

## اثر یائسگی بر تغییرات آنترپومتریک و عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی

فیروزه حسینی اصفهانی<sup>۱</sup>، مهدیه آخوندان<sup>۱</sup>، فریدون عزیزی<sup>۱</sup>، پروین میرمیران<sup>۱\*</sup>

### چکیده

**مقدمه:** مطالعات مقطعی، اثر یائسگی را بر ترکیب بدن و عوامل خطر بیماری‌های قلبی و عروقی نشان داده‌اند، ولی مطالعات آینده‌نگر معدودی در این زمینه انجام شده است. این مطالعه آینده‌نگر با هدف بررسی اثر یائسگی بر تغییرات آنترپومتریک و عوامل خطر بیماری‌های قلبی و عروقی در زنان انجام پذیرفت.

**روش‌ها:** در این مطالعه ۷۸۷ زن ۳۵ تا ۵۵ ساله شرکت کننده در مطالعه قند و لیپید تهران (TLGS) بررسی شدند. شرکت کنندگان در ابتدای مطالعه در مرحله پیش از یائسگی قرار داشتند و به طور میانگین به مدت ۶/۷ سال (۸۷-۱۳۷۸) مورد پیگیری قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** میانگین وزن و نمایه توده بدن (BMI) در زنانی که بیش از دو سال از یائسگی آنها می‌گذشت، به ترتیب ۱/۵ کیلوگرم ( $P < 0/001$ ) و ۰/۴ ( $P = 0/01$ )، کمتر از زنان در مرحله پیش از یائسگی بود. در زنان با گذشت کمتر از دو سال از یائسگی پس از کنترل عوامل مداخله‌گر، میانگین دور کمر ۱/۰۷ سانتی‌متر، کلسترول تام ۸/۱۷ mg/dl ( $P = 0/001$ )، LDL کلسترول ۹ mg/dl ( $P < 0/001$ )، نسبت کلسترول به HDL ۰/۲۵ ( $P < 0/01$ ) و LDL به HDL ۰/۲۵ ( $P < 0/001$ ) بیشتر از زنان در مرحله پیش از یائسگی بود.

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که عوامل خطر بیماری‌های قلبی و عروقی در زنانی که کمتر از دو سال از یائسگی آنها می‌گذرد، افزایش یافت. لذا اقدامات پیشگیرانه در اواخر دوره قاعدگی و اوایل یائسگی می‌تواند در کاهش بیماری‌های قلبی و عروقی در زنان یائسه موثر باشد.

**واژگان کلیدی:** یائسگی، آنترپومتري، عوامل خطر، بیماری‌های قلبی و عروقی

۱- مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\* **نشانی:** تهران، اوین، جنب بیمارستان طالقانی، پلاک ۲۴، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۰۰، نمابر: ۰۲۱-۲۲۴۱۶۲۶۴، پست الکترونیک: mirmiran@endocrine.ac.ir

## مقدمه

گذر از دوران پیش از یائسگی به دوران پس از یائسگی به عنوان پایان دوره باروری، تغییرات بسیاری در فرآیندهای هورمونی، جسمی و متابولیکی بدن زنان به وجود می‌آورد. این تغییرات تاثیرات عمده‌ای بر کیفیت زندگی و سلامت زنان پس از یائسگی ایجاد می‌کنند. همچنین یائسگی با تغییراتی در ترکیب بدن از جمله افزایش میزان چربی‌های بدن و تجمع آنها در ناحیه شکم و به ویژه چربی احشایی همراه است [۱-۳]. ولی در مورد افزایش وزن، یافته‌ها همچنان متناقض است. به علاوه هنوز کاملاً روشن نیست که تجمع چربی شکمی و تغییرات وزن روندی پیوسته از دوران پیش از یائسگی به پس از یائسگی است و یا در زمان بروز یائسگی و در اوایل دوران پس از یائسگی رخ می‌دهد [۳، ۱].

مطالعات نشان داده‌اند که تجمع چربی احشایی، مستقل از میزان چاقی، با افزایش خطر بیماری‌های قلبی و عروقی و مرگ و میر ناشی از آنها در ارتباط است [۵، ۴] و توزیع چربی در قسمت شکمی، خطر فشارخون بالا، دیابت، بیماری‌های قلبی و عروقی و سندرم متابولیک را افزایش می‌دهد [۴]. به علاوه بخش مهمی از افزایش خطر بیماری‌های قلبی و عروقی ناشی از تغییرات لیپوپروتئین‌های پلاسما است که یکی از دلایل عمده آن کمبود استروژن است [۶]. در بسیاری از مطالعات ارتباط میان وضعیت پس از یائسگی و افزایش غلظت کلسترول تام و لیپوپروتئین‌های دارای چگالی پایین حاوی کلسترول (LDL-C) نشان داده شده است؛ ولی ارتباط میان لیپوپروتئین‌های دارای چگالی بالای حاوی کلسترول و تری‌گلیسریدها همچنان متناقض می‌باشد [۷-۸].

مطالعه کوهورت قند و لیپید تهران بر روی روند چاقی و چاقی شکمی در ایران، روند رو به رشد نمایه توده بدن (BMI) از  $26/6 \text{ kg/m}^2$  به  $27/4$  و دور کمر (WC)  $90/8$  به  $97$  سانتی‌متر) را در زنان گروه سنی ۴۹-۴۰ سال و در گروه سنی ۵۹-۵۰ سال BMI از  $26/4 \text{ kg/m}^2$  به  $26/5$  و WC از  $92/1$  به  $97/4$  سانتی‌متر نشان داده است [۹]. بیماری‌های قلبی و عروقی علت ۴۵-۲۵٪ مرگ و میرها در ایران به حساب می‌آیند [۱۰]، این در حالی است که عوامل

خطر بیماری‌های قلبی و عروقی در زنان بیشتر از مردان است [۱۱]. به علاوه در یک مطالعه مقطعی بر روی زنان شرکت کننده در "مطالعه قند و لیپید تهران" نیز نشان داده شد که فشار خون سیستولی و دیاستولی، کلسترول، LDL کلسترول و دور کمر در زنان یائسه بالاتر از افرادی است که هنوز قاعده می‌شوند [۱۲].

با توجه به ساختار جمعیتی ایران که درصد بالای آن را جوانان تشکیل می‌دهند و به دلیل افزایش امید به زندگی به جهت ارتقای سطح بهداشت و سلامت، بهبود وضعیت تغذیه و درمان، جمعیت سالمند در ایران رو به افزایش است و تعداد زنانی که به مرحله یائسگی می‌رسند سالانه افزایش می‌یابد [۱۳] به همین دلیل شناخت تغییرات آنترپومتریک و متابولیکی که به دنبال گذر از مرحله پیش از یائسگی به پس از یائسگی رخ می‌دهد، جهت پیشگیری و کاهش عوارض و مشکلات سلامتی ناشی از آن ضروری است؛ لذا در این مطالعه آینده‌نگر عوامل خطر بیماری‌های قلبی و عروقی و تغییرات آنترپومتریک بدن زنان در طی سنین یائسگی (قبل و پس از یائسگی)، مورد بررسی قرار گرفت.

## روش‌ها

این مطالعه در قالب "مطالعه قند و لیپید تهران"<sup>۱</sup>، مطالعه‌ای کوهورت که با هدف تعیین شیوع عوامل خطر بیماری‌های غیر واگیر و بهبود شیوه زندگی سالم به منظور پیشگیری و یا حذف این عوامل خطر در منطقه ۱۳ تهران در حال اجراست، انجام شد [۱۴]. در ابتدای مطالعه، ۱۵۰۰۵ فرد بالای ۳ سال ساکن در منطقه ۱۳ تهران با روش نمونه‌گیری خوشه‌ای چند مرحله‌ای بطور تصادفی در طی سال‌های ۸۰-۱۳۷۸ وارد مطالعه شدند و پس از ۳ و ۶ سال (به ترتیب طی مرحله دوم در سال‌های ۸۴-۱۳۸۱ و مرحله سوم در سال‌های ۸۷-۱۳۸۴) مورد پیگیری قرار گرفتند.

در مطالعه حاضر، ۲۳۰۱ زن ۳۵ تا ۵۵ ساله شرکت کننده در مرحله اول مطالعه (۸۰-۱۳۷۸) مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد شرکت کننده، ۱۳۱ نفر به دلیل

1- TLGS=Tehran Lipid and Glucose Study

دریافت هورمون‌های آگروژن، ۳۲ نفر به دلیل بارداری و یا شیردهی و ۵۷۹ نفر به دلیل توقف قاعدگی (یائسگی طبیعی، یائسگی زود رس، هیستروکتومی، اوورکتومی و سایر علل) از مطالعه خارج شدند و ۱۵۵۹ نفر به طور میانگین به مدت ۶/۷ سال مورد پیگیری قرار گرفتند. پس از گذشت ۶/۷ سال ۶۲۱ نفر در طول مطالعه حذف شدند و در انتها ۷۸۷ نفر در این مطالعه مورد آنالیز قرار گرفتند (نمودار ۱).

جهت جمع‌آوری اطلاعات، افراد به طور خصوصی و چهره به چهره و به وسیله یک پرسشنامه از پیش آزمون شده مورد مصاحبه قرار گرفتند. سن، میزان تحصیلات، استعمال سیگار (سیگار می‌کشد یا نمی‌کشد)، تاریخچه پزشکی و داروهای مصرفی در هر مرحله مورد پرسش قرار گرفت. وزن و قد با حداقل پوشش و بدون کفش به وسیله ترازوی الکترونیکی در محدوده ۱۰۰ گرم و متر نواری در محدوده یک سانتی‌متر در هر ۳ مرحله اندازه‌گیری شد. دور کمر<sup>۱</sup> نیز توسط افراد آموزش دیده به موازات دور ناف و دور باسن در بزرگترین سطح دور باسن اندازه‌گیری شد. وضعیت یائسگی بر اساس پاسخ به سوالاتی در باره اختلالات قاعدگی و آمنوره شدن در هر ملاقات تعیین شد. پیش از یائسگی به صورت قاعدگی در ۳ ماه گذشته و یائسگی به صورت قطع قاعدگی به مدت ۱۲ ماه متوالی بدون هیچ دلیل دیگری تعریف شد [۱۵].

به دلیل اینکه فعالیت هورمون‌های جنسی ۲ سال پس از آخرین قاعدگی نیز ادامه می‌یابد، این دسته به دو گروه اوائل یائسگی<sup>۲</sup> (کمتر از ۲۴ ماه پس از آخرین قاعدگی) و پس از یائسگی<sup>۳</sup> (بیش از ۲۴ ماه پس از آخرین قاعدگی) تقسیم شدند [۱۶].

برای اندازه‌گیری فشار خون از افراد مورد مطالعه خواسته می‌شد تا به مدت ۱۵ دقیقه استراحت کنند. سپس فشارخون در حالت نشسته از بازوی راست در ۲ نوبت به فاصله حداقل ۳۰ ثانیه، با استفاده از یک فشارسنج جیوه‌ای اندازه‌گیری شد. میانگین ۲ نوبت اندازه‌گیری پس از محاسبه به عنوان فشارخون نهایی افراد در نظر گرفته شد. پرفشاری خون به

صورت فشارخون سیستولی بیشتر یا مساوی ۱۴۰ میلی‌متر جیوه یا فشارخون دیاستولی بیشتر یا مساوی ۹۰ میلی‌متر جیوه تعریف شد [۱۷]. فعالیت بدنی در ابتدا و در مرحله‌های بعدی با استفاده از پرسشنامه فعالیت بدنی [۱۸] ارزیابی شد. در این پرسشنامه، متوسط زمانی را که فرد در هر روز با شدت مختلف صرف فعالیت‌های مرتبط با شغل، خانه‌داری، پیاده‌روی و فعالیت‌های ورزشی (شنا، والیبال و ...) می‌کند، با تکرار آنها در روز، ماه، فصل یا سال و همچنین متوسط زمانی را که هر فرد در هر روز صرف خواب (شامل خواب نیم‌روزی و خواب شبانه) می‌کند ثبت و برحسب ساعت در روز محاسبه شد. با استفاده از جداول استاندارد منتشر شده، مقدار MET<sup>۴</sup> برای هر فعالیت فیزیکی ثبت شده و ساعات صرف شده برای هر کدام از فعالیت‌های بدنی در مقدار MET آن فعالیت ضرب شد. سپس اعداد بدست آمده با هم جمع شد تا مقدار MET.h روزانه بدست آید. این مقدار ضربی از انرژی صرف شده فرد برای فعالیت بدنی در طی روز خواهد بود [۱۸].

در هر ۳ مرحله نمونه خون ناشتا و دو ساعته پس از تجویز ۸۲/۵ گرم محلول گلوکز منویدرات، مطابق با پروتکل استاندارد جمع‌آوری و ظرف مدت ۴۵-۳۰ دقیقه سانتریفیوژ شد. آنالیز نمونه‌های خون با استفاده از (Netherlands, Selectra 2auto – analyzer (VitalScientific, Spankeren انجام شد. گلوکز به روش کالریمتری آنزیمی (گلوکز اکسیداز) به وسیله کیت‌های تجاری شرکت پارس آزمون اندازه‌گیری شد. نتیجه تست تحمل گلوکز خوراکی هر فرد جهت طبقه‌بندی وضعیت متابولیسم گلوکز افراد براساس شاخص‌های سازمان جهانی بهداشت (WHO) بکار رفت. ضریب تغییرات گلوکز سرم در مرحله دوم و سوم به ترتیب ۲/۳٪ و ۲/۱٪ بود [۱۹].

اندازه‌گیری کلسترول تام و تری‌گلیسرید سرم به روش آنزیمی، (به ترتیب آنزیم‌های فنل آمینوآنتی پرن کلسترول اکسیداز (CHOD-PAP) و گلیسرول-۳h (glycerol-3 h) با استفاده از کیت‌های تجاری شرکت پارس آزمون صورت گرفت. HDL-C پس از رسوب لیپوپروتئین‌های حاوی apoB با فسفوتنگستیک اسید اندازه‌گیری شد [۲۰] و LDL-C با

1- Waist Circumference: WC

2- Menopause Early

3- Postmenopause

4- Metabolic Equivalent

آنها می‌گذشت، میانگین وزن ۱/۵ کیلوگرم ( $P < 0/001$ ) و BMI  $24/0 \text{ kg/m}^2$  ( $P = 0/01$ )، کمتر از زنانی بود که در مرحله پیش از یائسگی قرار داشتند. همچنین مشاهده شد که میانگین دور کمر و نسبت دور کمر به دور باسن در زنان با گذشت کمتر از دو سال از بروز یائسگی به ترتیب ۱/۰۷ سانتی‌متر و ۰/۰۰۸ بیشتر از زنان در مرحله پیش از یائسگی بود، اگرچه این میزان در مورد نسبت دور کمر به دور باسن معنی‌دار نبود ( $P = 0/053$ ).

در جدول ۳ اثر وضعیت یائسگی بر عوامل خطر بیماری‌های قلبی و عروقی پس از کنترل اثر عوامل مداخله‌گر نشان داده شده است. این یافته‌ها نشان داد که میانگین کلسترول تام  $17/8 \text{ mg/dl}$  ( $P < 0/001$ )، میانگین LDL کلسترول  $9 \text{ mg/dl}$  ( $P < 0/001$ ) و میزان HDL/کلسترول و LDL/HDL در زنانی که کمتر از دو سال از بروز یائسگی آنها می‌گذشت در مقایسه با زنان در مرحله پیش از یائسگی به شکل معنی‌داری افزایش نشان داد. همچنین میانگین فشار خون دیاستولی در این گروه  $95/9 \text{ mg/dl}$  کمتر از زنانی که در مرحله قاعدگی قرار داشتند، بود ( $P < 0/001$ ). سایر متغیرهای بررسی شده ارتباط معنی‌داری نشان نداد.

در زنانی که بیش از دو سال از یائسگی آنها می‌گذشت در مقایسه با زنانی که در مرحله پیش از یائسگی به سر می‌بردند، میانگین LDL کلسترول  $6/5 \text{ mg/dl}$  ( $P < 0/01$ ) افزایش یافت. میانگین فشار خون سیستولی  $4/28 \text{ mmHg}$  ( $P < 0/001$ ) و میانگین قند خون دو ساعته  $1/93 \text{ mg/dl}$  ( $P < 0/01$ ) این افراد کمتر از زنانی بود که در مرحله قاعدگی قرار داشتند. دیگر متغیرهای مورد بررسی در این گروه تفاوت معنی‌داری با زنانی که در مرحله قاعدگی قرار داشتند، نشان نداد.

استفاده از رابطه فریدوالد [۲۱] محاسبه گردید. ضریب تغییرات HDL-C در مرحله دوم و سوم به ترتیب ۳٪ و ۲/۸٪ و برای تری‌گلیسرید به ترتیب ۲/۱٪ و ۱/۹٪ بود [۱۹].

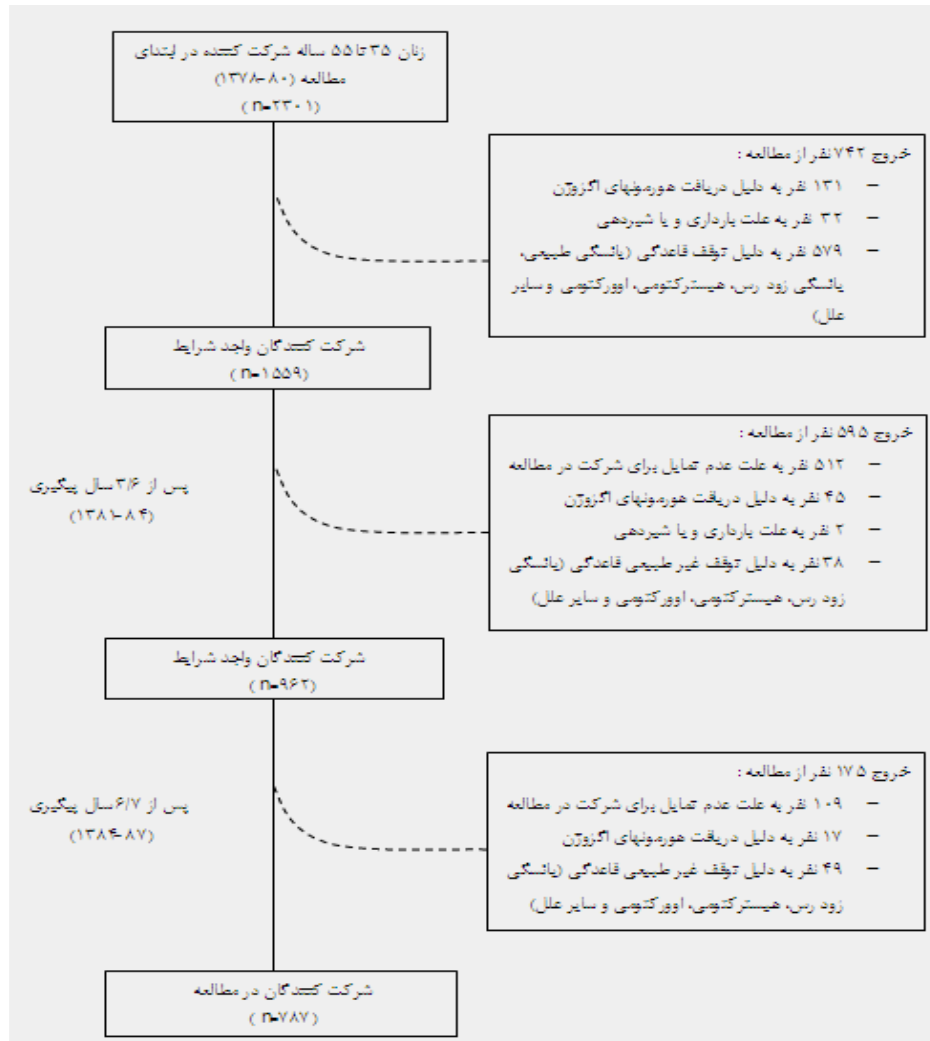
## آنالیز آماری

جهت بررسی اثر یائسگی بر روی ترکیب بدن و عوامل خطر بیماری قلبی و عروقی از روش معادلات برآوردگر تعمیم یافته<sup>۱</sup> (GEE) [۲۲] استفاده شد. آنالیزها با SPSS ویرایش ۱۶ انجام شد. در تجزیه و تحلیل‌های مربوط به اثر وضعیت یائسگی بر ترکیب بدن اثر سن، سن شروع قاعدگی، سال‌های تحصیل، وضعیت ازدواج، تعداد زایمان، وضعیت کشیدن سیگار و فعالیت بدنی کنترل شد. در تجزیه و تحلیل‌های اثر وضعیت یائسگی بر عوامل خطر بیماری‌های قلبی و عروقی، سن، قد، وزن، وضعیت کشیدن سیگار، فعالیت بدنی به عنوان عوامل مخدوش کننده در نظر گرفته شد. همچنین اثر مصرف داروهای کاهنده چربی، قند و فشار خون به ترتیب در آنالیز اثر یائسگی بر چربی‌های خون، قند خون و فشارخون تعدیل شد.

## یافته‌ها

از ۷۸۷ زنی که به مدت ۶/۷ سال مورد پیگیری قرار گرفتند، در مرحله سوم مطالعه ۵۵۱ زن هنوز در مرحله پیش از یائسگی، ۷۷ نفر در مرحله کمتر از دو سال پس از یائسگی و ۱۵۹ نفر در مرحله بیش از دو سال پس از یائسگی قرار داشتند. میانگین (SD) سن، وزن و دور کمر زنان در ابتدای مطالعه به ترتیب (۴/۷۹) ۴۲/۷۷ سال، (۱۱/۹۵) ۷۱/۱۴ کیلوگرم و (۱۱/۵۱) ۹۰/۵۱ سانتی‌متر بود (جدول ۱). میانگین سن شروع قاعدگی، نمایه توده بدن (BMI)، نسبت دورکمر به باسن، پروفایل لیپیدی، فشار خون، قند خون ناشتا و دو ساعته، فعالیت بدنی و دیگر شاخص‌های جمعیتی در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۲ اثر وضعیت یائسگی را بر شاخص‌های آنترپومتري با کنترل اثر عوامل مداخله‌گر نشان می‌دهد. این نتایج نشان داد در زنانی که بیش از دو سال از یائسگی



نمودار ۱- نمودار معیار ورود و خروج شرکت کنندگان در مطالعه

جدول ۱- توزیع ویژگی‌های نمونه‌های مورد مطالعه در ابتدای مطالعه

ویژگی	در ابتدای مطالعه
سن، سال	۴۲/۷۷ (۴/۷۹)
وزن، کیلوگرم	۷۱/۱۴ (۱۱/۹۵)
سن شروع قاعدگی	۱۳/۶۵ (۳/۳۷)
میزان تحصیلات	
ابتدایی و راهنمایی	۴۴۱ (۵۶/۱)
دبیرستان و بالاتر	۳۴۶ (۴۴)
وضعیت تاهل	
متاهل	۷۵۹ (۹۶/۴)
تعداد زایمان	
۰-۳	۴۳۱ (۵۴/۸)
۴-۱۰	۳۵۶ (۴۵/۲)
استعمال دخانیات	
بله	۳۵۶ (۴۵/۲)
خیر	۷۴۹ (۹۵/۱)

ادامه جدول ۱ در صفحه بعد

ادامه جدول ۱

فعالیت بدنی	
۴۷۳ (۶۰/۱)	سبک
۹۳ (۱۱/۸)	متوسط
۲۲۰ (۲۸)	سنگین
۲۹/۰۲ (۰/۷۲)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
۹۰/۵۱ (۱۱/۵۱)	دور کمر (cm)
۰/۸۴ (۰/۴۴)	نسبت دور کمر به باسن
۲۱۲/۵ (۴۱/۱۳)	کلسترول (mg/dl)
۱۷۱/۵۳ (۱۰۶/۵۵)	تری گلیسرید (mg/dl)
۴۳/۳ (۱۰/۶)	HDL کلسترول (mg/dl)
۱۳۴/۹ (۳۳/۴۱)	LDL کلسترول (mg/dl)
۵/۲ (۱/۷۴)	کلسترول / HDL
۳/۲۹ (۱/۲۲)	LDL کلسترول / HDL کلسترول
۱۱۸/۲۴ (۱۷/۶۴)	فشار خون سیستولی
۷۹/۰۶ (۹/۷۳)	فشار خون دیاستولی
۹۸/۶۳ (۳۳/۶۳)	گلوکز ناشتا (mg/dl)
۱۲۳/۹۷ (۵۲/۹۸)	قند خون ۲ ساعته (mg/dl)

اعداد جدول بیانگر درصد و میانگین (انحراف معیار) به ترتیب برای متغیرهای کیفی و کمی هستند.  
حجم نمونه: ۷۸۷ نفر

جدول ۲- مقایسه تاثیر وضعیت یائسگی بر وزن، BMI، دور کمر، دور کمر به دور باسن

متغیر	پیش از یائسگی	< ۲ سال پس از یائسگی		> ۲ سال پس از یائسگی	
		برآورد	خطای معیار	برآورد	خطای معیار
وزن (kg)	طبقه مرجع	-۰/۶۲	۰/۳۷	-۱/۴۸*	۰/۴۰
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	طبقه مرجع	-۰/۱۸	۰/۱۶	-۰/۴۰*	۰/۱۷
دور کمر (cm)	طبقه مرجع	۱/۰۷*	۰/۵۵	۰/۷۴	۰/۵۹
نسبت دور کمر به دور باسن	طبقه مرجع	۰/۰۰۸	۰/۰۰۴	۰/۰۰۷	۰/۰۰۴

نوع مطالعه: آینده‌نگر

آزمون آماری: روش معادلات برآوردگر تعمیم یافته (GEE) Generalized estimating equations

کنترل اثر سن، سن شروع قاعدگی، سال‌های تحصیل، وضعیت ازدواج، تعداد زایمان، وضعیت کشیدن سیگار و فعالیت بدنی  
حجم نمونه: ۷۸۷ نفر: ۷۷ نفر < ۲ سال پس از یائسگی، ۱۵۹ نفر > ۲ سال پس از یائسگی، ۵۵۱ نفر پیش از یائسگی

\* مقادیر P معنادار (P < ۰/۰۵)

جدول ۳- مقایسه تاثیر وضعیت یائسگی بر عوامل خطر بیماری‌های قلبی و عروقی

متغیر	پیش از یائسگی	< ۲ سال پس از یائسگی		> ۲ سال پس از یائسگی	
		خطای معیار	برآورد	خطای معیار	برآورد
کلسترول تام (mg/dl)	طبقه مرجع	۸/۱۷*	۲/۳۸	۳/۲۵	۲/۶۶
تری گلیسرید (mg/dl)	طبقه مرجع	-۰/۲۷	۵/۸۷	-۱۱/۲۴	۶/۲۱
HDL کلسترول (mg/dl)	طبقه مرجع	-۰/۸۵	۰/۷۳	۰/۱۴	۰/۷۸
LDL کلسترول (mg/dl)	طبقه مرجع	۸/۹۰*	۲/۰۸	۶/۵۳	۲/۵۵
نسبت HDL/کلسترول	طبقه مرجع	۰/۲۵*	۰/۱۰	۰/۰۳	۰/۱۰
نسبت LDL/ HDL	طبقه مرجع	۰/۲۵*	۰/۰۷	۰/۱۳	۰/۰۸
قد خون ناشتا (mg/dl)	طبقه مرجع	۱/۲۳	۲/۲۱	۰/۴۶	۲/۵۵
قد خون دو ساعته (mg/dl)	طبقه مرجع	۰/۸۳	۰/۷۲	-۱/۹۳*	۰/۷۵
فشار خون سیستولی (mmHg)	طبقه مرجع	۱/۰۴	۱/۲۹	-۴/۲۸*	۱/۳۰
فشار خون دیاستولی (mmHg)	طبقه مرجع	-۹/۹۵*	۳/۱۲	-۳/۷۰	۵/۴۸

نوع مطالعه: آینده نگر

آزمون آماری: روش معادلات برآوردگر تعمیم یافته (GEE) Generalized estimating equations

کنترل اثر سن، سن شروع قاعدگی، سال‌های تحصیل، وضعیت ازدواج، تعداد زایمان، وضعیت کشیدن سیگار و فعالیت بدنی

حجم نمونه: ۷۸۷ نفر؛ ۷۷ نفر < ۲ سال پس از یائسگی، ۱۵۹ نفر > ۲ سال پس از یائسگی، ۵۵۱ نفر پیش از یائسگی

\* مقادیر P معنادار (P < ۰/۰۵)

## بحث

کاهش استروژن دلیل عمده افزایش بیماری‌های قلبی در نظر گرفته می‌شود [۶].

با وجود مطالعات انجام شده، اثر یائسگی بر افزایش وزن مورد اختلاف است. برخی مطالعات مقطعی [۲۳، ۱] و کوهورت [۲۶-۲۴، ۲] تغییرات معنی‌داری را در BMI زنان پیش از یائسگی و پس از آن نشان ندادند. برخی مطالعات مقطعی دیگر نیز افزایش وزن [۲۷] و BMI [۵، ۳] را در زنان پس از سنین یائسگی نسبت به پیش از آن نشان دادند. در حالی که در مطالعه مقطعی Shibata و همکاران [۲۸] نشان داده شد که زنان ۴۵ ساله و بالاتر در مرحله پیش از یائسگی، در مقایسه با زنان مشابه از نظر سنی در مرحله پس از یائسگی، دارای کمی اضافه وزن بودند.

نتایج مطالعه ما مشابه مطالعه کوهورت Nagata و همکاران [۲۹] است که در آن مطالعه نشان داده شد زنانی که پس از ۶ سال پیگیری هنوز در مرحله پیش از قاعدگی بودند نسبت به زنانی که در طی این دوره یائسه شده بودند، وزن بیشتری کسب کرده بودند. تغییرات فیزیولوژیک دوران یائسگی با کاهش بافت بدون چربی و توده استخوانی و افزایش بافت چربی همراه است [۱]. در مطالعه حال حاضر

یافته‌های به دست آمده از این مطالعه کوهورت که به طور متوسط به مدت ۶/۷ سال بر روی ۷۸۷ زن که در ابتدای مطالعه در مرحله قاعدگی قرار داشتند انجام شد، نشان داد که میانگین دور کمر، کلسترول تام، HDL/ کلسترول و LDL/ HDL در زنان با گذشت کمتر ۲ سال از یائسگی آنها و میانگین LDL کلسترول در هر دو گروه زنان یائسه آنها به شکل معنی‌داری بیشتر از زنانی بود که در مرحله قاعدگی به سر می‌بردند. میانگین وزن، BMI و فشار خون سیستولی در زنانی که بیش از دو سال از یائسگی آنها می‌گذشت، کمتر از زنانی بود که در مرحله قاعدگی قرار داشتند.

با گذر به یائسگی بیماری‌های قلبی و عروقی و مرگ و میر ناشی از آن در زنان افزایش می‌یابد. افزایش شدید بیماری‌های قلبی در زنان پس از سن ۵۰ سالگی همزمان با بروز یائسگی و تغییرات متابولیکی معکوسی است که در طی گذر از مرحله پیش از یائسگی به پس از یائسگی رخ می‌دهد [۳-۵] به ویژه تغییرات متابولیسم لیپیدها به دلیل

[۵، ۳۳، ۳۵، ۳۶]، و تری‌گلیسرید (TG) را در زنان یائسه نشان داده‌اند [۳۳، ۳۶] ولی میزان HDL-C تغییری نشان نداد [۵، ۳۳، ۳۵]. همچنین نسبت کلسترول تام به HDL و نسبت LDL کلسترول به HDL افزایش معنی‌داری نشان داد [۵].

مطالعات طولی متعددی نیز در ارتباط با تغییرات لیپیدی ناشی از یائسگی انجام شده است. Fukami و همکاران در یک مطالعه کوهورت کوچک افزایش تدریجی LDL-C را در طی گذر از پیش از یائسگی به پس از آن و یک سال پس از آن نشان دادند [۳۷]. در مطالعه ۴ ساله بر روی زنان تایوانی پس از تعدیل اثر سن و BMI نشان داده شد که TC در زنانی که در طول مطالعه یائسه شدند و زنانی که در ابتدای مطالعه یائسه بودند، افزایش یافت که این افزایش در گروه اول بیشتر بود. LDL-C نیز در گروه اول افزایش نشان داد در حالی که HDLC ارتباطی با وضعیت یائسگی نشان نداد [۲۶]. در مطالعه SWAN نشان داده شد که TC و LDL-C در اواخر دوره late perimenopause (۱۱-۳ ماه پس از یائسگی) و اوائل یائسگی (۱۲ ماه پس از یائسگی) افزایش یافت. HDL-C نیز به تدریج در گذر از قاعدگی به اواخر پیش از قاعدگی late perimenopause، افزایش یافته و سپس به میزان اولیه کاهش یافت [۳۸، ۳۹]. نتایج به دست آمده در مطالعه حاضر در راستای نتایج حاصله از مطالعات پیشین می‌باشد. برخی از مطالعات افزایش LDL-C [۴۰]، TG [۲۶، ۳۸، ۴۰] و کاهش HDLC [۴۰] را نشان دادند. مطالعه کوهورت ملبورن نیز پس از ۵ سال پیگیری، تنها کاهش HDL-C در گذر از پیش از یائسگی به پس از یائسگی را نشان داد ولی سایر چربی‌های خون ارتباط معنی‌داری با یائسگی نشان ندادند [۴۱].

نتایج متفاوتی از ارتباط فشار خون با وضعیت یائسگی به دست آمده است. برخی مطالعات مقطعی فشار خون سیستولی و دیاستولی بالاتری را در زنان یائسه نشان داده‌اند [۳۳، ۳۶] و برخی دیگر عدم ارتباط فشار خون با وضعیت یائسگی را گزارش کرده‌اند [۵، ۳۵]. در مطالعات طولی نیز ارتباط معنی‌داری میان فشارخون یائسگی مشاهده نشده است [۲۶، ۳۹، ۴۰]. در مطالعه ما فشار خون سیستولی و دیاستولی در زنانی که ۲ سال از یائسگی آنها گذشته بود

نیز وزن کمتر زنانی که در مرحله ۲ سال پس از یائسگی قرار داشتند، نسبت به زنانی که در مرحله پیش از یائسگی قرار داشتند ممکن است به دلیل کاهش بیشتر بافت بدون چربی در مقایسه با افزایش بافت چربی باشد.

مطالعه حاضر نشان داد که در زنانی که کمتر از دو سال از یائسگی آنها می‌گذرد میانگین دور کمر ۱/۰۷ سانتی‌متر و نسبت دور کمر به دور باسن ۰/۰۰۸ (P=۰/۰۵۳) بیشتر از زنانی است که در مرحله پیش از یائسگی قرار داشتند که این نتایج مشابه نتایج به دست آمده از مطالعه Reubinoff و همکاران [۳۰] است که پس از گذشت یک سال از یائسگی، با استفاده از نسبت دور کمر به باسن تغییر توزیع چربی ازدور لگن (gynoid) به دور شکم (android) را گزارش کردند. در مطالعه حال حاضر نیز میانگین دور کمر و نسبت دور کمر به دور باسن در زنانی که بیش از دو سال از یائسگی آنها می‌گذشت، در مقایسه با زنانی که در مرحله قاعدگی قرار داشتند، تفاوت معنی‌داری نشان نداد. که این نتایج تایید کننده نتایج به دست آمده از مطالعات مقطعی [۳۱، ۳۲] و کوهورت [۲۵-۲۴، ۲] می‌باشد که ارتباطی میان چربی‌های دور شکم و تغییر وضعیت یائسگی مشاهده نکردند. با این حال، برخی دیگر از مطالعات مقطعی [۳۳، ۲۷، ۵، ۳] و کوهورت [۳۴] گزارش کردند که چربی دور شکمی، دور کمر و نسبت دور کمر به باسن در زنان در مرحله پس از یائسگی نسبت به زنان در مرحله پیش از یائسگی بیشتر است. به نظر می‌رسد تغییرات ترکیب بدن و توزیع بیشتر چربی در ناحیه شکمی به دلیل قطع استروژن، افزایش تولید آندروژن و فعالیت لیپوپروتئین لیپاز در بافت چربی زیر پوستی ناحیه شکم باشد [۵] که میانگین بیشتر دور کمر و نسبت دور کمر به دور باسن مشاهده شده در این مطالعه در زنانی که کمتر از دو سال از یائسگی آنها می‌گذشت، را توضیح می‌دهد.

در مطالعات بسیاری یائسگی به عنوان عامل خطر بیماری‌های عروق کرونر قلب شناخته شده است و نشان داده شده که در زنان پس از سنین یائسگی عوامل آنروژنیک افزایش می‌یابد. مطالعات مقطعی گوناگون پس از تعدیل اثر سن، سیگار کشیدن و فعالیت بدنی در آنالیزها، میزان بالاتر کلسترول تام پلاسما و LDL-C

کرد که با در نظر گرفتن همبستگی میان اندازه‌گیری‌های تکراری بر روی افراد، ارتباط میان وضعیت یائسگی و تغییرات ترکیب بدن و عوامل خطر بیماری‌های قلبی و عروقی در طول زمان را نشان می‌دهد.

در این مطالعه تغییرات ترکیب بدن و عوامل خطر بیماری‌های قلبی و عروقی زنان در گذر از پیش از یائسگی به پس از یائسگی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این بررسی میانگین وزن و BMI کمتر در زنان با گذشت بیش از دو سال از یائسگی و میانگین دور کمر بالاتر در زنان در مرحله کمتر از دو سال از بروز یائسگی را نشان داد.

میانگین کلسترول تام، در زنانی که کمتر از ۲ سال از یائسگی آنها گذشته بود در مقایسه با زنانی که در مرحله پیش از یائسگی به سر می‌بردند، بیشتر بوده و میانگین LDL کلسترول در هر دو گروه زنان یائسه بالاتر از زنانی بود که در مرحله قاعدگی قرار داشتند. میانگین تری‌گلیسرید و میانگین HDL کلسترول در هر دو گروه زنان یائسه تفاوت معنی‌داری با زنانی که در مرحله قاعدگی قرار داشتند، نشان نداد. تغییرات تن‌سنجی و پروفایل لیپیدی مشاهده شده در این مطالعه، افزایش عوامل خطر بیماری‌های قلبی و عروقی را در زنان با گذشت کمتر از دو سال از یائسگی نشان می‌دهد. لذا به نظر می‌رسد شروع اقدامات پیشگیرانه نظیر انجام بررسی‌های تن‌سنجی و پروفایل لیپیدی، اجرای مداخلات و تغییرات لازم در شیوه زندگی در اواخر دوره قاعدگی و اوایل دوره یائسگی می‌تواند در کاهش خطر بیماری‌های قلبی و عروقی موثر باشد.

### سپاسگزاری

این پروژه تحقیقاتی با حمایت شورای پژوهش‌های علمی کشور (پروژه شماره ۱۲۱) و پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به انجام رسیده است. بدین وسیله نویسندگان مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از کارکنان این مرکز، واحد تحقیقاتی قند و لیپید تهران و همچنین شرکت کنندگان این طرح پژوهشی به دلیل همکاری صمیمانه شان ابراز می‌دارند.

کاهش یافته ولی در زنانی که کمتر از دو سال از یائسگی آنها گذشته بود تغییر معنی‌داری مشاهده نشد.

گلوکز ناشتا در مطالعات مقطعی [۵،۳۳،۳۵] ارتباط معنی‌داری با یائسگی نشان نداد در مطالعه Tremollieres و همکاران [۳۶] گلوکز ناشتا بالاتری را در زنان یائسه نسبت به زنان در پیش از یائسگی نشان داد. در مطالعه Matthews و همکاران [۳۹] که بر روی افراد مورد بررسی در مطالعه SWAN انجام گرفت ارتباطی میان قند خون و یائسگی مشاهده نشد. در مطالعه حاضر نیز مشابه با مطالعات قبلی، میانگین قند خون ناشتا در هر دو گروه زنان یائسه در مقایسه با زنانی که در مرحله قاعدگی قرار داشتند تفاوت معنی‌داری نشان نداد. میانگین قند خون دو ساعته در زنانی که کمتر از دو سال از یائسگی آنها می‌گذشت نسبت به زنانی که در مرحله قاعدگی قرار داشتند، کمتر بود و در زنانی که بیشتر از دو سال از یائسگی آنها می‌گذشت، تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. تغییرات مشاهده شده در چربی‌های خون با کاهش میزان استروژن در زمان یائسگی قابل توضیح است. استروژن سبب افزایش گیرنده‌های LDL-C که مسوول برداشت لیپوپروتئین‌های پلاسما هستند می‌شود و فعالیت ۳-هیدروکسی-۳-متیل گلوئاریل- کوآنزیم A (HMG-CoA) ردوکتاز، آنزیم کلیدی در مسیر بیوسنتز کلسترول را کاهش می‌دهد [۴۲]. از سوی دیگر استروژن ترشح صفراوی کلسترول را نیز افزایش می‌دهد [۴۳]. لذا کاهش استروژن در زمان یائسگی سبب افزایش LDL-C سرم می‌شود.

در ارزیابی یافته‌های این مطالعه لازم است که برخی محدودیت‌های آن توجه شود. کاهش تعداد نمونه‌های مورد بررسی در طول ۶/۷ سال پیگیری به دلیل خودداری از حضور برخی از شرکت کنندگان و در دست نبودن اطلاعات مربوط به تغییرات دریافت غذایی همه افراد حاضر در مطالعه، از جمله این محدودیت‌ها به شمار می‌رود. همچنین وضعیت یائسگی در این مطالعه تنها براساس گزارش افراد و بدون تایید آزمایشگاهی تعیین شد. از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به ساختار کوهورت آن که امکان پیگیری افراد مورد مطالعه در طول زمان ( ۶/۷ سال به طور میانگین) و استفاده از آنالیز آماری GEE اشاره

## مأخذ

1. Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot CA. Relative influence of age and menopause on total and regional body composition changes in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(6): 1594-600.
2. Franklin RM, Ploutz-Snyder L, Kanaley JA. Longitudinal changes in abdominal fat distribution with menopause. *Metabolism* 2009; 58(3): 311-5.
3. Donato GB, Fuchs SC, Oppermann K, Bastos C, Spritzer PM. Association between menopause status and central adiposity measured at different cutoffs of waist circumference and waist-to-hip ratio. *Menopause* 2006; 13(2): 280-5.
4. Tchernof A, Poehlman E, Despres J. Body fat distribution, the menopause transition, and hormone replacement therapy. *Diabetes Metab* 2000; 26(1): 12-20.
5. Chang CJ, Wu CH, Yao WJ, Yang YC, Wu JS, Lu FH. Relationships of age, menopause and central obesity on cardiovascular disease risk factors in Chinese women. *Int J Obes* 2000; 24(12): 1699-704.
6. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Menopause related changes in body fat distribution. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 904(1): 502-6.
7. Matthews KA, Wing RR, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga P. Influence of the perimenopause on cardiovascular risk factors and symptoms of middle-aged healthy women. *Arch Intern Med* 1994; 154(20): 2349-55.
8. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97.
9. Hosseinpanah F, Barzin M, Eskandary PS, Mirmiran P, Azizi F. Trends of obesity and abdominal obesity in Tehranian adults: a cohort study. *BMC Public Health* 2009; 9(1): 426.
10. Hadaegh F, Harati H, Ghanbarian A, Azizi F. Prevalence of coronary heart disease among Tehran adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *East Mediterr Health J* 2009; 15(1): 157-66.
11. Azizi F, Esmailzadeh A, Mirmiran P. Obesity and cardiovascular disease risk factors in Tehran adults: a population-based study. *East Mediterr Health J* 2004; 10: 887-97.
12. Azizi F, Ainy E. Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 1980 Tehranian women, the Tehran Lipid and Glucose Study. *Climacteric* 2003; 6(4): 330-6.
13. Population Reference Bureau. The first international workshop on integrated approach to reproductive health and family planning in the Islamic Republic of Iran. *Population Data Sheet UNFPA* 2000.
14. Azizi F, Emami H, Mirmiran P, Hajipour R, Madjid M, et al. Cardiovascular risk factors in an Iranian urban population: Tehran lipid and glucose study. *Soz Praventivmed* 2002; 47: 408-26.
15. Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group World Health Organ. *Tech Rep Ser* 1996; 866: 1-107.
16. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Groome N, Guthrie JR, Green A, et al. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(11): 4025-30.
17. Rosner B, Polk B. Predictive values of routine blood pressure measurements in screening for hypertension. *Am J Epidemiol* 1983; 117(4): 429-42.
18. Kriska AM, Edelstein SL, Hamman RF, Otto A, Bray GA, Mayer-Davis EJ, et al. Physical activity in individuals at risk for diabetes: Diabetes Prevention Program. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38(5): 826-32.
19. Azizi F, Ghanbarian A, Momenan AA, Hadaegh F, Mirmiran P, Hedayati M, et al. Prevention of non-communicable disease in a population in nutrition transition: Tehran Lipid and Glucose Study phase II. *Trials* 2009; 10: 5.
20. Burtis CA, Tietz. *Fundamentals of clinical chemistry*, 4th ed Philadelphia, WBSaunders Company 1996: 53-79.
21. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(6): 499.
22. Zeger SL, Liang KY, Albert PS. Models for longitudinal data: a generalized estimating equation approach. *Biometrics* 1988; 44(4): 1049-60.
23. Davis C, Pajak A, Rywik S, Williams DH, Broda G, Pazucha T, et al. Natural menopause and cardiovascular disease risk factors The Poland and US Collaborative Study on Cardiovascular Disease Epidemiology. *Ann Epidemiol* 1994; 4(6): 445-8.
24. Sternfeld B, Wang H, Quesenberry CP, Abrams B, Everson-Rose SA, Greendale GA, et al. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2004; 160(9): 912.
25. Sowers MF, Zheng H, Tomey K, Karvonen-Gutierrez C, Jannausch M, Li X, et al. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3): 895.
26. Torng PL, Su TC, Sung FC, Chien KL, Huang SC, Chow SN, et al. Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure, and body weight--the Chin-Shan

- Community Cardiovascular Cohort study. *Atherosclerosis* 2002; 161(2): 409-15.
27. DenTonkelaar I SJ, van Noord PA, et al. Fat distribution in relation to age, degree of obesity, smoking habits, parity and estrogen use: a cross-sectional study in 11,825 Dutch women participating in the DOM-project. *Int J Obes* 1990; 14: 753-6.
  28. Shibata H, Matuzaki T, Hatano S. Relationship of relevant factors of atherosclerosis to menopause in Japanese women. *Am J Epidemiol* 1979; 109(4): 420.
  29. Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N, Shimizu H. Weight change in relation to natural menopause and other reproductive and behavioral factors in Japanese women. *Ann Epidemiol* 2002; 12(4): 237-41.
  30. Reubinoff B, Wurtman J, Rojansky N, Adler D, Stein P, Schenker J, et al. Effects of hormone replacement therapy on weight, body composition, fat distribution, and food intake in early postmenopausal women: a prospective study. *Fertil Steril* 1995; 64(5): 963-8.
  31. Panotopoulos G, Ruiz JC, Raison J, Guy-Grand B, Basdevant A. Menopause, fat and lean distribution in obese women. *Maturitas* 1996; 25(1): 11-9.
  32. Troisi R, Wolf A, Mason J, Klingler K, Colditz G. Relation of body fat distribution to reproductive factors in pre-and postmenopausal women. *Obes Res* 1995; 3(2): 143-51.
  33. Park HA, Park JK, Park SA, Lee JS. Age, Menopause, and Cardiovascular Risk Factors Among Korean Middle-Aged Women: The 2005 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Womens Health (Larchmt)* 2010; 19(5): 869-76.
  34. Guthrie J, Dennerstein L, Dudley E. Weight gain and the menopause: a 5-year prospective study. *Climacteric* 1999; 2(3): 205-11.
  35. Agrinier N, Cournot M, Dallongeville J, Arveiler D, Ducimetière P, Ruidavets JB, et al. Menopause and modifiable coronary heart disease risk factors: A population based study. *Maturitas* 2010; 65(3): 237-43.
  36. Trémollières FA, Pouilles JM, Cauneille C, Ribot C. Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 1684 French women. *Atherosclerosis* 1999; 142(2): 415-23.
  37. Fukami K, Koike K, Hirota K, Yoshikawa H, Miyake A. Perimenopausal changes in serum lipids and lipoproteins: a 7-year longitudinal study. *Maturitas* 1995; 22(3): 193-7.
  38. Derby CA, Crawford SL, Pasternak RC, Sowers MF, Sternfeld B, Matthews KA. Lipid Changes During the Menopause Transition in Relation to Age and Weight. *Am J Epidemiol* 2009; 169(11): 1352-61.
  39. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-Rose SA, Sowers MF, Sternfeld B, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(25): 2366-73.
  40. Poehlman E, Toth M, Ades P, Rosen C. Menopause associated changes in plasma lipids, insulin like growth factor I and blood pressure: a longitudinal study. *Eur J Clin Invest* 1997; 27(4): 322-6.
  41. Do K, Green A, Guthrie J, Dudley E, Burger H, Dennerstein L. Longitudinal study of risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition. *Am J Epidemiol* 2000; 151(6): 584-93.
  42. Messa C, Notarnicola M, Russo F, Cavallini A, Pallottini V, Trentalance A, et al. Estrogenic regulation of cholesterol biosynthesis and cell growth in DLD-1 human colon cancer cells. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40(12): 1454-61.
  43. Everson GT, McKinley C, Kern Jr F. Mechanisms of gallstone formation in women. Effects of exogenous estrogen (Premarin) and dietary cholesterol on hepatic lipid metabolism. *J Clin Invest* 1991; 87(1): 237-246.