علاقة مستوى بعض الهورمونات الأنثوية والدهونات في دم المصابات بأورام الثدي الحميدة والخبيثة

هدى يونس العطار

قسم علوم الحياة ، كلية العلوم ، جامعة الموصل ، الموصل ، العراق

(تاريخ الاستلام: ١ / ٣ / ٢٠١٠ ---- **تاريخ القبول:** ١١ / ١٠ / ٢٠١٠)

الملخص

تضمن البحث الحالي دراسة كيموحيوية وهرمونية لأمصال (٦٨) مريضة مصابة بأورام الثدي (حميدة وخبيثة) تراوحت أعمارهن مابين (١٨-٦٧) سنة، مع (١٥) أنثى غير مصابات تم اعتبارهن كمجموعة سيطرة وبنفس الفئة العمرية أعلاه وقد تم جمع عينات الدم من مستشفى حازم الحافظ للأورام والطب النووي ومستشفى الزهراوي التعليمي (مركز أمراض الثدي). وقسمت عينات المريضات إلى مجموعتين (قبل سن اليأس وبعده).

تم قياس تركيز الكوليستيرول، الكليسيريدات والبروتينات الدهنية عالية الكثافة للكوليستيرول والبروتينات الدهنية واطئة الكثافة للكوليستيرول والبروتينات الدهنية واطئة الكثافة جداً للكوليستيرول فضلاً عن هرمون محفز الجريبات وهرمون محفز الجسم الأصفر. دلت النتائج التي تم الحصول عليها من المريضات أعلاه على وجود تباين ، أظهرت النتائج ارتفاعاً معنوياً ($p<0.01$) في تركيز الكوليستيرول والكليسريدات والبروتينات الدهنية واطئة الكثافة جداً للكوليستيرول وعدم وجود تغير معنوي ($p>0.05$) في تركيز الدهن عالي الكثافة والبروتينات واطئة الكثافة للكوليستيرول واطئ الكثافة.

كما بينت النتائج وجود ارتفاع معنوي ($p<0.01$) في مستوى هرمون محفز الجسم الأصفر في مصل كل من الإناث قبل سن اليأس وبعده، بينما أظهر هرمون محفز الجريبات ارتفاع معنوي ($p<0.05$) في مصل الإناث قبل سن اليأس وانخفاض معنوي ($p<0.05$) في حالة سن اليأس. وقد أوضحت النتائج عدم وجود فرق معنوي ($p<0.05$) في جميع المتغيرات بالنسبة لأورام الثدي الحميدة مقارنة مع مجموعة السيطرة .

المقدمة :

تشمل الهورمونات المنسلية هرمون محفز الجريبات Follicle (FSH) Stimulating Hormone وهرمون محفز الجريبات (LH) Luteinizing Hormone [1] التي لها دور رئيس في السيطرة على نمو ووظيفة الجريبات Follicle وهي تعمل من خلال ارتباطها بمستقبلاتها الخاصة والتي تنتمي إلى الصنف الثانوي – G protein coupled receptors [2]. أن الاختلاف الوظيفي للمستقبلات الموجودة في المناسل ذو علاقة بفقدان الطفرات الوظيفية لمستقبلات الـ (LH) وهذا يتسبب في انقطاع الطمث Amenorrhea في الإناث بينما ضعف مستقبلات (FSH) يتسبب في حالة انقطاع الطمث فضلاً عن hypoplastic ovaries [3].

عند إصابة أحد أعضاء الجسم بخلل سواء كان مرضاً خمجياً Infection أو كان المرض ورمياً Tumor التأثير السلبي لهذه الأمراض على وظائف الجسم [4] يصاحبها تغيرات متنوعة في ظروف الخلية بعضها يشمل الجانب الكيميائي الحياتي لها والآخر النسجي، ونظراً لأهمية الجانب الكيميائي الحياتي وعلاقته المباشرة وغير المباشرة بما يحدث من تأثيرات تخريبية متنوعة في النسج المختلفة وحدوث الاضطرابات والتغيرات في العديد من المتغيرات الكيموحيوية في الجسم [5] لذا وجب متابعة هذه المتغيرات في الظروف الطبيعية والمرضية. بالنسبة للدهون وجد أن هناك ارتفاع في مستوى (تركيز) الأحماض الدهنية الكلية والكوليستيرول في مصل المصابين بالأورام أكثر من الأشخاص الطبيعيين معتمداً على الحالة السريرية، العمر والجنس وأن تركيز الدهون يتناسب مع هذه الأمراض إذ يزداد خلال فعالية المرض التكاثرية وينخفض خلال الاستجابة للعقار.

تعد الدهون من المكونات المهمة للخلية إذ تدخل في تركيب الأغشية المختلفة كأغشية الشبكة الاندوبلازمية والمايتوكوندريا والأغشية الخلوية والخارجية [6]. تبنى البروتينات الدهنية جميعاً في الكبد وترتبط بسرعة مع الدهون بنسب مختلفة لتكون أربعة أصناف رئيسية من البروتينات الدهنية وهي الكايلومايكرونات chylomicrons والبروتينات الدهنية واطئة الكثافة للكوليستيرول - Low Density Lipoproteins Cholesterol (LDL)، البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جداً Very low Density Lipoproteins - Cholesterol (VLDL) والبروتينات الدهنية عالية الكثافة - High Density Lipoproteins Cholesterol (HDL)، وان نسبة البروتين إلى الدهن في البروتين الدهني تؤثر على الكثافة ومعامل الترسيب [7].

الهدف من الدراسة :

يهدف البحث إلى معرفة تراكيز الدهون ومستوى كل من هرموني LH و FSH في أمصال الإناث المصابات بأورام الثدي الحميدة والخبيثة مقارنة بعينات السيطرة .

طرائق العمل

جمع عينات الدم :

١. العينات السليمة : تم الحصول عليها من متبرعات طبيعيات بعد سؤالهم عن حالتهن الصحية والتأكد من عدم إصابتهن بأي حالة مرضية أو فسلجية تؤثر على نتائج التحليل وبلغ عددهن (١٥) وعدت كمجموعة سيطرة .

٢. العينات المرضية : تم الحصول عليها من مريضات مشخصات من قبل أطباء أخصائيين (من مستشفى حازم الحافظ للأورام والطب

النووي ومستشفى الزهراوي التعليمي ، مركز أمراض الثدي)، بلغ عدد العينات (٦٨) يمثلن مصابات بأورام ثدي حميدة وخبيثة.

الاختبارات :

١. تقدير مستوى الهورمونات في مصل الدم :

تم قياس مستوى كل من هرموني محفز الجريبات ومحفز الجسم الأصفر باستخدام جهاز (Vitek Immuno Diagnostic Assay System) MINI VIDAS المعتمد على مبدأ التحليل المناعي إذ يمكن قياس عينة واحدة أو عدة عينات بالاعتماد على تقنية Enzyme Linked Fluoroscent Assay (ELFA).

٢. تقدير مستوى الكوليستيرول في مصل الدم :

قدر مستوى الكوليستيرول في مصل الدم باستخدام عدة التحليل الجاهزة من شركة (Sybrio paris – France) الفرنسية وهي طريقة أنزيمية متبعة من قبل quinonimine (8) .

٣. تقدير مستوى الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم :

تم قياس مستوى الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم باستخدام عدة التحليل الجاهزة من شركة (Sybrio paris – France) الفرنسية وهي طريقة أنزيمية متبعة من قبل (9).

٤. تقدير مستوى البروتينات الدهنية عالية الكثافة للكوليستيرول HDL – CH :

تم استخدام عدة التحليل الجاهزة من شركة (Sybrio paris – France) الفرنسية لقياس مستوى البروتينات الدهنية عالية الكثافة للكوليستيرول، وهي طريقة أنزيمية متبعة من قبل (10).

٥. تقدير مستوى البروتينات الدهنية واطئة الكثافة للكوليستيرول HDL-CH في مصل الدم :

تم حساب تركيز (LDL-CH) حسب معادلة (Friedwalds (11)).تركيز LDL = الكوليستيرول – VLDL – HDL

٦. تقدير مستوى البروتينات الدهنية واطئة الكثافة جداً للكوليستيرول VLDL – CH :

تم حساب تركيز (HDL-CH) حسب معادلة (Friedwalds) (11).

$$\text{تركيز VLDL} = \frac{\text{الكليسيريدات الثلاثية}}{٥}$$

٧. حساب معامل الجلطة القلبية Atherogenic Index (A.I) :

تم حساب هذا المعامل حسب ما أقر من قبل (National Cholesterolm Education Program Laboratory Standaraization) وحسب المعادلة :

$$\text{A.I.} = \frac{\text{الكوليستيرول الكلي}}{\text{HDL-C}}$$

النتائج والمناقشة :

يتبين من الجدول (١) عدم وجود تغير معنوي P>0.05 في مستوى كل من الكوليستيرول والشحول الثلاثية والدهن الواطئ الكثافة جداً في حالة الإصابة بأورام الثدي الحميدة ، بينما كانت الزيادة معنوية P<0.05 في مستوى المتغيرات الثلاثة في حالة الإصابة بأورام الثدي الخبيثة. أن للحوامض المتعددة غير المشبعة تأثير في مراحل حدوث الورم بسبب أكسدة الأواصر المزدوجة في هذه الحوامض وزيادة بيروكسدة الدهون ، كذلك فان زيادة الحوامض الدهنية المتعددة غير المشبعة في الغذاء تعمل على تحفيز فعالية أنزيم Protein kinase في غدد الثدي والذي يؤدي إلى زيادة فعالية مستقبلات الاستروجين والذي يعد من مسببات سرطان الثدي [12]. ونظراً لكون المواد الغذائية هي الأكثر عرضة لتفاعلات الجذور الحرة وتحولها إلى أشكال تعرف بالدهون الانتقالية والتي تلعب دوراً مهماً في إثارة التغيرات السرطانية في أنسجة الجسم [13,14].

وأظهرت النتائج فرقاً معنوياً P>0.05 في مستوى البروتين الدهني واطئ الكثافة LDL في مصل الإناث المصابات بأورام الثدي الحميدة والخبيثة مقارنة بمستوياتها في مجاميع السيطرة. كما أظهر معامل الجلطة القلبية فرقاً غير معنوياً P>0.05 في حالة الإصابة بأمراض الثدي الحميدة بينما أظهر زيادة معنوية P<0.05 في حالة الإصابة بأمراض الثدي الخبيثة.

الجدول ١ : تأثير الإصابة بأمراض الثدي الحميدة والخبيثة في مستويات الكوليستيرول والكليسيريدات الثلاثية والبروتينات الدهنية في مصل الدم

المتغيرات (mgldl)	المعدل ± الانحراف المعياري		
	السيطرة	الأورام الحميدة	الأورام الخبيثة
TC	25.82 ± 182.70	23.69 ± 202.10	17.00 ± 273.68*
TG	4.0 ± 68.16	3.5 ± 70.0	19.0 ± 210.6*
VLDL	0.8 ± 13.0	0.4 ± 15.2	3.6 ± 40.0 *
LDL	16.0 ± 142.8	15.7 ± 143.8*	16.0 ± 142.0*
HDL	9.2 ± 59.6	2.4 ± 58.9	13.0 ± 61.8
A.I.	3.0 ± 0.11	3.40 ± 0.90	0.13 ± 4.43*

* فرق معنوي عند مستوى $P \leq 0.5$

TC = الدهون الكلية Total Cholesterol

TG = الكليسيريدات الثلاثية Triglycerides

VLDL-C = البروتينات الدهنية واطئة الكثافة جداً للكوليستيرول Very Low Density Lipoprotein

LDL-C = البروتينات الدهنية واطئة الكثافة للكوليستيرول Low Density Lipoprotein

HDL-C = البروتينات الدهنية عالية الكثافة للكوليستيرول High Density Lipoprotein

A.I. = معامل الجلطة القلبية Atherogenic Index

يشير الجدول (٢) عدم وجود تغير معنوي P>0.05 في مستوى هرموني LH,FSH في حالة الإصابة بامراض الثدي الحميدة في كل من مجموعتي الإناث في حالة Follicular period و Postmenopausal مقارنة بمجاميع السيطرة. بينما كان هناك ارتفاع معنوي P<0.05 في مستوى هرمون FSH في مجموعتي الإناث المصابات بامراض الثدي الخبيثة مقارنة بالسيطرة وهذا يعود إلى ارتفاع مستوى هرمون اللبتين Leptin في حالة الإصابة بالسرطان وهذه الزيادة تعود إلى المستويات العالية من mRMA

وتحرير هرمون الليبتين من الأنسجة الدهنية وان هذه الزيادة تعمل على زيادة تحرير هرموني الـ LH,FSH إذ يعد هرمون الليبتين منظم للهرمونات الجنسية [15,16,17] وبهذا تعد الزيادة في مستوى هرمون FSH من عوامل الخطورة للإصابة بأورام الثدي الخبيثة.

كما يوضح الجدول ارتفاع مستوى هرمون LH في حالة Follicular period مقارنة بمجاميع السيطرة إذ أن هرمون الاستراديول يعاني زيادة معنوية في حالة الإصابة بسرطان الثدي [18] وان هذه الزيادة تؤدي إلى تحفيز تحرير هرمون LH بسبب عملية downregulation المهمة للمستقبلات الخاصة بالـ LH [19,20]. وقد حصل انخفاض معنوي $P<0.05$ في مستوى هرمون LH في مجموعة الإناث Postmenopausal وهذا يعود إلى انقطاع الطمث في هذه الفئة نتيجة ضعف المبايض [21] أو قد يعود إلى انتشار الورم إلى المبايض [22].

الجدول ٢ : تراكيز بعض الهورمونات في دم الإناث المصابات بأورام الثدي الحميدة والخبيثة

FSH (ng/ml)		LH (ng/ml)		
Premenopausal (Folliculor period)	**postmenopausal**	**Premenopausal (Folliculor period)**	**postmenopausal**	
6.1 ± 0.16	68.44 ± 3.38	9.83 ± 1.24	36.12 ± 2.30	**السيطرة**
6.44 ± 0.17	70.17 ± 4.21*	10.13 ± 2.16	37.18 ± 1.20	**الأورام الحميدة**
41.0 ± 9.40*	110.16 ± 6.32*	24.4 ± 5.90*	27.10 ± 4.40*	**الأورام الخبيثة**

* فرق معنوي عند مستوى $P \leq 0.5$

References:

1. Simon , M.J. Gromoll and E. Nieschlag. (1997). The Follicle – Stimulating Hormone receptor : Biochemistry, Mollecular Biology, Physiology and Pathophsiology. Endocr. Rev. 18 : 739-773.
2. Misrahi , M. ; M.T.Vu Hai ; N. Ghinea ; H. Loosfelt ; G. Meduri ; M. Atger ; A. Jolivet; B. Gross ; J.F. Savoureat ; P. Dessen and E. Milgrom. (1993). Mollecular and Cellular biology of gonadotropin receptors in the ovary. E.Y. Adashi and C.K. Leung, editors. Raven press, New York, 57-92.
3. Latronico, A.C. ; J. Anasti ; I.J. Arnhold ; R. Rapaport ; B.B. Mendonca ; W. Castro ; C. tsigos and G.P. Chrousos. (1996). Testicular and ovarian resistance to luteinizing hormone caused by activating mutations of the luteinizing hormone – receptor gene. N. Engl. J. Med. 334 : 507.
4. Davidsons , principle and practice of medicine , C.R.W. Edwards ; I.A.D. Bourcheir and C. Haslette ; Eds, Churchill living stone. (1999). 7th ed., p-112.

٥. عبد الفتاح رشدي فتوح (١٩٨٨). اساسيات عامة في علم الفسيولوجيا. ذات السلاسل للطباعة والنشر . الطبعة الثانية . ص ٩٣.

6. Oscar Bodansky. (1975). Biochemistry of Human Cancer. Pub. By Academic press, INC. (London). LID.
7. Gray , C.H. and Howorth , P.J.N. (1980). Clinical chemical pathology, 9th ed. Edwards Arnold, 1td, 41 Bedford squore, London, P. 135.
8. Richmond , W. (1973). " Preparation and properties of a cholesterol oxidase frome nocardia sp. And its application to the enzymatic assay of total cholesterol in serum ". Clin. Chem. 19 (12) : 1350-1356.
9. Fossati , P. and Prencipe , L. (1982). " Serum triglycerides determined calorimetrically with an enzyme that produced hydrogen peroxide ". Clin. Chem. 28 (10) : 2077.
10. Kostner , G.M. (1976). " Enzymatic determination of cholesterol in high density lipoprotein fraction prepared by polyanion precipitation ". Clin. Chem. 22 (5) : 698.
11. Sewerynek . J. ; Wiktorska , J. ; Nowak , D. and Lewinski , M. (2000). Methimazole protection against oxidative stress induced by hyperthyroidism in graves disease. Endocrine Regulations. 34 : 83-89.
12. Dietrich , M. ; Block , G. ; Hudes , M. ; Morrow , D. ; Norkus , P. and packer , J. (2002). Antioxidant supplementation decrease lipid peroxidation biomarker F(2) – isoprostanes in plasma of smokers. Can. Epidem. Biomar. 11 (5) : 501-506.
13. Turkdogan , M.K. and Hekim , H. (1998). Lipid peroxidation and upper gastrointestinal cancers. Eastern J. Med. 3 (2) : 39-42.

14. Al-Kanhal , M.A. ; F. Aotjman ; Ahmad , A.A. and Murshed K.S. (2002). Effects of pure and oxidized cholesterol-rich diets on some biochemical parameters in rats. Int. J. of F. Sci. and Nutr. 53 : 381-388.
15. Sinha , M.K. and Caro , J.F. (1998). Clinical aspects of Leptin. Vitam. Horm. 54 : 1-30.
16. Ong , KKL. ; Ahmed , ML and Dunger DB. (1999). The role of Leptin in human growth and puberten. Acta paediatr 433 (suppl.). 95-98.
17. Mantzoros , CS : Role of leptin in reproduction. (2000). Ann NY Acad. Sci. 900 : 174-183.
18. Al-Attar , H.Y. (2005). An Enzymatic and Hormonic study of the Blood and tissues of Benign and Malgnant Breast tumors in the City of Mosul and some of the Northern Region. Ph.D. Thesis , College of Science , Univesity of Mosul , Mosul – Iraq.
19. Misrahi , M. , M.T. Vu Hai , N. Ghinen , H. Loosfelt , G. Meduri , A. Jolivet , B. Gross , J.F. Savouret , P. Dessen and E. Milgrom. (1993). Molecular biology of gonadotropin receptors. In the ovary. E.Y. Adashi and C.K. Leuny , editors , Raven press , New York , 57-92.
20. Layman , L.C. ; E.S. Lee ; D.B. Peajk ; A.B. Nammoun ; K.V. Vu ; B.L. Van Lingen ; M.R. Gray ; P.G. McDonough ; R.H. Reindollar and J.L. Jameson. (1997). Delayed puberty and hypogonadism Caused by mutation in the follicle – stimulating hormone. N. Engl. J. Med. 337 : 607-611.
21. Laue , L.L. ; S.M. Wu ; M. Kudo ; C.J. Bourdony ; G.B. Culter Jr. ; A.J.W. Hsueh and W.Y. Chan (1996). Compound heterozygous mutations of luteinizing hormone receptor. Mol. Endocrinol. 10 : 937-987.
22. Tessitore , L. ; Vizio , B. ; Jenkins , O. (2000). Leptin expression breast cancer patients. Int. J. Mol. Med. 5 : 421-426.

The Relegation of Female Hormones Level with Blood Lipids Concentration in Breast Tumors

Huda Y. Al-Attar
Dept. of Biology, College of Science, Mosul University, Mosul, Iraq
(**Received:** 1 / 3 / 2010 ---- **Accepted:** 11 /10 / 2010)

Abstract :

In this study the Biochemical and hormonal changes has been demonstrated on the serum of (68) females, with Benign and Malignant Breast cancer, and (15) controls, whose ages range was (18-67) years. Samples had been obtained from Hazim Al-Hafed hospital for tumors and Al-Zahrawi Hospital (Breast Disease Center).

The study included measurement of the concentration of cholesterol, triglycerides, High Density Lipoproteins (HDL), Low Density Lipoproteins (HDL) and Very Low Density Lipoproteins (VLDL), as well as Luteinizing Hormone (LH) and Follicle – Stimulating Hormone (FSH).

The results showed significant increase ($p<0.01$) in cholesterol, triglycerides and (VLDL) concentration, while there is no diflerence in serum (HDL) and (LDL) concentrations comparing with controls. The results also showed significant increasment ($p<0.001$) in (FSH) level in all females with breast cancer while there was significant increament ($p<0.05$) in (LH) level in follicular period and significant decrease ($p<0.05$) in postmenopausal.

The results showed no change in all parameters in serum of females with benign tumors comparing with controls.