز خون، فراسنجه های چربی.**

مقدمه:

تخمدان در خانم‌ها پیش از یائسگی و در سایر گونه‌ها منبع اولیه استروژن یا ۱۷ بتا استرادیول است. استروژن مهم‌ترین تنظیم کننده فرایندهای متابولیک، همچون: متابولیسم گلوکز، وزن بدن و توزیع بافت چربی، جذب چربی و مصرف انرژی در خانم ها و آقایان می‌باشد (۱). یائسگی در سنین ۴۵ تا ۵۴ سالگی، به دنبال کاهش فعالیت تخمدان اتفاق می‌افتد و با کاهش سطوح غلظت استروژن و پروژسترون جریان خون مشخص می شود (۲،۳). مطالعات اخیر، ارتباط بین استرس اکسیداتیو و کاهش فعالیت هورمون‌های تخمدانی را مشخص کرده است (۳-۵). در دوران یائسگی، استرس اکسیداتیو از طریق مکانیسم‌های مختلف موجب اثرات منفی در بافت‌های مختلف و مشکلات جدی در سلامت افراد می‌شود و احتمال بروز برخی از بیماری‌های متابولیک و خطر ابتلاء به بیماری‌های عروق کرونر قلب، دیابت، تحلیل عضلات اسکلتی، کاهش تراکم استخوانی، تغییر در ترکیبات بدن و فراسنجه های چربی را افزایش می‌دهد (۱۲-۴).

*نویسنده مسئول: شهرکرد- دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد- گروه پاتولوژی دامپزشکی- تلفن: ۰۳۸-۳۳۳۶۱۰۰۳، E-mail: ar.namjo72@gmail.com

تخمین زده شده که در طول یائسگی و کمتر از ده سال بعد از یائسگی ۱٪ تا ۲٪ از توده استخوانی در هر سال از بین می رود (۱۳). مکمل‌های هورمون استروژن اگرچه جهت جلوگیری از پوکی استخوان و سیستم قلبی عروقی مفید هستند، اما در مراحل اولیه مضر بوده و موجب سرطان سینه و رحم می‌شوند (۱۴).

مدل موش صحرایی اواریکتومی شده به عنوان انتخاب مدل مطلوب با ویژگی بالینی کمبود استروژن یا القاء یائسگی است (۱). مدل تجربی یائسگی به طور وسیع جهت اهداف تحقیقاتی استفاده می‌شود، از معمول ترین روش‌های القاء علائم شبه منوپوز در مدل های تجربی اواریکتومی یا حذف تخمدان است، که با توقف چشمگیر در ترشح هورمون استروژن همراه است (۱۵،۱). تحقیقات مختلف نشان داده، موش‌های صحرایی اواریکتومی شده، در معرض خطر علائم پوکی استخوان، هیپرتروفی قلب، اختلالات قلبی و عروقی، آتروفی رحم، افزایش دمای پوست دم، کاهش غلظت پلاسمائی ویتامین های A، C، E و عدم تعادل بین رادیکال های آزاد و دفاع آنتی اکسیدانی در بافت های مختلف هستند (۱۹،۱-۱۶).

تحقیقات Sarkaki و همکاران نشان داد، ۶ هفته بعد از اواریکتومی کردن موش‌های صحرایی، سطح پلاسمایی استروژن به طور معنی داری کاهش می‌یابد (۱۲). در مطالعات Behr و همکاران، اثرات اواریکتومی دو طرفه تخمدان بر پارامترهای بیوشیمیایی و استرس اکسیداتیو در موش صحرایی نشان از تغییرات قابل توجه در فراسنجه‌های چربی و افزایش استرس اکسیداتیو، افزایش وزن بدن و آتروفی بافت رحم داشت (۱). بررسی‌های Yamada و همکاران نشان داد که کاهش کوتاه مدت و طولانی مدت محرومیت از استروژن در موش‌های صحرایی اواریکتومی شده باعث اختلال قابل توجه در یادگیری فضایی و حافظه در ماز آبی می‌شود (۲۰). مطالعات Aydin و همکاران نشان داد، کاهش استروژن بعد از اواریکتومی در موش‌های صحرایی نه تنها موجب مرگ برنامه ریزی شده در استخوان می‌شود، بلکه باعث افزایش مرگ برنامه ریزی شده در عضلات، تاندون و مینسک می‌شود (۲۱). با توجه به افزایش تعداد جمعیت سالمند در کشور که تقریباً نیمی از این جمعیت را خانم ها تشکیل می‌دهد و تحقیقات ناچیزی بر روی اثرات مقایسه ای کمبود کوتاه مدت و طولانی مدت استروژن بر قند خون و فراسنجه های چربی صورت گرفته است، از این رو مطالعه مداخله ای حاضر با هدف مقایسه اثرات کاهش حاد و مزمن استروژن بر گلوکز و فراسنجه‌های چربی در موش‌های صحرایی اواریکتومی شده به عنوان مدل منوپوز انسانی انجام شد.

روش بررسی:

این مطالعه تجربی– مداخله ای بر روی ۲۴ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار انجام شد. موش‌های صحرایی ماده با میانگین وزنی ۲۰۰ تا ۲۲۰ گرم از انستیتو پاستور تهران تهیه و در مرکز تحقیقات آسیب شناسی بیمارستان دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، به صورت تصادفی در سه گروه هشت تایی در دمای ۲۰ درجه سانتی گراد، رطوبت ۶۰٪ و چرخه‌ی روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته با دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد، در قفس‌های پلی کربنات نگهداری شدند. تمام روش‌های کار آزمایشگاهی به کار رفته در این تحقیق توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد تأیید و تمام اصول اخلاقی در ارتباط با حیوانات آزمایش شونده در طول این مطالعه رعایت شد (۲۲).

گروه‌های مورد مطالعه در این مطالعه شامل: گروه اول: گروه شاهد جراحی که تنها بر سطح شکمی برش ایجاد (تخمدان دست نخورده باقی ماند) و بلافاصله پوست ناحیه با نخ سیلیک ۳ صفر بخیه شد. گروه دوم: گروه اوارکتومی تجربی کوتاه مدت (به مدت ۵ هفته) که پس از برش در سطح شکم و خارج کردن تخمدان ها، عضلات شکم با نخ قابل جذب ۳ صفر و پوست با نخ غیر قابل جذب ۲ صفر بخیه شد. گروه سوم: گروه اواریکتومی تجربی طولانی مدت (به

مدت ۵۵ هفته) که پس از برش در سطح شکم و خارج کردن تخمدان‌ها، عضلات شکم با نخ قابل جذب ۳ صفر و پوست با نخ غیر قابل جذب ۲ صفر بخیه شد.

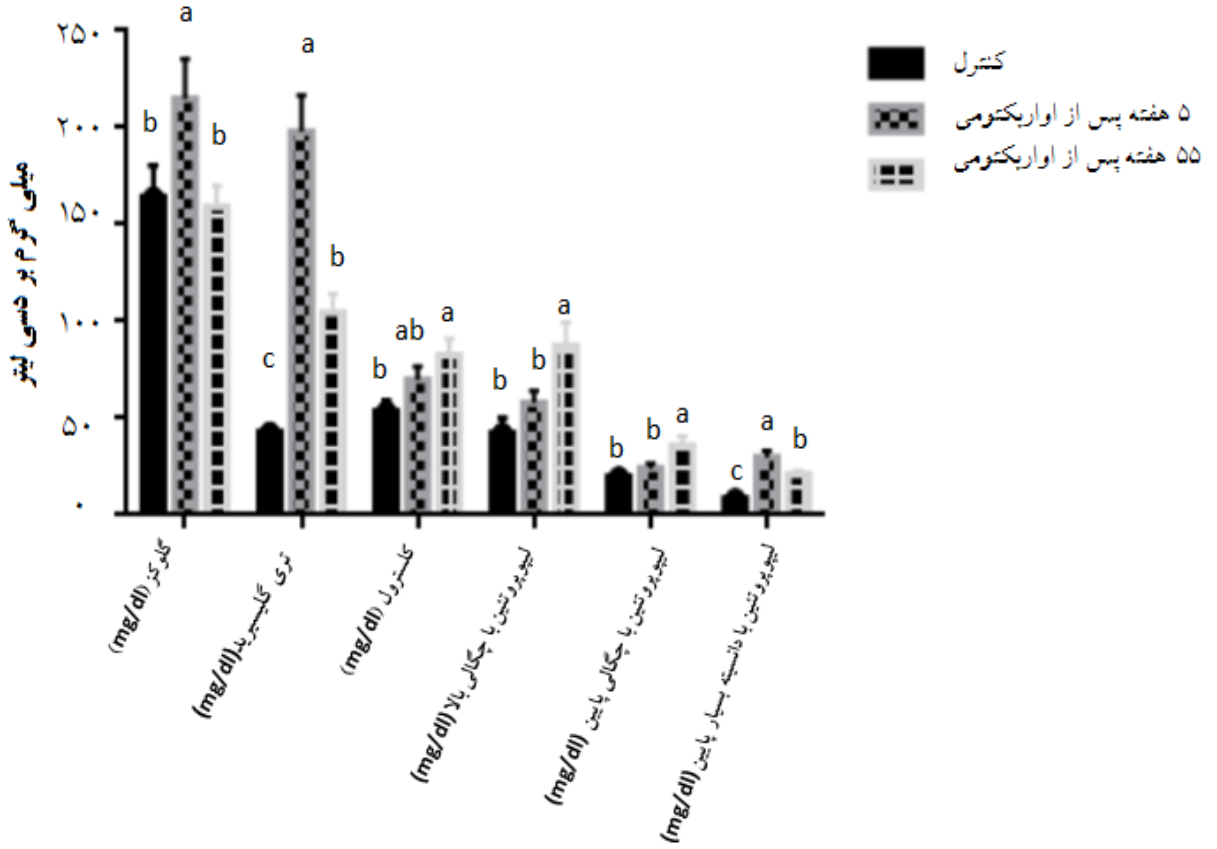
عمل جراحی به منظور برداشت تخمدان بر اساس روش Aydin و همکاران انجام شد (۲۱). گروه‌های اواریکتومی به صورت تصادفی در گروه‌های دوم و سوم قرار گرفتند. گروه‌های مورد مطالعه اواریکتومی به ترتیب به مدت ۵ و ۵۵ و گروه شاهد جراحی به مدت ۵۵ هفته نگهداری شدند. به منظور بررسی گلوکز و فراسنجه های چربی در هفته پنجم و پنجاه و پنجم پس از بی هوشی موش‌های صحرایی اواریکتومی شده و گروه شم جراحی با کلروفرم، از قلب خون گیری انجام و به منظور سنجش فعالیت لیپیدهای سرم و گلوکز خون بعد از خون گیری به وسیله سرنگ بدون ماده ضد انعقاد، به لوله های آزمایش پارافینه با حجم ۵ میلی لیتر اضافه شد و به منظور جداسازی سرم به وسیله دستگاه سانتریفیوژ به مدت ۱۰ دقیقه در ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. سرم به دست آمده از نمونه خون جدا و سپس به وسیله دستگاه اتوآنالیزور BT-3000 (شرکت بیوتکنیکا، کشور ایتالیا) و کیت های تشخیص آنزیمی ساخت شرکت پارس آزمون میزان قند خون و پ فراسنجه های چربی شامل: کلسترول، تری گلیسیرید، لیپوپروتئین های با چگالی بالا و لیپوپروتئین های با چگالی پایین مورد اندازه گیری قرار گرفتند. همچنین مقدار لیپوپروتئین های با دانسیته بسیار پایین با استفاده از فرمول Friedewald و شاخص آتروژنیک پلاسما و خطر قلبی به روش زیر تعیین گردیدند (۲۰،۲۱).

۵/ تری گلیسیرید= لیپوپروتئین های با دانسیته بسیار پایین [Log (TG/ HDL cholesterol)]= شاخص آتروژنیک [Total cholesterol]/ [HDL cholesterol]= نسبت خطر قلبی

اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS میانگین و خطای معیار محاسبه گردید. تجزیه و تحلیل داده ها با آزمون آنالیز واریانس یک طرفه انجام و در صورت وجود تفاوت معنی دار، اختلاف بین گروه های تحت مطالعه با استفاده از آزمون توکی به صورت دو به دو مورد مقایسه قرار گرفت. نمودارهای خطای معیار ± میانگین با استفاده از نرم افزار گراف پد پریسم نسخه ششم رسم شد.

یافته‌ها:

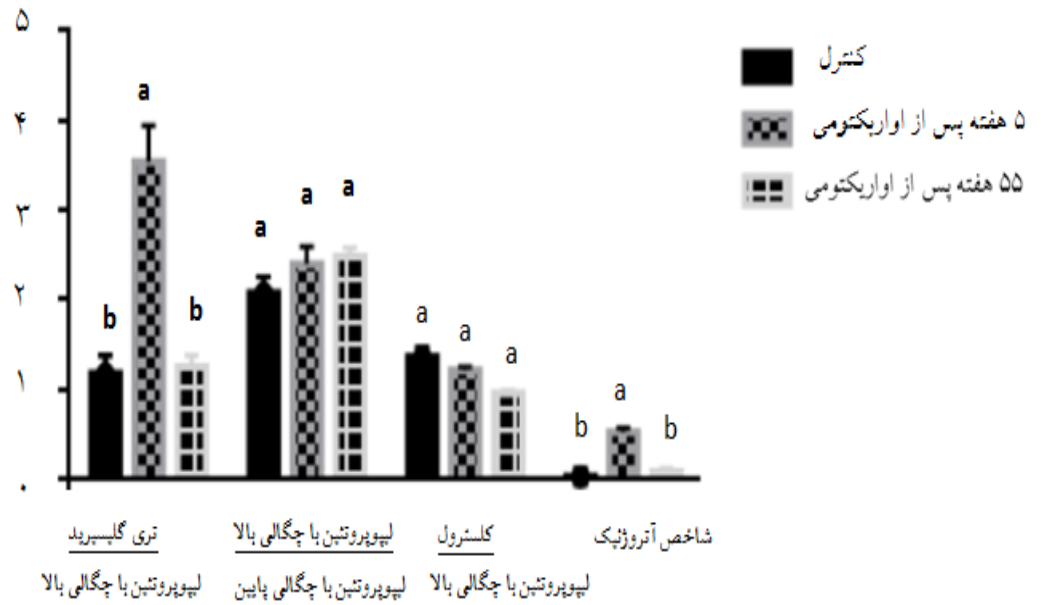
سنجش گلوکز خون در گروه ۵ هفته اواریکتومی شده به طور معنی داری بیش از گروه کنترل (P=۰/۰۴۶) و گروه ۵۵ هفته اواریکتومی شده بود (P=۰/۰۳۰). مقدار تری گلیسیرید سرم در گروه ۵ هفته اواریکتومی و ۵۵ هفته اواریکتومی شده به طور معنی داری بیش از گروه شاهد جراحی بود (P=۰/۰۰۰). همچنین مقدار تری گلیسیرید سرم در موش‌های صحرایی ۵ هفته اواریکتومی شده بیش از گروه موش‌های صحرایی ۵۵ هفته اواریکتومی شده بود (P=۰/۰۰۰). مقدار کلسترول سرم در موش های صحرایی ۵۵ هفته اواریکتومی شده به طور معنی داری بیش از گروه شاهد جراحی بود (P=۰/۰۱). مقدار لیپوپروتئین با دانسیته بالا در گروه موش‌های صحرایی ۵۵ هفته اواریکتومی شده نسبت به گروه کنترل جراحی افزایش معنی داری را نشان داد (P=۰/۰۰۴). همچنین مقدار لیپوپروتئین با دانسیته بالا در گروه موش‌های صحرایی ۵۵ هفته اواریکتومی شده نسبت به گروه موش های صحرایی ۵ هفته اواریکتومی شده افزایش معنی داری داشت (P=۰/۰۴۷). مقدار لیپوپروتئین با دانسیته پایین در موش های صحرایی ۵۵ هفته اواریکتومی شده نسبت به گروه شاهد جراحی افزایش معنی داری را نشان داد (P=۰/۰۰۷). مقدار لیپوپروتئین با دانسیته پایین در موش‌های صحرایی ۵۵ هفته اواریکتومی شده نسبت به گروه ۵ هفته اواریکتومی شده افزایش معنی دار را نشان داد (P=۰/۰۴۹). لیپوپروتئین های با دانسیته بسیار پایین در موش‌های صحرایی ۵ و ۵۵ هفته اواریکتومی شده به طور معنی داری بیش از گروه شاهد جراحی بود (P=۰/۰۰۱). همچنین مقدار لیپوپروتئین های با دانسیته بسیار پایین در موش های صحرایی ۵ هفته اواریکتومی شده بیشتر از موش های صحرایی ۵۵ هفته اواریکتومی شده بود (نمودار شماره ۱) (P=۰/۰۰۰).



نمودار شماره ۱: اثرات اواریکتومی کوتاه مدت و طولانی مدت بر گلوکز و پروفایل های لیپید سرم در گروه های تجربی

مقادیر به صورت انحراف معیار ± میانگین می‌باشد. تعداد نمونه‌های هر گروه ۸ سر موش صحرایی ماده است، حروف مشابه در ستون های هر پارامتر نشان دهنده عدم وجود اختلاف معنی داری بین گروه کنترل و گروه های اواریکتومی شده در سطح اطمینان ۹۵٪ می باشد (P<۰/۰۵).

نسبت تری گلیسرید به لیپوپروتئین های با دانسیته بالا در موش های صحرایی ۵ هفته اواریکتومی شده بیش از گروه شاهد جراحی و گروه موش‌های صحرایی ۵۵ هفته اواریکتومی شده بود (P=۰/۰۰۰). نسبت لیپوپروتئین های با دانسیته بالا به لیپوپروتئین های با دانسیته پایین در گروه موش‌های صحرایی ۵۵ هفته اواریکتومی شده به طور معنی داری بیش از گروه شاهد جراحی بود (P=۰/۰۹۷). نسبت کلسترول به لیپوپروتئین های با دانسیته بالا در موش های صحرایی ۵۵ هفته اواریکتومی شده کمتر از گروه شاهد جراحی (P=۰/۰۰۲) و موش های صحرایی ۵ هفته اواریکتومی شده بود (P=۰/۰۴۴). شاخص آتروژنیک در گروه موش‌های صحرایی ۵ هفته اواریکتومی شده بیش از گروه کنترل (P=۰/۰۰۰) و گروه موش‌های صحرایی ۵۵ هفته اواریکتومی شده بود (P=۰/۰۰۰) (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۲: اثرات اواریکتومی کوتاه مدت و طولانی مدت بر شاخص های آتروژنیک در گروه‌های تجربی

مقادیر به صورت انحراف معیار ± میانگین می‌باشد. تعداد نمونه‌های هر گروه ۸ سر موش صحرایی ماده است، حروف مشابه در ستون های هر پارامتر نشان دهنده عدم وجود اختلاف معنی داری بین گروه کنترل و گروه های اواریکتومی شده در سطح اطمینان ۹۵٪ می باشد (P<۰/۰۵).

بحث:

حیوانات اواریکتومی شده مدلی برای مطالعات اثرات کمبود هورمون‌های تخمدانی هستند (۲۱،۱). از مهم ترین نتایج مطالعه حاضر می توان به نقش استروژن در تنظیم و تعادل گلوکز سرم خون اشاره نمود. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تنها کاهش کوتاه مدت استروژن در موش‌های صحرایی اواریکتومی شده موجب افزایش قند خون می‌شود، مطالعات نشان داده مصرف بیش از حد کالری یک عامل اصلی است که موجب مقاومت در برابر انسولین و دیابت می‌شود (۲۳). افزایش سطح انسولین ناشتا، ۵ هفته پس از اواریکتومی نمودن موش‌های صحرایی که نشان دهنده مقاومت کل بدن به انسولین می‌باشد (۲۴). در این مطالعه افزایش قند خون در موش‌های صحرایی اواریکتومی شده با کاهش طولانی مدت استروژن مشاهده نشد و کاهش طولانی مدت استروژن در موش های صحرایی اواریکتومی شده میزان گلوکز خون را نسبت به موش‌های صحرایی با کاهش کوتاه مدت استروژن بهبود بخشیده. کاهش هورمون‌های تخمدان به طور موقت با تغییر در فعالیت انسولین در سطح بافت در ارتباط است (۲۵). استرادیول نه تنها ترشح انسولین از سلول های بتا را افزایش می دهد بلکه حساسیت ارگان های هدف به انسولین را افزایش می‌دهد (۲۶). نوسانات سطح استروژن کمتر از دامنه فیزیولوژیک به عنوان نتیجه یائسگی ممکن است مقاومت به انسولین و دیابت نوع دوم را تشویق کند (۲۷). در مطالعه حاضر، افزایش وزن بدن، افزایش تجمع چربی در محوطه شکمی موش‌های اواریکتومی شده با کاهش کوتاه مدت و طولانی مدت استروژن در مقایسه با گروه شاهد جراحی مشاهده شد که با سندرم متابولیک مشارکت دارند (۲۴).

ثابت شده که کاهش استروژن موجب تحریک تجمع چربی احشائی، کاهش مصرف لیپید، مقاومت به انسولین و افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی

می‌شود (۲۸-۳۰). مطالعات نشان داده، استروژن نه تنها در تنظیم وزن بدن شرکت می کند بلکه حساسیت به انسولین را تعدیل می کند (۲۵). افزایش فراسنجه های چربی پلاسما در آغاز مرحله یائسگی به عنوان یک فاکتور خطر برای بیماری‌های قلبی عروقی محسوب می‌شود (۳۱). مطالعات Tawfik و همکاران بر روی موش‌های صحرایی اواریکتومی شده نشان داد، بعد از حذف تخمدان اختلال در هموستاز گلوکز با اختلالات جدی در فراسنجه های چربی همراه است (۳۲). در مطالعه حاضر کاهش کوتاه مدت استروژن در موش های‌صحرایی اواریکتومی شده باعث افزایش غلظت تری گلیسیرید، افزایش نسبت تری گلیسرید به لیپوپروتئین‌های با دانسیته بالا، افزایش لیپوپروتئین‌های با دانسیته بسیار پایین و شاخص آتروژنیک پلاسما نسبت به گروه شاهد جراحی و اواریکتومی شده با کاهش طولانی مدت استروژن شد. این نتایج نقش مثبت استروژن را در جلوگیری از افزایش فراسنجه های چربی در موش‌های صحرایی یا کاهش کوتاه مدت استروژن را تأیید نمود. مطالعات نشان داده در ابتدای منوپوز با کاهش تولید استروژن و کاهش مصرف لیپید، خطر پیشرفت بیماری‌های قلبی عروقی و مقاومت به انسولین افزایش می‌یابد (۳۳)، همچنین افزایش جریان اسیدهای چرب غیر استریفیه با اثر بر سیگنال انسولین، موجب کاهش جذب گلوکز در عضلات و افزایش سنتز تری گلیسیرید می‌شود (۳۲). افزایش سطح لیپوپروتئین های با دانسیته بالا در گروه موش‌های صحرایی اواریکتومی شده با کاهش طولانی مدت استروژن در مقایسه با موش‌های صحرایی اواریکتومی شده با کاهش کوتاه مدت استروژن و موش‌های صحرایی گروه شاهد جراحی وجود داشت.

استروژن به دلیل حضور یک گروه فنلی در ساختار استروئیدی دارای خاصیت آنتی اکسیدانی است و به نظر می‌رسد محرومیت کوتاه مدت از استروژن موجب افزایش آسیب اکسیداتیو سلولی در بافت می‌شود (۲۵). مطالعات نشان داده که افزایش غلظت کلسترول تام و غلظت کلسترول لیپوپروتئین‌های با چگالی پایین احتمال وقوع بیماری کرونر قلب را افزایش می‌دهد و افزایش غلظت کلسترول لیپوپروتئین های با دانسیته بالا نقش حفاظتی در بیماری کرونر قلب دارد (۳۴). در این مطالعه وضعیت برخی از فراسنجه‌های چربی همچون تری گلیسیرید، لیپوپروتئین با دانسیته بالا، لیپوپروتئین با دانسیته بسیار پایین، شاخص آتروژنیک پلاسما در موش‌های صحرایی اواریکتومی شده با کاهش طولانی مدت استروژن در مقایسه با موش‌های صحرایی اواریکتومی شده با کاهش کوتاه مدت استروژن بهبود یافته بود. اگرچه لیپوپروتئین‌های با دانسیته بالا در خروج کلسترول اضافی داخل سلولی نقش دارند، اما خاصیت آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و ویژگی‌های ضد انعقادی آن به طور کامل شناخته نشده است (۳۴). یافته های Lui و همکاران نشان داد که درمان‌های جایگزین استروژن موجب کاهش سندرم متابولیک می‌شود، اما نمی‌تواند سطح لیپیدهای سرم، در موش‌های صحرایی اواریکتومی شده را تعدیل نماید (۲۴). استروژن به عنوان یک تنظیم کننده متابولیسم چربی محسوب می‌شود و در حیوانات اواریکتومی شده موجب کاهش تجزیه چربی‌ها و عوارض قلبی عروقی می شود (۳۵-۳۷).

نتیجه گیری:

مطالعه حاضر نشان داد کمبود کوتاه مدت استروژن باعث افزایش بسیار معنی دار شاخص آتروژنیک و لیپوپروتئین های با دانسیته بسیار پایین در مقایسه با سایر گروه ها می شود. شاخص آتروژنیک از عوامل پیش بینی کننده وضعیت بیماری های قلبی است و با افزایش این شاخص عوارض قلبی عروقی پیشرفت می کند.

تشکر و قدردانی:

این مقاله مستخرج از پایان نامه آقای دکتر پدرام ربیعی دانش آموخته دکترای دامپزشکی از دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد با کد ۱۳۳۱۰۵۰۱۸۴۲۰۲۶ می باشد. بدینوسیله نویسندگان تشکر و قدردانی خود را از ریاست محترم مرکز تحقیقات بیوشیمی بالینی دانشگاه

علوم پزشکی شهرکرد آقای دکتر اسفندیار حیدریان و آقای اسماعیل اکبریان وسرکار خانم زهرا نورمحمدیان کارشناسان مرکز تحقیقات بیوشیمی بالینی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد اعلام می دارند.

منابع:

1. Behr GA, Schnorr CE, Moreira JCF. Increased blood oxidative stress in experimental menopause rat model: The effects of vitamin A low-dose supplementation upon antioxidant status in bilateral ovariectomized rats. Fundam Clin Pharmacol. 2012; 26(2): 235-249.
2. Kaplan JR, Manuck SB. Ovarian dysfunction and the premenopausal origins of coronary heart disease. Menopause. 2008; 15(4 Pt 1): 768-776.
3. Albayrak A, Uyanik MH, Odabasoglu F, Halici Z, Uyanik A, Bayir Y, et al. The effects of diabetes and/or polymicrobial sepsis on the status of antioxidant enzymes and pro-inflammatory cytokines on heart, liver, and lung of ovariectomized rats. J Surg Res. 2011;169(1):67-75.
4. Kaya H, Sezik M, Ozkaya O, Dittrich R, Siebzehnrubl E, WildtL. Lipid peroxidation at various estradiol concentrations in human circulation during ovarian stimulation with exogenous gonadotropins. Horm Metab Res. 2004; 36(10):693-5.
5. Prediger ME, Siqueira IR, Gamaro GD, Silva MS, Netto CA, Dalmaz C. Protectiveeffect of pregnanolone against lipoperoxidation and free radical sgeneration induced in hypothalamus of ovariectomized rats submitted to CO_2 exposure. Pharmacol Biochem Behav. 2004;78(2):191-7.
6. Unal D, Aksak S, Halici Z, Sengul O, Polat B, Unal B, Halici M. Effects of diabetes mellitus on the rat liver during the postmenopausal period .J Mol Histol. 2011; 42(3):273-87.
7. Kumawat M, Sharma TK, Singh N, Ghalaut VS, Vardey SK, Sinha M, et al. Study of changes in antioxidant enzymes status in diabetic post menopausal group of women suffering from cardiovascular complications. Clin Lab. 2012; 58 (3-4):203-7.
8. Turgut O, Ay AA, Turgut H, Ay A, Kafkas S, Dost T. Effects of melatonin and dexpanthenol on antioxidant parameters when combined with estrogen treatment in ovariectomized rats. Age (Dordr). 2013; 35(6): 2229-35.
9. Mainini G, Rotondi M, Di Nola K, Pezzella MT, Iervolino SA, Seguino E, et al. Oral supplementation with antioxidant agents containing alpha lipoic acid: Effects on postmenopausal bone mass. Clin Exp Obstet Gynecol. 2012; 39(4):489-93.
10. Mendelsohn ME. Protective effects of estrogen on the cardiovascular system. Am J Cardiol. 2002; 89(12A): 12E-17E.
11. Meirelles RM. Menopause and metabolic syndrome. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014; 58(2): 91-6.
12. Sarkaki A, Amani R, Badavi M, Safahani M, Aligholi H. Effect of ovariectomy on reference memory version of Morris water maze in young adult rats. Iran Biomed J. 2008; 12 (2): 123-128.
13. Borrelli F, Ernst E. Alternative and complementary therapies for the menopause. Maturitas. 2010; 66(4): 333-43.
14. Sunita P, Pattanayak SP. Phytoestrogens in postmenopausal indications: A theoretical perspective. Pharmacogn Rev. 2011; 5(9): 41–47.
15. Acosta JI, Mayer L, Talboom JS, Tsang CW, Smith CJ, Enders CK, et al. Transitional versus surgical menopause in a rodent model: Etiology of ovarian hormone loss impacts memory and the acetylcholine system. Endocrinology. 2009; 150(9): 4248-59.
16. Muthusami S, Ramachandran I, Muthusamy B, Vasudevan G, Prabhu V, Subramaniam V, et al. Ovariectomy induces oxidative stress and impairs bone antioxidant system in adult rats. Clin Chim Acta. 2005; 360(1-2): 81-6.

17. Lee SD, Kuo WW, Ho YJ, Lin AC, Tsai CH, Wang HF, et al. Cardiac Fas-dependent and mitochondria-dependent apoptosis in ovariectomized rats. Maturitas. 2008; 61(3): 268-77.
18. Goss PE, Qi S, Hu H, Cheung AM. The effects of atamestane and toremifene alone and in combination compared with letrozole on bone, serum lipids and the uterus in an ovariectomized rat model. Breast Cancer Res Treat. 2007; 103(3): 293-302.
19. Lee YM, Cheng PY, Hong SF, Chen SY, Lam KK, Sheu JR, et al. Oxidative stress induces vascular hemeoxygenase-1 expression in ovariectomized rats. Free Radic Biol Med. 2005; 39(1): 108-17.
20. Yamada K, Tanaka T, Zou LB, Senzaki K,Yano K, Osada T, et al. Long-term deprivation of oestrogens by ovariectomy potentiates beta amyloid-induced working memory deficits in rats. Brit J Pharmaco. 1999; 128 (2): 419-427.
21. Aydin A, Kenar H, Atmaca H, Alici T, Gacar G, Muezzinoğlu uS, Karaoz E. The short- and long- term effects of estrogen deficiency on apoptosis in musculoskeletal tissues: An experimental animal model study. Arch Iran Med. 2013; 16(5): 271-6.
22. Bahalo H. Namjoo AR, Heidarian E, Rahimi E. Protective effect of mummy on gentamicin induced nephrotoxicity in rats. J Mazandran Univ Med Sci.2016;26 (135): 107-118.
23. Liang Y, Chen X, Osborne M, DeCarlo SO, Jetton TL, Demarest K. Topiramate ameliorates hyperglycaemia and improves glucose-stimulated insulin release in ZDF rats and db/db mice. Diabetes Obes Metab. 2005; 7(4): 360-9.
24. Lui M, Xu X, Rang W, Li Y, Song H. Influence of ovariectomy and 17beta-estradiol treatment on insulin sensitivity, lipid metabolism and post-ischemic cardiac function. Int J Cardiol. 2004; 97((3): 485-93.
25. Saglam K, Polat Z, Yilmaz MI. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on insulin resistance. Endocrime. 2002; 18(3): 211-4.
26. Borissova AM, Tankova T, Kamenova P, Dakovska L, Kovacheva R, Kirilov G, et al. Effect of hormone replacement therapy on insulin secretion and insulin sensitivity in postmenopausal diabetic women. Gynecol Endocrinol. 2002; 16(1): 67-74.
27. Yoshihara R, Utsunomiya K, Gojo A, Ishizawa S, Kanazawa Y, Matoba K, et al. Association of polymorphism of estrogen receptor-alpha gene with circulating levels of adiponectin in postmenopausal women with type 2 diabetes. J Atheroscler Thromb. 2009; 16(3): 250-255.
28. Sites CK, L'Hommedieu GD, Toth MJ, Brochu M, Cooper BC, Fairhurst PA. The effect of hormone replacement therapy on body composition, body fat distribution, and insulin sensitivity in menopausal women: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(5): 2701-7.
29. Turgeon JL, Carr MC, Maki PM, Mendelsohn ME, Wise PM. Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: Insights from basicscience and clinical studies. Endocr Rev. 2006; 27(6): 575-605.
30. Piche ME, Weisnagel SJ, Corneau L, Nadeau A, Bergeron J. Insulin resistance to the cardiovascular risk profile of postmenopausal women. Diabetes. 2005; 54(3): 770–7.
31. Lee BH, Lee HH, Kim JH, Cho BR, Choi YS. Effects of a soluble fraction of soybean on lipid profiles in ovariectomized rats fed a cholesterolemic diet. J Med Food. 2007; 10(3): 521-5.
32. Tawfik SH, Mahmoud BF, Saad MI, Shehata M, Kamel MA, Helmy MH. Similar and additive effects of ovariectomy and diabetes on insulin resistance and lipid metabolism. Biochem Res Int. 2015; 2015: 567945.
33. Wohlers LM, Spangenburg EE. 17beta-estradiol supplementation attenuates ovariectomy-induced increases in ATGL signaling and reduced perilipin expression in visceral adipose tissue. J Cell Biochem. 2010; 110(2): 420-7.

34. Rifai N, Warnick R. Remaley AT. Lipids, Lipoproteins, Apolipoproteins, and other cardiovascular risk factors. Burtis CA, Ashwood R, Brun DE, Sawyer BG. In: Tietz fundamentals of clinical chemistry. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2007: 402-431.
35. Babaei P, Mehdizadeh R, Moein M, Damirchi AA. Effects of ovariectomy and estrogen replacement therapy on visceral adipose tissue and serum adiponectin levels in rats. Menopause Int. 2010; 16(3): 100-104.
36. Frohlich J, Dobiasova M. Fractional Esterification Rate of Cholesterol and Ratio of Triglycerides to HDLCholesterol Are Powerful Predictors of Positive Findings on Coronary Angiography. Clin Chem. 2003; 49(11): 1873-80.
37. Dobiasova M. Atherogenic Index of Plasma [Log Triglyceride/HDL-Cholesterol)]: Theoretical and Practical Implications. Clin Chem. 2004; 50(7): 1113-5.

Journal of Shahrekord University of Medical Sciences
(J Shahrekord Univ Med Sci) 2017; 19(1): 52-61.

Original article

The effects of acute and chronic estrogen deficiency on glucose and lipid profile in ovariectomized rats

Rabie P, Namjoo AR*
Pathology Dept., Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, I.R. Iran.
Received: 18/Apr/2016 Accepted: 16/Aug/2016

Background and aims: Ovariectomy is a standard experimental model of menopause in rodent to investigate postmenopausal women. The aim of this study was to evaluate effects acute and chronic estrogen deficiency on lipid profile and glucose serum in ovariectomized (OVX) rats.
Methods: In this experimental study, Twenty-four adult female Wistar rats were divided into three groups of eight rats. The first group: sham-control, Second group: ovariectomized rats (for five weeks), Third group: Ovariectomized rats (for 55 weeks). Blood samples were taken from the right cardiac ventricle in each group at the end of the study. Fasting blood glucose and Lipid profile biomarkers such as total cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol and LDL cholesterol were determined using enzymatic procedure. VLDL and Atheroginc index were calculated according to computational procedures.
Results: The results indicated that short time ovariectomy causes increase glucose, triglyceride, high density lipoprotein, low density lipoprotein, TG/ HDL ratio and Atherogenic index compared to the long term ovariectomized rats.
Conclusion: These results suggested that long term estrogen deficiency after ovariectomy causes improving lipid profile and blood glucose levels compared to the short time estrogen deficiency during ovariectomized rats.

***Keywords*: Ovariectomy, Menopause, Blood Glucose, Lipid Profile.**

Cite this article as: Rabie P, Namjoo AR. The effects of acute and chronic estrogen deficiency on glucose and lipid profile in ovariectomized rats. J Shahrekord Univ Med Sci. 2017; 19(1): 52-61.

*Corresponding author:
Pathology Dept., Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, I.R. Iran. Tel: 009838333361003, E-mail: ar.namjo72@gmail.com