

GBq, mean 14.42 GBq. In 63% of patients the treatment was repeated. In 7 patients distant metastases showed no or hardly any radioiodine uptake. 26% of patients underwent complementary neck and mediastinum field external beam radiotherapy (EBR). Four patients with bone metastases were treated surgically, five underwent EBR on the diseased field. Presently in 13 (42%) patients no signs of active thyroid cancer are being noticed. Six patients (19%) has died of thyroid cancer.

**Conclusions:** In patients with DTC previous strumectomy for nodular goiter seems to act as a risk factor for development follicular or Hürthle cell carcinoma, as well as to increase the risk of non beneficial clinical course of the disease and prognosis. Thus we would like point on the need of the cautious monitoring of patients after strumectomy for non oncological indications.

S-13

### Andropauza

Przewodniczący sesji:

Romuald Dębski, Stefan Zgliczyński

## Wykład programowy

PR13

### SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO HORMONALNEGO LECZENIA ZASTĘPCZEGO (HLZ) TESTOSTERONEM U STARSZYCH MĘŻCZYZN Z HIPOGONADYZMEM

Michał Rabijewski, Magdalena Kubuj, Stefan Zgliczyński

Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

**Celem pracy** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa hormonalnego leczenia zastępczego (HLZ) testosteronem u pacjentów z klinicznymi objawami hipogonadyzmu.

**Materiał** stanowiło 124 mężczyzn w wieku od 46 do 75 lat (śr. 64±1,8 lat) z objawami hipogonadyzmu takimi jak: obniżenie jakości życia i libido oraz zaburzeniami erekcji i obniżeniem stężenia testosteronu w surowicy  $\leq 4 \mu\text{g/L}$  oraz wskaźnika andropauzy  $\leq 1$ .

**Leczenie** polegało na stosowaniu enantanu testosteronu w dawce 200 mg domięśniowo co 14 dni. Oceniano jego wpływ na jakość życia, gęstość mineralną kości, skład ciała, oporność insulinową (wskaźnik HOMA) i lipidy osocza. Czas leczenia wynosił od 2 do 12 lat (średnio 6,9±2,1 lat).

**Wyniki:** W wyniku stosowania testosteronu wskaźnik andropauzy wzrósł ze śr. 0,54±0,08 do śr. 6,55±0,09 (śr.±SEM), stężenie testosteronu ze śr. 3,5±0,3  $\mu\text{g/L}$  do śr. 6,7±1,2  $\mu\text{g/L}$ , a stężenie LH zmniejszyło się ze śr. 6,5±0,8 do śr. 0,92±0,22 IU/L. Wykazano istotną poprawę wskaźników jakości życia takich jak: ustąpienie uczucia zdenerwowania, przygnębienia, drażliwości, poprawa koncentracji, snu i samopoczucia oraz zwiększenie libido i zmniejszenie zaburzeń erekcji. Obserwowano istotne obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego po 5 latach obserwacji ze śr. 228,7±13,5 mg/dl do śr. 214±17,1 mg/dl

( $p<0,05$ ) oraz LDL-cholesterolu ze śr. 145±10,5 mg/d do śr. 125±10,3 mg/dl ( $p<0,02$ ). Wykazano też zmniejszenie stężenia insuliny na czczo ze śr. 27,4  $\mu\text{U/mL}$  do śr. 18,5  $\mu\text{U/mL}$  ( $p<0,05$ ), wskaźnik insulinooporności HOMA obniżył się znacząco ze śr. 6,1±0,5 do śr. 4,24±0,4 ( $p<0,02$ ) po 12 miesiącach leczenia. Obserwowano istotny wzrost gęstości mineralnej kości (BMD) w obrębie odcinka lędźwiowego kręgosłupa L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> oraz szyjki kości udowej po 5 latach leczenia (odpowiednio: 0,962±0,068 g/cm<sup>2</sup> vs. 1,056±0,06 g/cm<sup>2</sup>;  $p<0,005$  i 0,910±0,071 g/cm<sup>2</sup> vs. 0,967±0,054 g/cm<sup>2</sup>;  $p<0,01$ ). Wykazano zmniejszenie masy tłuszczu o 8,6% ( $p<0,03$ ) oraz wzrost beztłuszczowej masy ciała (FFM) o 2,7% ( $p<0,05$ ) po 12 miesiącach leczenia. Odnotowano wzrost stężenia specyficznego antygenu sterczowego (PSA) ze śr. 0,97±0,9 ng/mL do śr. 2,84±1,2 ng/mL ( $p<0,05$ ), co było naturalną konsekwencją androgenizacji i cofania się hipogonadyzmu.

**Podsumowanie:** Hormonalne leczenie zastępcze (HLZ) testosteronem u starszych mężczyzn z hipogonadyzmem okazało się skuteczne i bezpieczne w czasie obserwacji trwającej od 2 do 12 lat (śr. 6,9 lat). Prowadziło ono do poprawy wskaźników jakości życia, libido i poprawy erekcji, a także takich wskaźników zdrowia jak: insulinooporność, profil lipidowy osocza, skład ciała i gęstość mineralna kości.

**Słowa kluczowe:** andropauza, jakość życia, zaburzenia erekcji, lipidy, wskaźnik HOMA, gęstość mineralna kości (BMD), masa tłuszczu

### THE EFFICACY AND SAFETY OF TESTOSTERONE REPLACEMENT THERAPY IN ELDERLY MEN WITH HYPOGONADISM

Michał Rabijewski, Magdalena Kubuj, Stefan Zgliczyński

Department of Endocrinology, Medical Center for Postgraduate Education, Warsaw

**The aim of this study** was to evaluate the efficacy and safety of testosterone replacement therapy in elderly men with hypogonadism.

**Material and methods.** The study was carried out in a group of 124 men aged 46-75 years (mean 64 years; SEM  $\pm 4.6$ ) with such symptoms of testosterone deficiency as decreased quality of life, libido and erectile dysfunction. The diagnosis of hypogonadism was confirmed by decreased of serum testosterone levels  $\leq 4 \mu\text{g/L}$  and index of andropause  $\leq 1$ . These men were treated with testosterone enanthate i.m. once every second week in a dose of 200 mg. We monitored mood changes by self-reported questionnaires (Likert's scale) and serum lipids, insulin and insulin resistance index (HOMA), bone mineral density and body composition. Longevity of treatment was from 2 to 12 years (mean±SEM; 6.9±2.1 years).

**Results.** During testosterone replacement therapy the index of andropause increased from 0.54±0.08 to 6.55±0.09 (mean±SEM), testosterone concentration increased from 3.5±0.3  $\mu\text{g/L}$  to 6.7±1.2  $\mu\text{g/L}$ , and LH levels decreased from 6.5±0.8 to 0.92±0.22 IU/L after 5 years of treatment. We noticed significant improvement of the mood symptoms: nervousness, depression, irritability, sleep, general feeling, libido and potency. We found a statistically significant decrease in total cholesterol concentration

from 228.7±13.5 mg/dl to 214±17.1 mg/dl ( $p<0.05$ ) and LDL-cholesterol from 145±10.5 mg/d to 125±10.3 mg/d ( $p<0.02$ ) after 5 years of treatment. We also noticed a decrease in insulin concentration from 27.4  $\mu$ U/mL to 18.5  $\mu$ U/mL ( $p<0.05$ ) and insulin resistance index (HOMA) decreased from 6.1±0.5 to 4.24±0.4 ( $p<0.02$ ) after 12 months of treatment. Bone mineral density (BMD) of lumbar spine L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> and femur neck increased after 24 months of treatment (0.962±0.068 g/cm<sup>2</sup> vs. 1.051±0.074 g/cm<sup>2</sup>;  $p<0.005$  and 0.910±0.071 g/cm<sup>2</sup> vs. 0.974±0.084 g/cm<sup>2</sup>;  $p<0.01$ , respectively). The therapy was also associated with changes of body composition; fat mass decreased by 8.6% ( $p<0.03$ ) and fat free mass (FFM) increased by 2.7% ( $p<0.05$ ). We observed an increase in PSA levels from 0.97±0.9 ng/mL to 2.84±1.2 ng/mL ( $p<0.05$ ), what was a natural consequence of androgenization and remission of hypogonadism.

**Conclusions.** The testosterone replacement therapy in elderly men with hypogonadism was efficient and safe during observation from 2 to 12 years (mean 6.9 years) and was connected with improvement of well-being, libido and potency and with positive changes of insulin resistance, lipids, body composition and bone mineral density.

**Key words:** andropause, well-being, erectile dysfunction, lipids, insulin resistance index (HOMA), bone mineral density, fat mass

## Doniesienia ustne

### S13-1

#### KORZYSTNY WPŁYW WYRÓWNYWANIA NIEDOBORU TESTOSTERONU NA JAKOŚĆ ŻYCIA, SKŁAD CIAŁA, GĘSTOŚĆ MINERALNĄ KOŚCI, STĘŻENIE LEPTYNY I BIAŁKA C-REAKTYWNEGO U STARSZYCH MĘŻCZYŹN Z ZALEŻNYM OD WIEKU HIPOGONADYZMEM: PROSPEKTYWNE BADANIE KONTROLOWANE Z ZASTOSOWANIEM „PLACEBO”

Piotr Dudek, Stefan Zgliczyński

Klinika Endokrynologii CMKP

**Wstęp.** Stały wzrost średniej długości życia globalnej populacji w ciągu ostatniego stulecia sprawił, że zaczęto poświęcać więcej uwagi zdrowiu i jakości życia starszych mężczyzn. U około 20% mężczyzn po 50 roku życia obserwuje się objawy związane ze stopniowym obniżaniem się poziomu testosteronu. Pojawiają się zaburzenia erekcji, osłabienie libido, uderzenia gorąca, zaburzenia snu, pogorszenie nastroju i utrata poczucia pewności siebie. Dochodzi do zmian ilościowych i jakościowych składu ciała. Wzrasta zawartość tkanki tłuszczowej, kosztem beztłuszczowej masy ciała – masy mięśni i tkanki kostnej.

**Cel pracy.** Celem pracy była ocena wpływu wyrównywania niedoboru testosteronu na jakość życia, skład ciała, gęstość mineralną kości, stężenie leptyny i białka C-reaktywnego u starszych mężczyzn z zależnym od wieku hipogonadyzmem.

**Materiał i metodyka.** Materiał badany stanowiło 40 mężczyzn w wieku 50-65 lat zgłaszających się do Poradni Endokrynologicznej z powodu klinicznych cech hipogonadyzmu z potwierdzonym w dwóch kolejnych porannych próbkach krwi stężeniem testosteronu  $\leq 4 \mu$ g/L. Pacjenci zostali dobrani parami odpowiadającymi sobie pod względem wzrostu i ciężaru ciała oraz stopnia nasilenia klinicznych cech hipogonadyzmu. W każdej parze losowo jeden z badanych przez okres 12 miesięcy otrzymywał testosteron w dawce 200 mg domięśniowo co dwa tygodnie, a drugi „placebo” również domięśniowo. U każdego z badanych na wstępie oraz po 3, 6, 12 miesiącach leczenia przeprowadzono badanie kliniczne z oceną wskaźnika masy ciała (BMI) i jakości życia (wg skali Likerta), pobierano krew celem oznaczania poziomu testosteronu, LH, FSH, estradiolu, siarczanu dehydroepiandrosteronu, androstendionu, leptyny, białka C-reaktywnego oraz wskaźników morfotycznych krwi. Wyjściowo oraz po 6 i 12 miesiącach leczenia oceniano palpacyjnie i ultrasonograficznie gruczoł krokowy z oznaczeniem antygenu PSA, określano skład ciała i gęstość mineralna kości (metodą DXA).

**Wyniki.** Uzupełnianie niedoboru testosteronu spowodowało: istotny wzrost stężenia tego hormonu ( $p<0.001$ ), obniżenie stężenia gonadotropin ( $p<0.001$ ), obniżenie stężenia leptyny ( $p<0.05$ ), zmniejszenie się masy tłuszczu o 15% ( $p<0.05$ ), nie stwierdzono natomiast istotnego zmniejszenia się masy ciała, BMI, jak również statystycznie istotnego wzrostu beztłuszczowej masy ciała, stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem leptyny a masą ciała ( $r = 0,8$ ), masą tkanki tłuszczowej ( $r = 0,7$ ) oraz zawartością tkanki tłuszczowej w obrębie tułowia ( $r = 0,6$ ), wzrost gęstości mineralnej kości w obrębie szyjki kości udowej ( $p<0,05$ ), poprawę samopoczucia i jakości życia określanych w skali Likerta; wskaźniki jakości życia określane jako negatywne (zdenerwowanie, drażliwość, przygnębienie) zmniejszyły się, natomiast wskaźniki pozytywne (samopoczucie, sen, a także satysfakcja z życia seksualnego) istotnie się poprawiły, wzrosło stężenie PSA ( $p<0,05$ ) w porównaniu do wartości wyjściowych, ale nie zmieniło się istotnie w porównaniu do grupy „placebo”. W trakcie leczenia znamienne wzrosła ilość krwinek czerwonych oraz stężenie hemoglobiny.

**Wnioski.** Wyrównywanie niedoboru testosteronu u starszych mężczyzn z zależnym od wieku hipogonadyzmem w porównaniu z grupą kontrolną wywiera korzystny wpływ na zdrowie, manifestując się: poprawą samopoczucia i wzrostem pewności siebie, ustąpieniem uderzeń gorąca, poprawą snu, wzrostem libido i zmniejszeniem zaburzeń erekcji, wzrostem gęstości mineralnej szyjki kości udowej, zmniejszeniem stężenia leptyny, zmniejszeniem masy tłuszczu. Nie wykazano niekorzystnego wpływu na białko C-reaktywne, PSA i inne wskaźniki zdrowia.

## S13-2

### WPLYW 3-MIESIĘCZNEGO LECZENIA DIHYDROTESTOSTERONEM NA CZYNNOSĆ UKŁADU ODDECHOWEGO U MĘŻCZYZN Z CHOROBA WIĘCOWA

Barud Wojciech, Ostrowski Stanisław, Palusiński Robert

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych AM w Lublinie

Badania kliniczne przemawiają za korzystnym działaniem androgenów u starszych mężczyzn z hipogonadyzmem, w tym na zmniejszenie cech niedokrwienia mięśnia serca. Dihydrotestosteron (DHT) jest aktywnym, naturalnym, nie podlegającym aromatyzacji androgenem, który wydaje się być bezpieczniejszy niż inne androgeny dla gruczołu krokowego.

**Cel pracy:** Ocena wpływu 3-miesięcznego leczenia DHT na czynność układu oddechowego.

**Materiał i metody:** U 11 mężczyzn w wieku 58,5±5,4 lat po przebytym zawale mięśnia serca, u których wykuczono obturacyjną chorobę płuc i nie stwierdzano raka gruczołu krokowego, stosowano przezskórnie DHT (2 dawki) w formie 0,7% żelu (32 mg) przez okres 3 miesięcy. Grupa kontrolna, która liczyła 8 mężczyzn w wieku 58,1±8,8 lat otrzymywała placebo. Przed leczeniem i po jego zakończeniu mierzono opór dróg oddechowych, statyczne objętości płuc oraz parametry natężonego wydechu z pomocą pletyzmografu kabinowego.

**Wyniki:** Po 3 miesiącach stosowania DHT nastąpił istotny wzrost szczytowego przepływu wydechowego (PEF) z 8,21±1,71 l/s do 9,19±1,50 l/s ( $p<0,05$ ). Nie stwierdzono istotnych zmian natężonej objętości wydechowej 1-sek ( $FEV_1$ ), natężonej objętości życiowej (FVC), wskaźnika Tiffenau ( $FEV_1\%FVC$ ), natężonego przepływu wydechowego ( $FEF_{25}$ ,  $FEF_{50}$ ,  $FEF_{75}$ ) oporu dróg oddechowych ( $R_t$ ) objętości zalegającej (RV) i całkowitej pojemności płuc (TLC).

**Wnioski:** Stosowanie DHT w istotny sposób wpłynęło na poprawę wskaźnika szczytowego przepływu wydechowego (PEF), co może być wynikiem zwiększenia siły mięśniowej u badanych mężczyzn. Stosowanie DHT nie wpływało na opór dróg oddechowych oraz statyczne i dynamiczne objętości płuc.

**Słowa kluczowe:** dihydrotestosteron, badanie czynnościowe płuc

### EFFECT OF 3-MONTH TREATMENT WITH DIHYDROTESTOSTERONE ON RESPIRATORY FUNCTION IN MALES WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Barud Wojciech, Ostrowski Stanisław, Palusiński Robert

Chair and Department of Internal Medicine, University School of Medicine in Lublin

Clinical studies indicate beneficial effects of androgens in ageing males with hypogonadism, such as reduction of myocardial ischemia. Dihydrotestosterone (DHT) is active, natural, non-aromatizable androgen, which seems to be safer for the prostate than other androgens.

**Aim of the study:** Assessment of 3-month treatment with DHT on function of respiratory system.

**Material and methods:** The group of 11 males at the mean age of 58.5±5.4 years with a history of myocardial infarction, but no evidence of obstructive pulmonary disease and prostate cancer was treated with transdermal form of DHT (0.7% gel) 32 mg bid for 3 months. The placebo group comprised eight patients at the mean age of 58.1±8.8 years. Before the treatment and after its cessation each subject had body plethysmography, with the assessment of airway resistance, static lung volumes and parameters of forced expiration.

**Results:** DHT treatment was associated with significant increase of peak expiratory flow (PEF) from 8.21±1.71 l/s to 9.19±1.50 l/s ( $p<0.05$ ). No significant changes of forced expiratory flow ( $FEV_1$ ), forced vital capacity (FVC), Tiffenau ratio ( $FEV_1\%FVC$ ), flow-volume ( $FEF_{25}$ ,  $FEF_{50}$ ,  $FEF_{75}$ ), airway resistance ( $R_t$ ), residual volume (RV) and total lung capacity (TLC) were observed.

**Conclusions:** Peak expiratory flow (PEF) improvement associated with DHT treatment may be related to increased muscle strength in studied males. DHT does not affect airway resistance, as well as static and dynamic lung volumes.

**Key words:** dihydrotestosterone, functional lung studies

## S-13

### Menopauza

Przewodniczący sesji:  
Józef Krzysiek, Piotr Skałba

### Wykład programowy

## PR14

### HORMONALNA TERAPIA ZASTĘPCZA: FAKTY I MITY

A.Warenik-Szymankiewicz

Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej AM w Poznaniu

Hormonalna terapia zastępcza ma na celu złagodzenie dolegliwości związanych z niedoborem estrogenów oraz zapobieganie i leczenie odległych następstw tego stanu. Podstawowe znaczenie w tym zakresie mają estrogeny naturalne, które są dobrze tolerowane przez ustrój i wykazują najbardziej fizjologiczne działanie. Najaktywniejszym i najczęściej stosowanym spośród nich jest 17-beta estradiol. Inne to estrogeny skoniugowane i estriol.

Stosowanie HTZ jest zalecane we wszystkich stanach niedoboru estrogenów związanych z pierwotną i wtórną niewydolnością jajników. W tych stanach hamuje procesy starzenia się i odwraca następstwa hypoestrogenizmu. U kobiet młodych jest generalnie dobrze tolerowane, podobnie u kobiet w okresie premenopauzy. U kobiet starszych (po 65 roku życia) może być związane z występowaniem objawów ubocznych (ból piersi, krwawienia) jak również z pewnymi zagrożeniami na które zwrócono uwagę w ostatnich latach.

Pierwszym badaniem, którego wyniki wzbudziły wiele

kontrowersji odnośnie wpływu HTZ na układ krążenia, było badanie Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) z których wynika, że u kobiet po menopauzie stosujących HRT ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej i zatoru płuc zwiększa się 2-4-krotnie.

Kolejnym badaniem, które wywołało szereg dyskusji odnośnie celowości stosowania HTZ było badanie Women's Health Initiative (WHI). W 2002 roku komitet naukowy odpowiedzialny za nadzór nad badaniem przerwał je w odniesieniu do grupy kobiet, która przyjmowała codziennie 0,625 mg estrogenów skoniugowanych w połączeniu z 2,5 mg octanu medroksyprogesteronu lub placebo ze względu na stwierdzony w tej grupie wzrost częstości występowania inwazyjnego raka sutka. Stwierdzono również wzrost częstości występowania choroby wieńcowej i wzrost częstości zgonów z powodu choroby wieńcowej, wzrost częstości udaru mózgu i wzrost częstości udarów zakończonych zgonem, wzrost częstości zatoru płuc i zakrzepicy żył głębokich.

Analiza wyników przedstawionych badań skłania do krytycznego spojrzenia na przedstawione przez autorów wnioski.

Opublikowane w ostatnich latach wyniki badań klinicznych dotyczących HTZ potwierdzają korzyści wynikające z tego rodzaju leczenia dla układu kostnego. W opublikowanym w 1998 roku randomizowanym badaniu fińskim wykazano 71% redukcję złamań kości poza kręgosłupem w związku ze stosowaniem HTZ przez 5 lat. W opublikowanym w 2000 roku randomizowanym badaniu duńskim stwierdzono 3% redukcję w zakresie ogólnej częstości złamań po 5 latach stosowania HTZ. W opracowanej w 2002 roku metaanalizie obejmującej 57 badań klinicznych stwierdzono redukcję częstości złamań kości udowej (25-50%) i kręgow (50%) u kobiet stosujących HTZ w porównaniu z nie stosującymi. Terapia estrogenowa zmniejsza o 40% ryzyko względne złamań szyjki kości udowej, miednicy i kończyn. Korzystne działanie estrogenów w zakresie kości jest tym większe im dłużej były one stosowane.

Stosowanie HTZ u kobiet po menopauzie jest związane z poprawą nastroju, samopoczucia psychicznego oraz ze zmniejszeniem niepokoju. W licznych badaniach obserwuje się zmniejszenie ryzyka choroby Alzheimera u kobiet stosujących HTZ.

**Słowa kluczowe:** menopauza, hormonalna terapia zastępcza

## HORMONAL REPLACEMENT THERAPY MYTHS AND REALITY

A. Warenik-Szymankiewicz,

Department of Gynecological Endocrinology University of Medical Sciences of Poznań

Hormonal replacement therapy (HRT) decreases complaints caused by low estrogen level. In this therapy natural estrogen are used among them 17-beta estradiol, conjugated estrogens and estriol.

HRT is indicated in both primary and secondary ovarian insufficiency. In these situations inhibits aging processes and decreases symptoms due to low estrogen level. In young patients such a treatment is generally well tolerated whereas in old patient (women after 65) may lead to several side effects (mastodynia, abnormal bleedings)

and to several complications which were reported in the latest studies.

First study which induced anxiety of patients of doctors was Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), which reported increase of deep venous thrombosis and pulmonary embolism risk up to 2-4-times.

Another controversial study was Women's Health Initiative study (WHI). In 2002 this study was stopped in relation to women treated with 0.625 mg conjugated estrogen with 2,5 mg of medroxyprogesterone acetate or placebo due to increase of breast cancer morbidity in this group of patients. Increase of coronary heart disease, brain stroke, pulmonary embolism and deep venous thrombosis risk were also reported.

Subsequent analyses of these and other studies gave conflicting conclusions.

Still many studies support a positive impact of HRT on the aging woman. Among them the studies which reveal increase of bone mass density and decrease of fracture frequency on the level of hip, pelvic bones and vertebrae. HRT has also a positive impact on the level of central nervous system due decrease of anxiety, depression and increase of general well being.

**Key words:** menopause, hormonal replacement therapy

## Doniesienia ustne

### S13-3 ZRÓŻNICOWANY WPŁYW POMENOPAUZALNEJ HORMONALNEJ TERAPII ZASTĘPCZEJ ORAZ TIBOLONU NA OSOCZOWE STĘŻENIA METALOPROTEINAZ MACIERZY POZAKOMÓRKOWEJ (MMP-2, MMP-9) ORAZ ICH INHIBITORÓW (TIMP-1, TIMP-2) U ZDROWYCH KOBIET

Krzysztof C Lewandowski<sup>1,2</sup>, Jan Komorowski<sup>1</sup>,  
Bienkiewicz Małgorzata<sup>1</sup>, Andrzej Lewinski<sup>1</sup>,  
Gordana Prelevic G<sup>3</sup> & Harpal S Randeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych oraz Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi,

<sup>2</sup> Department of Biological Sciences, University of Warwick, UK,

<sup>3</sup> Departments of Endocrinology and Clinical Biochemistry, The Royal Free Hospital School of Medicine, London, UK

Metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej odgrywają rolę w różnych procesach patologicznych, takich jak choroba wieńcowa, udary mózgu, procesy zapalne i nowotworowe. Ostatnie badania nie tylko podważyły korzyści pomenopauzalnej hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) w zapobieganiu rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i raka piersi, lecz także wykazały szkodliwe efekty tego leczenia w odniesieniu do ryzyka rozwoju tych chorób. W związku z tym postanowiliśmy ocenić, czy istnieją różnice w osoczowych stężeniach wybranych metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (MMP-2 oraz MMP-9) w osoczu, jak również ich inhibitorów (TIMP-1 oraz TIMP-2), u kobiet otrzymujących różne formy HTZ.

**Materiał i Metody:** Badaniem objęto 197 zdrowych kobiet w wieku pomenopauzalnym: 46 z nich przyjmowało Tibolon (TIB), 47 przezskórny estradiol (TRDE), 47

doustne preparaty skoniugowanych estrogenów pochodzenia końskiego (CEE), zaś 56 kobiet stanowiło nie stosowało żadnego leczenia (grupa kontrolna – CTR). W wymienionych grupach dokonano pomiarów osoczowych stężeń metaloproteinazy 2 i 9 (MMP-2, MMP-9) oraz tkankowego inhibitora metaloproteinaz 1 i 2 (TIMP-1, TIMP-2). Inne oceniane parametry obejmowały insulinę, lipidy oraz białko C-reaktywne na czczo (pomiar CRP przy zastosowaniu metody o wysokiej czułości), jak również ocenę HbA1c.

**Wyniki:** Stężenia MMP-9 były istotnie wyższe w grupie CEE w porównaniu do grupy kontrolnej ( $p < 0,05$ ). Kontrastowało to ze stężeniami MMP-9 w grupie kobiet przyjmujących Tibolon. W grupie tej gdzie te były niższe w porównaniu z każdą z pozostałych grup ( $p < 0,01$  w porównaniu do TRD i CTR, oraz  $p < 0,001$  w porównaniu z CEE). Stosunek MMP-9/TIMP-1, będący pośrednim odzwierciedleniem stężeń wolnego MMP-9, był również wyższy w grupie CEE w porównaniu z CTR ( $p < 0,05$ ) oraz niższy w grupie TIB w porównaniu z wszystkimi innymi grupami ( $p < 0,01$ ). Stężenia MMP-2 były wyższe w grupie CEE w porównaniu do z grupą kontrolną (CTR), oraz grupy kobiet przyjmujących Tibolon ( $p < 0,05$ ).

**Wnioski:** Nasze badanie wskazuje na możliwość odmiennego wpływu różnych typów pomenopauzalnej hormonalnej terapii zastępczej na stężenia metaloproteinazy 2 i 9 (MMP-2 i MMP-9) w osoczu. Dalsze badania powinny ustalić, czy ten odmienny wpływ może być czynnikiem mającym wpływ na różną częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych i nowotworów u kobiet przyjmujących różne typy pomenopauzalnej HTZ.

#### DIFFERENTIAL EFFECTS OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND TIBOLONE ON MATRIX METALLOPROTEINASES-2 AND -9 AND TISSUE INHIBITORS OF MATRIX METALLOPROTEINASES-1 AND -2 IN HEALTHY POSTMENOPAUSAL WOMEN

Krzysztof C Lewandowski<sup>1,2</sup>, Jan Komorowski<sup>1</sup>, Bieńkiewicz Małgorzata<sup>1</sup>, Andrzej Lewiński<sup>1</sup>, Gordana Prelevic G<sup>3</sup> & Harpal S Randeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Endocrinology & Metabolic Diseases & Chair of Endocrinology, The Medical University of Lodz, Poland

<sup>2</sup> Department of Biological Sciences, University of Warwick, UK,

<sup>3</sup> Departments of Endocrinology and Clinical Biochemistry, The Royal Free Hospital School of Medicine, London, UK

**Background:** Matrix metalloproteinases have been implicated in numerous disease states including coronary heart disease, strokes, inflammatory processes and cancer. As recent studies have cast doubt on the benefits of postmenopausal hormone replacement therapy (HRT), and indeed show a detrimental effect of HRT on cardiovascular disease and breast cancer, we investigated, whether there are any differences in the concentrations of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors (TIMPs) in women receiving various forms of postmenopausal therapy

**Material & Methods:** A total of 197 healthy postmenopausal women were assessed: 46 received Tibolone, 47 received transdermal estradiol (TRDE), 47 received equine estrogens (CEE), and 56 were not taking any menopausal therapy (CTR). Plasma levels of matrix

metalloproteinases 2 and 9 (MMP-2, MMP-9), tissue inhibitors of matrix metalloproteinases 1 and 2 (TIMP-1, TIMP-2) were measured by ELISA methods. Other assessed parameters included lipids, insulin, glycated haemoglobin and hsCRP.

**Results:** MMP-9 levels were significantly higher in the CEE group, in comparison to healthy women not receiving any menopausal therapy ( $p < 0,05$ ). In contrast, MMP-9 levels in the Tibolone group were significantly lower than in any other group assessed ( $p < 0,01$ , compared to TRD and CTR, and  $P < 0,001$  compared to CEO). MMP-9/TIMP-1 ratio was also significantly higher in the CEE compared to CTR ( $p < 0,05$ ), and lower in the Tibolone group ( $p < 0,01$  compared to all other groups). MMP-2 were higher in the CEO group in comparison to healthy women not receiving any menopausal therapy, and women taking Tibolone ( $p < 0,05$ ).

**Conclusions:** Our study demonstrates differential effects of various forms of postmenopausal therapy on serum levels of MMP-9 and MMP-2. Whilst women on conjugated equine estrogens had the highest MMP-9 and MMP-2 levels, those on Tibolone had significantly lower MMP-9 concentrations. It remains to be established, whether these differences might have been associated with differences in risks of cardiovascular disease and cancer in women receiving these types of postmenopausal therapy.

#### S13-4 PALENIE PAPIEROSÓW A HORMONY PŁCIOWE I MENOPAUAZA: STAN OBECNEJ WIEDZY I IMPLIKACJE NAUKOWE I KLINICZNE

Piotr Tutka

Katedra i Zakład Farmakologii i Toksykologii, Akademia Medyczna, Lublin

W pracy przedstawiono stan obecnej wiedzy dotyczącej wpływu palenia papierosów na syntezę, wydzielanie i metabolizm hormonów płciowych oraz klinicznych konsekwencji tego wpływu u kobiet po menopauzie.

Wyniki licznych badań klinicznych i eksperymentalnych dowodzą, że palenie może indukować zmiany w równowadze hormonalnej u kobiet. Wielu badaczy wykazało, że palenie wpływa na poziom estrogenów, głównie poprzez przyspieszenie ich metabolizmu. Pałace kobiety po menopauzie mają niższe stężenia estradiolu i estronu niż te, które nigdy nie paliły. Wzrost 2-hydroksylacji estradiolu u palaczek wskazuje, iż 2-hydroksylacja może odpowiadać za przeciwestrogenowy efekt palenia. Jednakże, są doniesienia o innych możliwych mechanizmach tego efektu. Ponadto, niektóre badania nie wykazały zmian w metabolizmie estrogenów zarówno u kobiet przed, jak i po menopauzie. Palenie papierosów może wpływać na wewnątrzustrojowe stężenia innych hormonów płciowych. Wykazano, że stężenia progesteronu i 17-hydroksyprogesteronu we krwi są wyższe u palących kobiet po menopauzie niż u niepalących. Również stężenia dehydroepiandrosteronu, androstendionu i testosteronu są podwyższone u palaczek po menopauzie i jest to najprawdopodobniej wywołane przez nikotynę.

Liczne doniesienia epidemiologiczne wskazują na związek chorób i stanów zależnych od estrogenów z pale-

niem papierosów. W niektórych z nich np. osteoporozie czy raku endometrialnym palenie osłabia działanie estrogenów. W odniesieniu do innych np. łagodnej choroby sutka, dane kliniczne nie są jednoznaczne. Z kolei badania oceniające wzajemną zależność pomiędzy paleniem, ekspozycją na estrogeny i występowaniem epizodów zakrzepowych i choroby niedokrwiennej serca pokazują, że palenie nasila prokoagulacyjne działanie estrogenów. Może to być istotne u kobiet przyjmujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ). Wiadomo, że u palaczy dawki HTZ potrzebne do osiągnięcia stężeń i efektów klinicznych porównywalnych do obserwowanych u kobiet niepalących muszą być wyższe. Zatem, interakcja synergistyczna pomiędzy paleniem i HTZ w zwiększonej dawce może wyrażać się większym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu czy zawału mięśnia sercowego. Dlatego też, kobiety po menopauzie powinny być szczególnie zachęcane do zaprzestania palenia i odpowiednie strategie pomocy w tym zakresie powinny być intensywnie rozwijane.

## SMOKING, SEX HORMONES AND MENOPAUSE: AN UPDATE WITH IMPLICATIONS FOR RESEARCHERS AND PRACTITIONERS

*Piotr Tutka*

*Department of Pharmacology and Toxicology, Medical University of Lublin, Lublin*

The aim is to review current knowledge about the effects of cigarette smoking on the production, secretion and metabolism of sex hormones and the clinical consequences of these effects with the focus on postmenopausal women.

A variety of human and animal studies have shown that smoking can induce significant changes in hormonal balance in women. Many investigators have reported that smoking may interact with estrogens, mainly through accelerating their metabolism. Postmenopausal women who smoke have been found to have lower estradiol and estrone levels than never-smokers. The increase of estradiol 2-hydroxylation in smokers indicates that 2-hydroxylation may be a possible mechanism of the antiestrogenic effect of smoking. However, many reports have shown other possible pathways for this effect. On the other hand, there are reports indicating that smoking does not alter metabolism of estrogens in pre- and postmenopausal women. Cigarette smoking seems also to influence other sex hormones. Postmenopausal chronic smokers have elevated serum levels of progesterone and 17-hydroxyprogesterone in comparison with non-smokers.

Moreover, the increase in dehydroepiandrosterone and androstendione levels, the cortisol precursors as well as testosterone has been shown in smoking postmenopausal women and, most likely, there has been caused by nicotine effect.

There is epidemiologic evidence that smoking affects estrogens-related conditions and diseases. In some cases, such as osteoporosis and endometrial cancer after menopause, smoking appears to attenuate the effects of estrogens. Epidemiologic evidence, on the other hand, is inconsistent in relation to benign breast disease. Some studies

evaluating the relationship between smoking and estrogen exposure in the pathogenesis of venous thromboembolic events and coronary heart disease have shown that smoking may enhance the procoagulant effects of estrogens. It is known that smokers require higher doses of hormone replacement therapy (HRT) to achieve comparable levels or clinical effects to that observed in nonsmokers. Thus, cigarette smoking and HRT in higher doses may interact synergistically to increase the risk of stroke and premature myocardial infarct.

In conclusion, due to significance of adverse consequences of smoking, special emphasis should be given to encourage postmenopausal women to quit smoking.

S-14

## Przytarczycy

*Przewodniczący sesji:*

*Krzysztof Kuzdak, Marek Bolanowski*

## Wykład programowy

PR15

### WPŁYW LECZENIA ALENDRONIANEM SODU NA GĘSTOŚĆ MINERALNĄ KOŚCI U CHORYCH Z PIERWOTNĄ NADCZYNNOSCIĄ PRZYTARCZYC

*Waldemar Misiorowski, Lucyna Bednarek-Papierska, Stefan Zgliczynski*

*Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa*

Klasycznie opisana przez Albrighta jako osteitis fibrosa cystica i nawrotowa kamica nerkowa, pierwotna nadczynność przytarczyc przez wiele lat uznawana była za chorobę niezwykle rzadką. Wprowadzenie i upowszechnienie metod zautomatyzowanego oznaczania stężenia wapnia w surowicy oraz wiarygodnych metod oznaczania całej cząsteczki parathormonu (PTH-intact) spowodowało znaczący wzrost częstości rozpoznawania pierwotnej nadczynności przytarczyc, uważanej obecnie za jedną z najczęstszych patologii układu wewnątrzwydzielniczego. Obecnie w około 80% przypadków pierwotna nadczynność przytarczyc ma charakter bezobjawowy, a rozpoznanie choroby opiera się o wyznaczniki biochemiczne. Jedynie u 30-40% pacjentów z subkliniczną nadczynnością przytarczyc w miarę upływu czasu dochodzi do rozwoju klasycznych objawów choroby. Wieloletnie obserwacje chorych z subkliniczną nadczynnością przytarczyc wskazują jednak na znamienny wzrost ryzyka złamań kości oraz chorób układu sercowo-naczyniowego i ryzyko przedwczesnej śmierci. Przyczynowym leczeniem pierwotnej nadczynności przytarczyc jest operacyjne usunięcie zmienionej patologicznie przytarczycy. Dlatego w trakcie dwóch konferencji uzgodnień, które odbyły się pod auspicjami NIH, ustalono ściśle wskazania do leczenia operacyjnego bezobjawowej nadczynności przytarczyc. Pomimo proponowanych kryteriów NIH, istnieje rozbieżność postaw terapeutycznych, szczególnie wobec chorych z „bezobjawową” pnp: od skrajnie zachowawczych po chęć operowanie wszyst-