Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences and Health Services
Vol. 35, No. 3, Aug. – Sep. 2013, Pages: 18-25

The Effect of Testosterone Enanthate on Plasma Levels of Cholesterol, Triglyceride, HDL, VLDL, and LDL in Male Rats

Hadi Andishmand[1], Rastgar Olfati Karaji[2], Afshin Darosaz Tabrizi[1], Shokoofeh Farshadyan[2], Hashem Andishmand[3]

[1]Department of Clinical Science, School of Veterinary Medicine, University of Azad Islamic of Tabriz, Tabriz, Iran
[2]Department of Animal Science, School of Agriculture, University of Tabriz, Tabriz, Iran
[3]Department of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran

Received: 19 Jan, 2012 Accepted: 11 Apr, 2013

Abstract

Backgrounds and Objectives: Testosterone Enanthate Analog (Testosterone Enanthate: TE) is used by athletes to increase muscle size and strength and also in patients with low plasma testosterone levels. Studies show that high levels of testosterone may affect the plasma lipid profiles. The purpose of this study was to evaluate the effect of supraphysiological dose of TE injection on plasma levels of total cholesterol, triglycerides, very low density lipoprotein (VLDL), low density lipoprotein (LDL) and high density lipoprotein (HDL) of adult male rats.

Materials and Methods: In this study, 35 Wistar rats were randomly divided into 5 groups, each group consisted of seven rats: In Group I- Gonadectomized rat group received 5 mg/100 g body weight of TE; Group II- Not gonadectomized rat received 5 mg/100 g body weight of TE; Group III- gonadectomized rat received 0.5 ml olive oil; Group IV - Not gonadectomized rat received 0.5 ml olive oil; and Group V- Control group (intact rats not receiving any supplement). 60 days after receiving supplements, plasma levels of cholesterol, triglyceride, HDL and LDL were measured.

Results: No significant difference in plasma cholesterol concentrations was found between different groups. Plasma triglyceride levels were significantly different in groups I ($P< 0.001$) and II ($P< 0.05$) and plasma VLDL levels in group I ($P< 0.001$) and II ($P< 0.01$) compare to it's control group. No significant differences were found between groups I and II in the plasma LDL lipoprotein levels compare to the control group, but HDL levels decreased in group II compared to the control group ($P< 0.05$).

Conclusion: TE consumption increased plasma levels of triglycerides and VLDL and decreased HDL levels; hence, the risk of cardiovascular disorders is higher in the people who receiving TE compare to others.

Keywords: Testosterone Enanthate, Lipid Profile, Plasma, Rat

*****Corresponding author:
E-mail: eng_rastegar2010@yahoo.com

مقاله پژوهشی

تاثیر تستوسترون انانتات بر سطوح پلاسمایی کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL، VLDL و LDL موش‌های صحرایی نر

هادی اندیشمند: گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران
رستگار الفتی کرجی: گروه علوم دامی دانشکده کشاورزی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران، نویسنده رابط:
E-mail: eng_rastegar2010@yahoo.com
افشین داروساز تبریزی: گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران
شکوفه فرشادیان: گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران
هاشم اندیشمند: گروه علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران

دریافت: ۹۱/۱۰/۳۱ **پذیرش:** ۹۲/۱/۲۲

چکیده

زمینه و اهداف: آنالوگ تستوسترون انانتات (Testosterone Enanthate, TE) جهت درمان بیماران با سطح تستوسترون پلاسمای کم و افزایش حجم و قدرت ماهیچه ورزشکاران مورد استفاده قرار می‌گیرد. مطالعات نشان می‌دهند که سطح زیاد تستوسترون احتمالا بر روی پروفیل چربی‌های پلاسما تاثیر می‌گذارد. هدف این تحقیق تاثیر تجویز دوز بالای TE بر روی کلسترول تام، تری‌گلیسرید، لیپوپروتئین با چگالی بسیار کم (VLDL)، لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) و لیپوپروتئین با چگالی زیاد (HDL) پلاسمای موش صحرایی نر بالغ بود.

مواد و روش‌ها: برای انجام این تحقیق ۳۵ موش صحرایی نژاد Wistarبطور تصادفی به ۵ گروه ۷ تایی تقسیم شدند: گروه I) موش‌های گنادکتومی شده و دریافت کننده ۵ میلی گرم TE، گروه II) موش‌های گنادکتومی نشده و دریافت کننده ۵ میلی گرم TE، گروه III) موش‌های گنادکتومی شده و دریافت کننده ۰/۵ میلی لیتر روغن زیتون، گروه IV) گنادکتومی نشده و دریافت کننده ۰/۵ میلی لیتر روغن زیتون و گروه V) شاهد (موش‌های که هیچ ماده‌ای دریافت نکردند).

یافته‌ها: نتایج تحقیق ما نشان داد که بین گروها، تغییرات کلسترول پلاسما معنی دار نبود. سطح تری‌گلیسرید پلاسما گروه‌های I (P<۰/۰۰۱) و II (P<۰/۰۵) و سطح VLDL پلاسما گروه‌های I (P<۰/۰۰۱) و II (P<۰/۰۱) با گروه شاهد بطور معنی داری بالاتر بود. سطح لیپوپروتئین LDL پلاسما بین گروه‌های I و II با گروه شاهد تفاوت معنی داری مشاهده نشد اما سطح HDL در گروه II نسبت به گروه شاهد کاهش یافت (P< ۰/۰۵).

نتیجه گیری: مصرف TE سبب افزایش مقادیر تری‌گلیسرید و VLDL و کاهش HDL پلاسما می‌شود؛ از اینرو خطر مشکلات قلبی عروقی همواره افراد مصرف کننده TE نسبت به سایر افراد بیشتر تهدید می‌نماید.

کلید واژه‌ها: تستوسترون انانتات، پروفایل لیپید، پلاسما، موش صحرایی.

مقدمه

آنالوگ‌های آندروژنی جهت ایجاد سطح طبیعی تستوسترون پلاسما و یا درمان کمبود این هورمون تجویز می‌گردند. به دنبال مصرف این ترکیبات، میل جنسی و سطح انرژی بدن بهبود یافته، توده عضلانی بدون چربی و تراکم استخوانی افزایش می‌یابد؛ در نهایت نشاط و سلامتی را به افرادی می‌بخشد که از کمبود این هورمون رنج می‌برند. امروزه در بین بسیاری از جوانان و ورزشکاران جهان مصرف داروهای محرک استروئیدی جهت پیشرفت و افزایش رشد و تقویت ماهیچه‌های بدن و آنچه که خود آنرا کارآیی ورزشی تلقی می‌کنند رواج یافته است. مطالعات قبلی نشان داده که مصرف خود سرانه دوزهای زیاد از این قبیل داروها و یا هر ماده فیزیولوژیک نه تنها اثر مناسبی بر بهبود کارایی ورزشی ندارد بلکه می‌تواند سبب پیدایش عوارض پیش بینی نشده‌ای شود که حتی منجر به مرگ فرد مصرف کننده شود. انواع استرهای تستوسترون رایج شامل پروپیونات، انانتات، آندکانوات یا سیپیونات

می‌باشند که بصورت تزریقی و خوراکی مصرف می‌شوند. به دلیل خواص این آنالوگ‌ها که بطور معمول حدود یک هفته غلظت تستوسترون پلاسما را بطور موثر در سطح بالا حفظ می‌کنند (۱) و قیمت مناسب و در دسترس بودن آن جهت تنظیم و کنترل باروری مردان و بویژه در درمان بیماران هیپوگنادیسم (بیش از ۳ دهه کاربرد دارد)، متاسفانه این آنالوگ تستوسترون بدور از تشخیص و دستور پزشک در بین ورزشکاران جهت افزایش رشد و قدرت ماهیچه‌ها نسبت به سایر آنالوگ‌های تستوسترون مورد سوء مصرف بیشتری قرار می‌گیرد. مصرف بی رویه این ترکیبات هورمونی اثرات زیانباری بر سیستم قلب و عروقی دارد که نتایج جبران ناپذیری را به دنبال دارد (۳،۲). تحقیقات در مورد ارتباط تستوسترون با فاکتورهای موثر بر بروز آترواسکلروزیس خرگوش-های نر نیوزلندی نشان داد که تستوسترون با تغییر در پروفیل چربی های خون، افزایش پراکسیداسیون چربی‌ها، افزایش سطح فیبرینوژن و تاثیر در سیستم انعقادی، احتمال بروز مشکلات قلبی و عروقی را افزایش می‌دهد (۴). با وجود تحقیقات انجام شده نقش تستوسترون اگزوژنی در متابولیسم لیپوپروتئین‌ها ضد و نقیض گزارش شده و اطلاعات تجربی و بالینی در مورد نقش تستوسترون در بیماری آترواسکلروزیس در مردان بحث بر انگیز می‌باشد (۶،۵). ثابت شده که افزایش سطوح کلسترول تام، LDL، VLDL، تریگلیسریدها و بالا بودن نسبت LDL:HDL و کاهش مقدار HDL پلاسما، با مشکلات قلبی و عروقی ارتباط دارد (۱۰،۹،۸،۷،۴). در این زمینه محققان در ارتباط با تاثیر طولانی مدت TE بر چربی پلاسما و عملکرد پارامترهای کبد در میمون‌های نژاد rhesus نشان دادند که مصرف TE سبب کاهش معنی‌دار سطح HDL، افزایش سطح LDL پلاسمایی و افزایش نسبت HDL:LDL در طول دوره اعمال تیمار می‌شود (۱۱). بدنبال مصرف غیر اصولی این ترکیبات خطر بروز مشکلات قلبی و عروقی زندگی این افراد را همواره تهدید می‌کند (۱۲). بنابراین بررسی تاثیر استفاده از این هورمون اگزوژن (TE) بر HDL، LDL، VLDL، کلسترول و تری گلیسریدهای خون که با خطر بیماری-های قلب و عروقی ارتباط دارند از اهمیت بالایی برخوردار است. بنابراین، باتوجه به افزایش مصرف آنالوگ TE در بین جوانان و ورزشکاران و اثرات نامطلوب فوق الذکر آن، ما تلاش نمودیم که در این آزمایش ارتباط بین مصرف TE و فاکتورهای موثر بر بروز خطر مشکلات قلبی و عروقی در موش صحرایی را بررسی کنیم.

مواد و روش‌ها

این تحقیق در گروه علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد واحد تبریز بر روی جنس نر موش صحرایی نژادWistar انجام شد. حیوانات از لانه دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد تهیه شدند. سن متوسط موش‌های آزمایش ۲-۲/۵ ماه و وزن آن‌ها بین ۱۸۰-۲۰۰ گرم بود. حیوانات در شرایط استاندارد ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای حدود ۲۵ درجه سانتی گراد در قفس‌های استاندارد نگهداری و با رژیم متعارف استاندار حیوانات خانگی (پلت) بطور یکسان تغذیه شدند. ۳۵ موش صحرایی نژادWistar بطور تصادفی به ۵ گروه (۷ حیوان در هر گروه) در یک طرح متعادل کاملا تصادفی تقسیم شدند: گروه I) حیوانات گنادکتومی شده که ۵ میلی‌گرم TE (شرکت داروسازی ابوریحان) به ازای ۱۰۰ گرم وزن بدن محلول در ۰/۵ میلی‌لیتر روغن زیتون دریافت کردند، گروه II) حیوانات غیر گنادکتومی دریافت کننده ۵ میلی‌گرم TE به ازای ۱۰۰ گرم وزن بدن محلول در ۰/۵ میلی‌لیتر روغن زیتون، گروه III) حیوانات گنادکتومی شده دریافت کننده ۰/۵ میلی‌لیتر روغن زیتون بعنوان حلال و گروه IV) حیوانات غیر گنادکتومی دریافت کننده ۰/۵ میلی لیتر‌روغن زیتون گروه V) حیوانات گنادکتومی نشده و ماده‌ای نیز دریافت نکرده‌اند (شاهد) عمل گنادکتومی حیوانات، توسط کتامین بصورت تزریق داخل عضلانی (به مقدار ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و تحت بیهوشی سبک توسط اتر انجام شد. جهت عمل گنادکتومی پوست اسکروتوم بطور کامل تراشیده و سپس یک شکاف به طول یک سانتی متر در امتداد خط میانی بیضه‌ها روی اسکروتوم ایجاد شد و بعد از خارج کردن بیضه‌ها محل جراحی با سرم فیزیولوژی شستشو و سپس بخیه شد. دوز بالای TE (۵ میلی گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن) بر اساس مطالعات پیشین در این آزمایش در نظر گرفته شد (۱۳،۲،۱). تزریق دارو به گروه‌ها، پنج روز بعد از عمل گنادکتومی آغاز شد و هفته‌ای یکبار و بصورت درون صفاقی به مدت ۶۰ روز ادامه یافت، یک هفته پس از آخرین تزریق از ناحیه دم حیوانات تمام گروه‌ها یک مرتبه خونگیری انجام شد و مقادیر کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL، LDL، VLDL پلاسمای خون تمام ۳۵ حیوان مورد استفاده در این مطالعه با استفاده از کیت‌های تجاری ویژه هر کدام از متابولیت‌ها (شرکت پارس آزمون) اندازه گیری شد. جراحی حیوانات در سالن تشریح حیوانات و تست‌های خونی در آزمایشگاه هماتولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد واحد تبریز انجام شد.

داده‌های جمع آوری شده مربوط به متابولیت‌های خونی (کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL، LDL، VLDL) موش‌های مورد مطالعه با روش آزمون آماری one- way ANOVA به کمک نرم افزار SPSS (ویرایش۱۶) مورد آنالیز قرار گرفت و برای آزمون مقایسه میانگین تیمارها این مطالعه از آزمون توکی (Tukey, HSD) استفاده شد. حداقل سطح معنی‌داری آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

نتایج حاصل از اندازه‌گیری سطح کلسترول تام و تری‌گلیسرید پلاسما در نمودار ۱ و سطح لیپوپروتئین‌های HDL، LDL و VLDL پلاسما در جدول ۱ بصورت انحراف معیار± میانگین نشان داده شده است. این مطالعه نشان داد که سطح کلسترول تام پلاسما بطور معنی دار (P=۰/۰۱) در گروه‌های آزمایشی تغییر یافت. سطح کلسترول تام حیواناتی که در گروه‌های دریافت کننده تستوسترون (P=۰/۶۰۹، II و P=۰/۹۴۰، I) بودند، با وجود افت

آن نسبت گروه شاهد تفاوت معنی‌دار را نشان نداد، اما سطح کلسترول تام گروه شاهد نسبت به گروه‌های III (P=۰/۰۰۱) و IV (P=۰/۰۱) بطور معنی‌دار پایینتر بود.

نتایج آنالیز واریانس نشان داد که میزان تری‌گلیسرید و VLDL پلاسمای حیوانات مورد مطالعه تحت تاثیر تیمارهای آزمایش بطور معنی‌داری (P=۰/۰۰۱) تغییر پیدا کرد. همچنین، سطح تری-گلیسرید پلاسمای حیوانات گروه‌های I (P=۰/۰۰۱)، II (P=۰/۰۱۶) و III (P=۰/۰۲۵) و سطح VLDL پلاسما گروه-های I (P=۰/۰۰۱)، II (P=۰/۰۰۶) و III (P=۰/۰۲۰) در مقایسه با گروه شاهد آنها در سطح معنی‌داری افزایش یافت.

پس از اجرای آزمایشات و تجزیه و تحلیل نمونه‌ها مشاهده شد که در نتایج به دست آمده از آنالیز واریانس داده های LDL، در پلاسمای حیوانات آزمایشی تغییر معنی داری (P=۰/۰۸۳) وجود ندارد. بنابراین داده های به دست آمده از مقایسه میانگین تیمارهای گروه‌های I (P=۰/۹۸۳) و II (P=۰/۸۳۵) با گروه شاهد تفاوت معنی‌داری در سطح این لیپوپروتئین نشان نداد، اما سطح LDL در گروه شاهد نسبت به گروههای III (P=۰/۰۲۵) و IV (P=۰/۰۴۶) کاهش معنی‌داری را نشان داد.

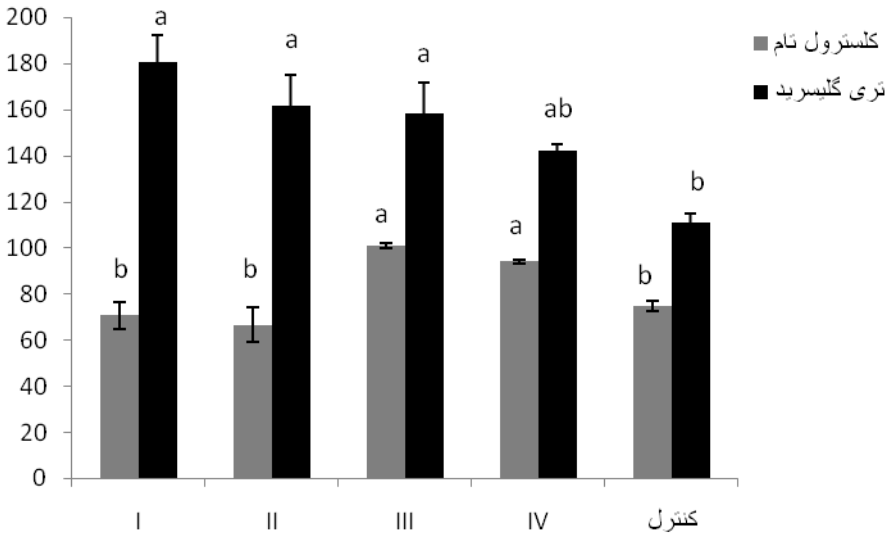
نتایج حاصل از تشخیص HDL پلاسما حیوانات گروه های آزمایشی از تاثیر معنی دار (P=۰/۰۱۱) تیمارهای اعمال شده بر روی این لیپوپروتئین حکایت دارد. در این آزمایش HDL پلاسمای گروه II بطور معنی‌دار در مقایسه با گروه‌های III (P=۰/۰۱۸)، IV (P=۰/۰۳۶) و گروه شاهد (P=۰/۰۳۰) کمتر بود.

جدول ۱: مقایسه میانگین‌های (M± SD) بین تیمارها در ارتباط با لیپوپروتئین‌های پلاسمای جنس نر موش‌های صحرایی نژاد Wistar

تیمار	HDL		LDL		VLDL	
	SD ±	میانگین	SD ±	میانگین	SD ±	میانگین
I	۸/۸۲	۳۴/۳۳^{ab}	۱/۴۸	۱۱/۱۴^{b}	۲/۳۷	۳۶/۱۴^{a}
II	۱/۲۳	۲۷/۵۰^{b}	۶/۹۶	۱۶/۸۰^{ab}	۵/۹۲	۳۲/۳۷^{a}
III	۶/۱۳	۳۸/۴۲^{a}	۷/۳۴	۳۰/۶۶^{a}	۶/۹۷	۳۱/۶۹^{a}
IV	۶/۶۵	۳۷/۵۰^{a}	۵/۶۰	۲۶/۶۷^{a}	۰/۶۳	۲۸/۴۰^{ab}
کنترل	۲/۶۶	۳۷/۷۷^{a}	۶/۹۱	۱۴/۸۲^{b}	۷/۲۷	۲۲/۲۳^{b}

I = موش‌های گنادکتومی شده و دریافت کننده ۵ میلی گرم TE؛ II= موش‌های گنادکتومی نشده و دریافت کننده ۵ میلی گرم TE؛ گروه III= موش‌های گنادکتومی شده و دریافت کننده ۰/۵ میلی لیتر روغن زیتون؛ IV= گنادکتومی نشده و دریافت کننده ۰/۵ میلی لیتر روغن زیتون.

* عدم حروف مشترک اختلاف معنی دار در سطح ۰/۰۵ را نشان می‌دهد. SD: انحراف معیار.



نمودار۱: الگوی تغییرات بین تیمارها (Mean± SD) در ارتباط با سطح کلسترول تام (Cholesterol Total) و تری گلیسرید (Triglyceride) پلاسمای جنس نر موش-های صحرایی نژاد Wistar.

I = موش‌های گنادکتومی شده و دریافت کننده ۵ میلی گرم TE؛ II= موش‌های گنادکتومی نشده و دریافت کننده ۵ میلی گرم TE؛ گروه III= موش‌های گنادکتومی شده و دریافت کننده ۰/۵ میلی لیتر روغن زیتون؛ IV= گنادکتومی نشده و دریافت کننده ۰/۵ میلی لیتر روغن زیتون.

* عدم حروف مشترک اختلاف معنی دار در سطح ۰/۰۵ را نشان می‌دهد. SD: انحراف معیار.

بحث

تزریق TE در یک دوره ۶۰ روزه در موش‌های صحرایی نژاد Wistar تغییر قابل توجه‌ای در کلسترول تام بین هیچ یک از گروه‌های دریافت کننده TE با تیمار شاهد را نشان نداد، اما در حیوانات دریافت کننده TE یک افت نامحسوسی از این متابولیت نسبت به تیمار شاهد مشاهده شد. نتایج ضد و نقیضی در تحقیقاتی که تا کنون در ارتباط با تغییرات کلسترول تام پلاسما به دنبال مصرف استرهای آندروژنی انجام شده، گزارش شده است. برخی از محققین همسو با نتایج ما گزارش کردند که مصرف دوزهای زیاد استرهای آندروژنی تاثیری بر کلسترل تام پلاسما ندارد (۱۱ ،۱۴، ۱۵، ۱۶، ۱۸، ۱۹). همچنین Larsen و همکاران نشان دادند که سطح کلسترول پلاسما خرگوش‌هایی که تستوسترون دریافت کردند بطور معنی داری کاهش می‌یابد (۱۷). تستوسترون در بدن قادر است به ۱۷ بتا- استرادیول و ۵ آلفا- دی هیدروتستوسترون تبدیل شود. در این راستا گزارش شده که هورمون ۱۷ بتا- استرادیول، سبب افت سطح کلسترول پلاسما می‌گردد (۲۰)، اما شواهدی دال بر تاثیر ۵ آلفا- دی هیدروتستوسترون بر روی تغییر سطح کلسترول وجود ندارد. این در حالی است که Hartgens و همکاران نشان دادند در ورزشکارانی که دوزهای بالای (۲۰۰ mg در هفته) آنالوگ ناندرلون دکانوات دریافت نمودن سطح کلسترول پلاسما افزایش می‌یابد (۱۵)، این نتایج احتمالا به دلیل تفاوت در نوع و میزان داروی مصرفی و ماده آزمایشی با نتایج ما مغایر بود. متاسفانه در فرضیه تحقیق ما تشخیص سطح میزان تستوسترون و مشتقات آن گنجانده نشد، اما با توجه به نتایج سایر محققین که در بالا ذکر شد، دلیل احتمالی افت نسبی کلسترول در تیمار I و II نسبت به تیمار شاهد و سایر تیمارها تاثیر هورمون استرادیول می‌باشد.

بر اساس مطالعات Hokanson و Austin و مطالعات Haring و همکاران، افزایش سطح تری‌گلیسرید پلاسما یک فاکتور تهدیدکننده بیماری‌های قلبی و عروقی برای مردان و زنان می‌باشد (۲۱، ۲۲). در مطالعه حاضر سطح تری‌گلیسرید گروه‌های I، II و III تیماری در مقایسه با گروه شاهد افزایش معنی‌داری را نشان داد. بعلاوه، سطح این پارامتر در گروه‌های گنادکتومی شده نسبت به گروه‌های گنادکتومی شده و مقدار آن در بین حیوانات دریافت کننده تستوسترون نسبت به حیوانات سایر گروه‌ها بیشتر بود. احتمالا دلیل آن را می‌توان به تفاوت در سطح تستوسترون پلاسمای این حیوانات دانست، به عبارت دیگر کاهش یا عدم ترشح این هورمون در حیوانات گنادکتومی و دریافت کننده TE تحت تاثیر فیدبک منفی تستوسترون اگزوژن بر سلول‌های لایدیک، سطح تستوسترون پلاسما کاهش یافته و به دنبال آن فعالیت آنزیم لیپاز چربی کاهش می‌یابد، بنابراین احتمالا سطح تری‌گلیسرید پلاسما در حیوانات گنادکتومی شده و دریافت کننده دوز زیاد تستوسترون به علت کاهش متابولیسم، افزایش می‌یابد (۴). همچنین اشاره شده به دنبال مصرف استرهای آندروژنی، مشتقات حاصل از آنها بویژه دی هیدروتستوسترون میزان تری گلیسریدهای پلاسما را افزایش می‌دهند (۲۳). نتایج ما با بعضی از مطالعات مغایر بود (۱۱،۱۵)؛ احتمال می‌رود علت آن تفاوت در طول دوره و دوز مصرفی در آزمایشات باشد؛ با این وجود این نتایج منطبق با آزمایشات Bai و Kurup بود (۲۴). بنابراین تزریق TE با افزایش سطح تری گلیسریدهای پلاسما می‌تواند مصرف کننده‌های این استر را مستعد مشکلات قلب وعروقی نماید.

در تحقیق حاضر سطح VLDL پلاسمای گروه‌های دریافت کننده TE در مقایسه با گروه شاهد افزایش معنی‌داری را نشان داد، سطح این پارامتر در گروه‌های گنادکتومی شده نسبت به گروه‌های غیرگنادکتومی بیشتر بود. دلیل بالا بودن سطح VLDL در پلاسمای حیوانات گنادکتومی شده نسبت به حیوانات غیر گنادکتومی شده را می‌توان به حساسیت این حیوانات به TE تزریقی و همچنین تغییر در آپوپروتئین موجود در لیپوپروتئین‌ها نسبت داد (۲۵). نتایج به دست آمده در این تحقیق با گزارشات سایر محققان (۶) در ارتباط با افزایش میزان VLDL پلاسمای و به دنبال تجویز استرهای آندروژنی مطابقت دارد. در مطالعات گذشته محققان گزارش کردند که همبستگی منفی بین سطح تستوسترون خون مردان با سطح VLDL پلاسما وجود دارد (۲۶)، این در حالی است که در این مطالعه مشاهده شد که برخلاف این نظریه با تزریق تستوسترون به گروه حیوانات گنادکتومی نشده سطح VLDL افزایش یافت؛ احتمال می رود که دلیل عدم تطابق نتایج ما و گزارش پیشین گونه حیوان مورد مطالعه و همچنین استفاده از آنالوگ تستوسترون تجاری انانتات در مطالعه ما باشد هرچند که جهت روشن تر شدن این امر در مطالعات آتی نیازمند به تشخیص سطح تستوسترون پلاسما پس از اعمال تیمار می‌باشد. لیپوپروتئین VLDL یکی از فاکتورهایی است که ارتباط خطی با مشکلات سیستم قلب و عروقی دارد (۲۷). بنابر این افزایش سطح این ترکیب در پلاسما به علت مصرف دوزهای بالای TE می‌تواند سلامت قلبی و عروقی افراد را تهدید کند.

اندازه‌گیری سطح LDL پلاسمای حیوانات گروه‌های دریافت کننده تستوسترون نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی‌داری را نشان ندادند. بعلاوه نتایج ما نشان داد که با وجود عدم تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های دریافت کننده تستوسترون، سطح LDL پلاسمای حیوانات بدون گنادکتومی نسبت به حیوانات گنادکتومی شده

بیشتر بود. مطالعات قبلی نشان داد که با تزریق دوزهای بالای تستوسترون فعالیت لیپاز کبدی افزایش می‌یابد (۱۶) که بدنبال آن آپوپروتئین موجود در لیپوپروتئین ها (LDL و HDL) را کاتالیز می‌نماید (۲۸،۱۶،۱۵) و در نهایت موجب کاهش سطح این لیپوپروتئین‌ها می‌شود. از طرفی نتایج این آزمایشات نشان می‌دهد، پلاسمای تیمارهایی که سطح LDL پائینی دارند، میزان پیش ساز آن (VLDL) بطور نسبی بالا است. بنابراین افت نامحسوس LDL پلاسما در گروه I و II نسبت به گروه کنترل در نتایج تحقیق حاضر، احتمالا با دلایل فوق الذکر ارتباط داشته باشد. در مطالعه دیگر اشاره شده است که مصرف ترکیباتی که کلسترول تام را کاهش دهد، کاهش LDL را به دنبال دارد (۲۹)؛ همچنین این محققان اشاره کردند که کاهش مشکلات قلبی با کاهش سطح LDL همبسته نیست. بعضی از محققین افزایش سطح LDL بر اثر مصرف استرهای آندروژنی را گزارش کردند (۱۵،۱۱،۵،۴) که با نتایج ما همسو نیست، احتمالا دلیل آن تفاوت در شیوه مصرف، دوز و نوع آندروژن مورد استفاده و همچنین زمان نمونه برداری باشد. با اینحال نتایج مشابه‌ای با این مطالعه در مورد مصرف این ترکیبات و افت LDL پلاسما گزارش شده است (۴ ،۸ ،۳۰).

در تحقیق حاضر HDLپلاسمای حیوانات غیر گنادکتومی و دریافت کننده TE (I و II) نسبت به سایر گروه‌ها افت معنی‌داری را نشان داد. این نتایج احتمالا اشاره به این دارد که افزایش تستوسترون به علت مصرف اگزوژنوسی آن، کاتابولیز کننده‌های HDL مانند لیپاز کبد و لیپوپروتئین را فعال می‌کند (۳۱) و با توجه به وظیفه این آنزیم‌های فعال در کاتالیز آپوپروتئین‌ها، سبب پائین آمدن HDL پلاسما شود. نتایج ما، گزارشات قبلی (۸،۱۱، ۱۵، ۳۲، ۳۳) را در ارتباط با تاثیر تستوسترون بر افت HDL پلاسما و افزایش خطر بروز حوادث سیستم قلبی و عروقی را تایید می‌کند. مطالعات قبلی محققین نشان داد که همبستگی منفی بین آندروژن‌ها و لیپوپروتئین HDL پلاسما و ارتباط مستقیمی بین میزان HDL پلاسما و سلامت سیستم قلب و عروق در انسان و سایر گونه‌ها وجود دارد (۱۵). بنابراین تحقیق حاضر نشان داد که مصرف دوزهای زیاد TE با کاهش سطح HDL پلاسما خطر بروز بیماری-های قلب و عروقی را افزایش دهد.

در پایان نکته‌ای که باید به آن توجه شود این است که در بررسی حاضر، تحقیق روی حیوانات آزمایشگاهی سالم انجام شده است، لذا در موارد بالینی بسته به سن و وضعیت کلینیکی بیمار، مطالعه آن حساسیت و دقت خاصی را می‌طلبد تا عوارض جانبی هورمون به حداقل ممکن برسد. از طرفی این نتایج، فقط در مورد استر انانتات تستوسترون سندیت دارد و فرم‌های دیگر این هورمون ممکن است شرایط متفاوتی را از نظر تغییر پروفایل چربی پلاسما ایجاد نماید.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج بدست آمده، بویژه افزایش مقادیر تری‌گلیسرید، VLDLو کاهش HDL و با استناد به مطالعات پیشین در زمینه ارتباط این متابولیت‌ها با خطر مشکلات قلبی و عروقی، افرادی (مردان) که تستوسترون انانتات با دوزهای بالا دریافت می‌دارند، همواره خطر بروز این مشکلات در آنها نسبت به سایر افراد جامعه بالاتر است.

تقدیر و تشکر

نویسندگان این تحقیق از زحمات ارزنده جناب آقای دکتر حسین دقیق کیا عضو هیئت علمی محترم گروه علوم دامی دانشگاه تبریز- جهت تهیه این اثر سپاسگزاری می‌نمایند.

References

1. Shyder PJ, Limbird LE. Androgenous In: Hardman Goodman & Gilman. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*.10th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; PP: 11635-11646.
2. Ai J, Nekoeyan AA, Shodjaei J. The effect of supperphisiological doss of Testosterone Enanthate on histological myocardium changes in male rats. *Sci J Med* 2007; **6**(2): 165-175.
3. Stimac D, milic S, Dintinjana RD, Kovac D, Ristic S. Androgenic/anabolic steroid-induced toxic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002; **35**: 350-352.
4. Aydilek N, Aksakal M. Effects of Testosterone on Lipid Peroxidation, Lipid Profiles and some Coagulation Parameters in Rabbits. *J Vet Med* 2005; **52**: 436-439.
5. Semmens J, Rouse I, Beilin LJ, Masarei JRL. Relationship of plasma HDL cholesterol to testosterone, estradiol, and sex-hormone-binding globulin levels in men and woman. *Metab* 1983; **32**: 428-432.
6. Khaw KT, Barrett-Connor E. Endogenous Sex Hormones, High Density Lipoprotein Cholesterol, and

Other Lipoprotein Fractions in Men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1991; **11**: 489-494.

7. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM) results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; **19**: 2-11.
8. Frisch F, Sumida K. Temporal effects of testosterone propionate injections on serum lipoprotein concentrations in rats. *Med Sci Sports Exerc* 1999; **31**: 664-669.
9. Glazer G. AtherogeIIc effects of anabolic steroids on serum lipid levels. *Arch Intern Med* 1991; **151**: 1925-1933.
10. Cullen P. Evidence That Triglycerides Are an Independent Coronary Heart Disease Risk Factor. *Am J Cardiol* 2000; **86**(9): 943-949.
11. Alpana T, Rajalakshmi M, Antony JD, Sharma RS, Bajaj JS. Effects of long-term use of testosterone enanthate. II. Effects on lipids, high and low density lipoprotein cholesterol and liver function parameters. *Int J Androl* 1999; **22**: 347-355.
12. Fontana K, Coutinho H, Oliveira F, Leonardo MB, Alberto C, De-Lacerda M, et al. Adverse effect of the anabolic–androgenic steroid mesterolone on cardiac remodelling and lipoprotein profile is attenuated by aerobics exercise training. *Int J Exp Path* 2008; **89**: 358-366.
13. Bhasin S, Store TW, Berman N, Callegari C, Clevenger B, Phillips J, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *New Engl J Med* 1996; **335**: 52-53.
14. Pottelbergh V, Braeckman L, De Bacquer D, De Backer G, Kaufman JM. Differential contribution of testosterone and estradiol in the determination of cholesterol and lipoprotein profile in healthy middle-aged men. *Atheroscler* 2003; **166**: 95-102.
15. Hartgens F, Rietjens G, Keizer HA, Kuipers H, Wolffenbuttel BHR. Effects of androgeIIc-anabolic steroids on apolipoproteins and lipoprotein (a). *Br J Sports Med* 2004; **38**: 253-259.
16. Herbst KL, Amory JK, Brunzell JD, Chansky HA, Bremner WJ. Testosterone administration to men increases hepatic lipase activity and decreases HDL and LDL size in 3 wk. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; **284**: 1112-1118.
17. Larsen BA, Nordestgaard BG, Stender S, Kieldsen k. Effect of testosterone on thermogenesis in cholesterol-fed rabbits with similar plasma cholesterol levels. *Atherosclerosis* 1993; **99**: 79-86.
18. Alexandersen P, Haarbo J, Byrjalsen I, Byrjalsen L, Lawaetz H, Christiansen C. Natural androgens inhibit male atherosclerosis: a study in castrated, cholesterol-fed rabbits. *Circ Res* 1999; **84**: 813-819.
19. Bruck B, Brehme U, Gugel N, Hanke S, Finking G, Lutz c, et al. Gender-specific differences in the effects of testosterone and estrogen on the development of atherosclerosis in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; **17**: 2192-2199.
20. Jonesa TH, Saadc F. The effects of testosterone on risk factors for, and the mediators of, the atherosclerotic process. *Atheroscler* 2009; **207**: 318-327.
21. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospectIIIe studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; **3**(2): 213-219.
22. Haring R, Baumeister SE, Volzke H, Dorr M, Felix SB, Kroemer HK, et al. Prospective association of low total testosterone concentrations with an adverse lipid profile and increased incident dyslipidemia. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; **181**: 86-96.
23. Move´rare-Skrtic S, Venken K, Andersson N, Lindberg MK, Svensson J. Dihydrotestosterone Treatment Results in Obesity and Altered Lipid Metabolism in Orchidectomized Mice. *Obesi* 2006; **14**: 662-672.
24. Bai LS, Kurup PA. Testosterone and lipid metabolism in rabbits. *Indian J Exp Biol* 1976; **14**: 705-707.
25. Takeuchi N, Go S, Murase M, Nomura Y, Takase H. Effects of Castration and Testosterone AdmIVstration on Serum Lipoproteins and Their Apoproteins in Male Spontaneously Hypertensive Rat. *Endocrinol* 1986; **118**: 1787-1794.
26. Khaw KT, Barrett-Connor E. Endogenous Sex Hormones, High Density Lipoprotein Cholesterol, and Other Lipoprotein Fractions in Men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1991; **11**: 489-494.
27. Castelli WD. The lipid risk factor in hypertension and cardiovascular Disease. *Br J CCDlin Pharmac* 1987; **24**: 59-60.
28. Dichek HL, Johnson SM, Akeefe H, Lo GT, Sage E, Yap CE, et al. Hepatic lipase overexpression lowers remnant and LDL levels by a noncatalytic mechanism in LDL receptor-deficient mice. *J Lip Res* 2001; **42**: 201-2010.
29. Traish AM, Kypreos KE. Testosterone and cardiovascular disease: An old idea with modern clinical implications. *Atheroscler* 2011; **214**: 244-248.
30. Tyagi A, Rajalakshmi MD, Jeyaraj A, Sharma RS, Bajaj JS. Effects of long-term use of testosterone enanthate. II. Effects on lipids, high and low density

lipoprotein cholesterol and lIIIer function parameters. *Int J Androl* 1999; **22**: 347-355.

31. Tikkanen MJ, Vikkila EA. Regulation of hepatic lipase and serum lipoprotein by sex steroids. *Am Heart J* 1987; **113**: 562-567.
32. Whitse EA, Boyko EJ, Matsumoto AM, Anawalt BD, Siscovick DS. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis. *Am J Med* 2001; **111**(4): 261-269.
33. Singh AB, Hsia S, Alaupovic P, Sinha-Hikim I, Woodhouse L. Buchanan TA, et al. The Effects of Varying Doses of T on Insulin Sensitivity, Plasma Lipids, Apolipoproteins, and C-Reactive Protein in Healthy Young Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**(1): 136-143.