

Biochemiczne aspekty zmodyfikowanej, przezskórnej hormonoterapii zastępczej

Biochemical aspects of modified, transdermal replacement hormone therapy

Stanosz Stanisław, Żochowska Ewa, Stanosz Małgorzata

Pracownia Menopauzy i Andropauzy Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Streszczenie

Cel pracy: Ocena wpływu zmodyfikowanej hormonoterapii zastępczej (HTZ) i hormonoterapii wspomaganej (HTW) na stężenia FSH, LH, E1, E2, PR, IGF1, GH i stopień mineralizacji trzonów kręgów lędźwiowych z osteopenią w okresie pomenopauzalnym.

Materiał i metody: Badaniem objęto 65 kobiet, w wieku 43-58 lat podzielonych losowo na trzy grupy, według listy randomizowanej. Grupa I otrzymywała przezskórnie placebo, grupa II stosowała przezskórną hormonalną terapię zastępczą (HTZ) a grupa III stosowała doustną hormonoterapię wspomaganą (HTW). Stężenie hormonów oceniono metodami radioimmuno-enzymatycznymi. Obliczenia statystyczne wykonano przy użyciu programu Statistica PL.

Wyniki: U kobiet po hormonoterapii przezskórnej (HTZ) występują normalizacje stężeń hormonów i zamienny wzrost stężeń gęstości mineralnej kości. Natomiast u kobiet po HTW już po 3 miesiącach leczenia nastąpiło mniejsze stężenia IGF-1, wzrost stężenia E1, E2, prolaktyny, GH oraz nieznamiennie obniżenie BMD.

Wnioski: 1. Przezskórna HTZ wpływa modulująco na stężenie hormonów i metabolizm kostny.

2. Patologiczne wzrosty stężeń estrogenów prolaktyny i niskie IGF 1 u kobiet po HTW są spowodowane strukturą chemiczną i zaburzeniami ich metabolizmu.

Słowa kluczowe: **hormony / osteopenia / hormonoterapia zastępczą /
/ hormonoterapia wspomagana /**

Adres do korespondencji:

Stanisław Stanosz
Pracownia Menopauzy i Andropauzy
Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1,
71-256 Szczecin

Otrzymano: 20.07.2007

Zaakceptowano do druku: 30.09.2007

Abstract

Objectives: The aim of the study is to evaluate the influence of modified, transdermal, hormone replacement therapy [HRT] and hormone supplement therapy [HST] on concentration of FSH, LH, E1, E2, PR, IGF1, GH and bone density of lumbar vertebrae in women with osteopenia in postmenopausal period.

Material and methods: 65 women were enrolled, aged from 43 to 58, divided into three groups based on a randomized list. Group I control used transdermal placebo, group II used transdermal hormonal therapy [HRT] and group III used hormonal therapy per oss [HST]. The concentrations of hormones were estimated by radioimmunoenzymatic methods. Statistical analysis was based on Statistical PL.

Result: After transdermal hormonal therapy [HRT], the concentration of hormones is normalized and there is a significant increase of bone density of lumbar vertebrae. Hormonal supplement therapy per oss [HST]. There is the decrease of IGF1, BMD, and increase of concentrations of estrogens, prolactin, GH.

Conclusion: 1. Transdermal, hormone replacement therapy [HRT] modulates concentration of sex hormones and bone metabolism

2. Hyperestrogenism, hyperprolactinemia, decreased IGF1 concentration and low mineral density in women after HST may cause disorders of chemical estrogens metabolism.

Key words: **hormone replacement therapy / hormone supplement therapy / osteopenia / hormone /**

Wstęp

Działanie estrogenów zależy od rodzaju, postaci, dawki, drogi podania i przerw stosowanych między cyklami terapeutycznymi ponieważ ich metabolizm uwarunkowany jest przez wiele czynników. Estrogeny mają wpływ na lipidy, lipoproteiny osocza, gospodarkę węglowodanową, wydzielanie insuliny i insulinooporność. [1] Od przeszło 50 lat w leczeniu wykorzystywany jest ich wpływ na metabolizm kostny. Estrogeny działają zarówno na osteoblasty jak i na osteoklasty. Na poziomie osteoblastów stymulują syntezę czynników wzrostu i różnicowania, zwiększają ekspresję receptorów dla 1,25[OH]2D3, hormonu wzrostu i progesteronu, hamują syntezę cytokin pro-sorbujących oraz zwiększają ekspresję genu dla osteoprotegryny. Ich wpływ na osteoklasty jest związany z hamowaniem etapów osteoklastogenezy, stymulacją apoptozy osteoklastów i hamowaniem aktywności enzymów lizosomalnych w komórkach kościogubnych, wzrostem stężenia homocysteiny i białka C-reaktywnego [2]. Estrogeny zwiększają również aktywność syntetazy tlenku azotu (NO) w obrębie kości oraz powodują wzrost wchłaniania wapnia w jelicie. W rezultacie zapewniają dodatni bilans metabolizmu kostnego.

W licznych doniesieniach wciąż są podkreślane korzyści ze stosowania hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) w leczeniu i profilaktyce osteoporozy związanej z niedoborem estrogenów [3, 4].

Najbardziej rozpowszechnioną formą stosowania hormonoterapii [HT] pozostaje droga doustna [5], uznawana za tańszą, prostszą w stosowaniu i bardziej tradycyjną. Nadal pomijany jest fakt, że stosowane preparaty hormonalne doustne ze względu na rodzaj i drogę podawania powodują występowanie licznych zdarzeń niepożądanych w postaci zaburzeń metabolicznych i powikłań sercowo-naczyniowych, koagulacyjnych oraz wzrostu ryzyka nowotworów gruczołu piersiowego. Występujące efekty niepożądane w dużym odsetku nie tylko spowodowały niechęć kobiet do HT, ale również stały się inspiracją do poszukiwania nowych rozwiązań w zakresie metod leczenia, rodzaju i wielkości dawek preparatów hormonalnych.

W zależności od rodzaju hormonów stosowanych w HT wyróżnia się hormonoterapię zastępczą (*hormone replacement therapy* – HRT), gdzie stosowane komponenty estrogenne i progestagenne nie różnią się pod względem struktury chemicznej i masy cząsteczkowej od naturalnych hormonów płciowych produkowanych przez organizm kobiety. Natomiast w hormonoterapii wspomaganiej (*hormone supplement therapy* – HST), stosowane komponenty estrogenne i progestagenne wykazują różnicę pod względem struktury chemicznej i masy cząsteczkowej od naturalnych hormonów płciowych. Mimo licznych badań w zakresie HT doustnej i przeznaczonej, uzyskane wyniki kliniczne i biochemiczne są nadal niejednoznaczne, co stało się motywem do przedstawienia własnego projektu hormonoterapii.

Cel pracy

Ocena wpływu hormonoterapii zastępczej (HTZ) i hormonoterapii wspomaganiej (HTW) na stężenia estrogenów, progesteronu, prolaktyny, insulinopodobnego czynnika wzrostu i hormonu wzrostu oraz stopnia mineralizacji trzonów kręgowych lędźwiowych u kobiet z osteopenią, we wczesnym okresie pomenopauzalnym, w zależności od metody hormonoterapii.

Materiał i metody

Badaniem objęto 65 kobiet, z osteopenią pierwotną, w wieku 43-58 lat ($52,4 \pm 3,6$) we wczesnym okresie pomenopauzalnym, z negatywnym wywiadem chorobowym podzielonych losowo na trzy grupy. Dobór kobiet do poszczególnych grup był dokonywany według listy randomizowanej z pojedynczą próbą ślepą:

– **grupa I** (n=16) – kobiety w wieku $52,7 \pm 3,6$ (43-57) lat otrzymujące *placebo* przezskórnie w postaci plastrów,

– **grupa II** (n=25) kobiety w wieku $52,3 \pm 4,2$ (44-58) lat otrzymujące hormonalną terapię zastępczą przezskórnie (HTZ): 17 β -estradiol o masie molowej 272,39g w postaci plastrów w dawkach wzrastająco-malejących naśladujących fizjologiczne stężenie estrogenów i progestagenów o masie molowej 314,47g w surowicy w cyklu terapeutycznym według

Biochemiczne aspekty zmodyfikowanej, przeskórnej homonoterapii zastępczej.

schematu opracowanego przez Stanosza i wsp. [7] z równoczesnymi wstawkami w drugiej fazie (od 12 dnia cyklu terapeutycznego) progesteronu podjęzykowo w dawkach wzrastających po 50mg dziennie przez 6 dni i następnie przez kolejne 6 dni po 100mg, które zapewniały dolną granicę stężeń progesteronu we krwi niezbędnych do wywołania zmian sekwencyjnych w błonie śluzowej macicy i występowania krwawień cyklicznych z odstawień.

– **grupa III** (n=24) – kobiety w wieku $52,2 \pm 3,0$ [46-58] lat otrzymujące doustną hormonoterapię wspomaganą (HTW) w postaci preparatu o składzie 1mg walerianu estradiolu o masie molowej 343,39g i 2mg estriolu o masie molowej 288,389 i 0,25mg lewonorgestrelu o masie molowej 312,47g w postaci drażetek przez 22 dni w cyklu terapeutycznym.

Wszystkie grupy otrzymywały dodatkowo suplementację preparatami magnezu oraz zalecano dietę bogatomineralną. Planowane badania randomizowane, prospektywne przeprowadzono w grupach równoległych z grupą kontrolną otrzymującą *placebo*. Cykle terapeutyczne w każdej grupie trwały 22 dni w miesiącu z przerwami między cyklami terapeutycznymi od 7 do 10 dni w celu wystąpienia krwawienia z odstawienia. Krew do badań biochemicznych była pobierana z żyły odłokciowej w godzinach rannych na skrzep, między 18 a 22 dniem cyklu terapeutycznego, następnie wirowana przez 10 min. z prędkością 3000 obrotów/min., surowica do dalszych badań była przechowywana w temperaturze -25°C .

We wszystkich grupach wykonano badania biochemiczne trzykrotnie w ciągu rocznego okresu terapeutycznego: przed rozpoczęciem terapii, po trzech miesiącach i po roku leczenia. Metodami radioimmunoenzymatycznymi oceniono stężenie: hormonu folikulotropowego (FSH), luteinizującego (LH), estradiolu (E2), progesteronu (P), prolaktyny (PRL) w warunkach podstawowych i po teście z metoklopramidem (MCP) zestawem firmy bioMerieux oraz estronu (E1) metodą RIA zestawem firmy Diagnostic System Lab-8700. Czterokrotnie: przed rozpoczęciem terapii, po miesiącu, trzech oraz dwunastu miesiącach leczenia, oceniono stężenia czynników wzrostu kości: insulinopodobnego czynnika wzrostowego (IGF-1) i hormonu wzrostu (GH) metodą immunoenzymatyczną Elisa zestawami firmy IBL.

Gęstość mineralną kości (BMD) trzonów kręgów lędźwiowych zmierzono wykorzystując absorbcję podwójnej wiązki rentgenowskiej (DXA – *dual energy x-ray absorptiometry*) aparatem Lunar Corporation DPX-IQ wyrażając stopień mineralizacji kości ilością hydroksyapatytu w g/cm^2 – przed i po roku leczenia.

Wyniki badania gęstości mineralnej L2-L4 zinterpretowano w oparciu o kryteria diagnostycznej oceny gęstości masy kostnej według WHO.

Na wszystkie badania biofizyczne i biochemiczne uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej PAM nr BN-001/7/2000.

Obliczenia statystyczne wykonano przy użyciu programu Statistica PL, wydanie StatSoft 6, Kraków 1998 [6]. Rozkłady wartości surowiczych stężeń większości analizowanych hormonów istotnie odbiegały od rozkładu normalnego (test Shapiro-Wilka), dlatego zastosowano wobec nich testy nieparametryczne. Istotność zmian stężeń hormonów w trakcie badania w każdej z grup pacjentek oceniano za pomocą testu ANOVA Friedmana oraz testu kolejności par Wilcoxa. Znamienność różnic pomiędzy 3 grupami pacjentek oceniono testem ANOVA Kruskala-Wallisa oraz U Manna-Whitneya dla porównania poszczególnych grup.

Istotności zmian BMD w trakcie badania w każdej z grup pacjentek oceniano testem t-Studenta dla prób zależnych, natomiast znamienność różnic wartości BMD pomiędzy trzema grupami pacjentek oceniano za pomocą ANOVA z testem *post-hoc* Tukeya. Ocena zależności między zmiennymi BMD a stężeniem PRL mierzono za pomocą współczynnika korelacji rang Spearmana. Za próg istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

Charakterystyka kobiet objętych badaniem nie wykazywała różnic w zakresie wieku, wskaźnika masy ciała (BMI), liczby porodów, nałogu i długości okresu pomnopaualnego. (Tabela I).

U kobiet po hormonoterapii przeskórnej (HTZ) i hormonoterapii wspomaganą (HTW) stężenia gonadotropin były znacznie mniejsze ($p < 0,001$) w porównaniu z wartościami wyjściowymi. (Tabela II).

Zastosowanie HTZ u kobiet spowodowało już po 3 miesiącach leczenia znamienny wzrost stężenia estronu (E1) i estradiolu (E2) w porównaniu z wartościami wyjściowymi ($p < 0,001$), a stosunek E1:E2 wynosił 1:1.

Natomiast po zastosowaniu doustnej HTW stężenia E1 i E2 były już po trzech miesiącach leczenia wysoce znamienne w porównaniu z wartościami wyjściowymi ($p < 0,00001$) i utrzymywały się przez cały 12 miesięczny okres obserwacji, a stosunek E1:E2 wynosił 3:1.

W tabeli III znamienny wzrost stężeń estrogenów u kobiet po doustnej HTW współlistnieje ze wzrostem prolaktyny (PRL) w surowicy zarówno w wartościach podstawowych ($p < 0,001$) jak i po teście z metoklopramidem ($p < 0,01$).

Tabela I. Charakterystyka badanych kobiet we wczesnym okresie pomenopauzalnym otrzymujących terapię hormonalną.

Grupa	n	wiek (lata)	masa (kg)	BMI (kg/m^2)	liczba porodów	wiek ostatniej miesiączki	okres pomenopauzalny (w latach)	liczba palących %
I	16	$52,7 \pm 3,6$	$63,9 \pm 9,1$	$24,7 \pm 3,7$	$2,0 \pm 0,8$	$48,9 \pm 2,8$	$3,9 \pm 2,5$	18,8
II	25	$52,3 \pm 4,2$	$65,4 \pm 6,1$	$25,4 \pm 2,3$	$1,5 \pm 0,9$	$48,9 \pm 2,9$	$3,4 \pm 2,3$	32,0
III	24	$52,2 \pm 3,0$	$60,3 \pm 6,9$	$23,8 \pm 2,5$	$1,8 \pm 0,9$	$48,7 \pm 2,4$	$3,7 \pm 2,3$	29,2

Grupa I – kobiety stosujące przeskórnie *placebo*,

Grupa II – kobiety otrzymujące 17β -estradiol przeskórnie + progesteron podjęzykowo od 12 dnia cyklu,

Grupa III – kobiety otrzymujące terapię wspomaganą doustną w postaci tabletek.

Stanosz S, et al.

Tabela II. Stężenie gonadotropin i estrogenów w surowicy u kobiet przyjmujących hormonalną terapię i placebo.

Grupa	n	Okres badania	GONADOTROPINY (mIU/ml)		ESTROGENY (pg/ml)	
			FSH	LH	E2	E1
I	16	badanie wstępne	74,3 ± 21	28,5 ± 11	19,0 ± 12	21,0 ± 10
		badanie po 3 mies.	79,7 ± 23	27,6 ± 10	18,1 ± 14	20,0 ± 11
		badanie po roku.	83,3 ± 22	26,6 ± 8	16,2 ± 9	20,0 ± 10
II	25	badanie wstępne	68,0 ± 20	23,4 ± 6	21,4 ± 12	26,7 ± 24
		badanie po 3 mies.	46,7 ± 16****	17,4 ± 6***	65,7 ± 57****	38,5 ± 29***
		badanie po roku	49,2 ± 15***	19,9 ± 6*	64,7 ± 52****	56,1 ± 71***
III	24	badanie wstępne	70,0 ± 22	25,0 ± 7	19,7 ± 9	21,8 ± 10
		badanie po 3 mies.	39,0 ± 18****	17,8 ± 8***	114,6 ± 65****	235,7 ± 165****
		badanie po roku.	45,1 ± 19****	20,5 ± 7°	97,5 ± 63****	243,9 ± 145****
p Poziomy istotności dla różnic pomiędzy grupami x		I/II po 3 miesiącach	<0,0001	<0,001	<0,00001	<0,001
		po roku	<0,0001	<0,001	<0,000001	<0,0001
		I/III po 3 miesiącach	<0,0001	<0,05	<0,000001	<0,000001
		po roku	<0,0001	<0,05	<0,000001	<0,000001
		II/III po 3 miesiącach	<0,05	ns	<0,001	<0,0000001
po roku	ns	ns	<0,05	<0,000001		

Grupa I – placebo,

Grupa II – terapia zastępcza przeskórna,

Grupa III – terapia doustna,

FSH – hormon folikulotropowy, LH- hormon luteinizujący, E2- estradiol, E1- estron, P- progesteron,

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001, °p=0,06,

* – istotność różnicy w porównaniu z badaniem wstępnym ANOVA Friedmana+ test kolejności par Wilcoxon; x-ANOVA Kruskala-Wallis+ test U Manna-Whitneya.

Tabela III. Stężenia w surowicy progesteronu, prolaktyny w warunkach podstawowych i po teście z metoklopramidem u kobiet przyjmujących hormonalną terapię i placebo.

Grupa	n	Okres badania	Progesteron (ng/ml)	Prolaktyna (ng/ml)		Procentowy przyrost
			P	PRL	MCP	MCP/PRL
I	16	badanie wstępne	0,45 ± 0,2	11,2 ± 5	186,4 ± 105	1673 ± 818
		badanie po 3 mies.	0,47 ± 0,1	10,4 ± 4	195,8 ± 103	1935 ± 1179
		badanie po roku.	0,46 ± 0,1	12,8 ± 7	197,5 ± 91	1855 ± 1422
II	25	badanie wstępne	0,43 ± 0,2	11,5 ± 5	149,5 ± 76	1285 ± 807
		badanie po 3 mies.	4,31 ± 4,6****	11,7 ± 6	183,0 ± 101	1719 ± 926
		badanie po roku	4,1 ± 3,0****	13,0 ± 6	190,0 ± 115	1563 ± 899
III	24	badanie wstępne	0,48 ± 0,2	11,4 ± 6	176,0 ± 109	1415 ± 717
		badanie po 3 mies.	0,64 ± 0,7	19,4 ± 13***	282,4 ± 113**	2210 ± 1538
		badanie po roku	0,55 ± 0,3	16,5 ± 14*	298,8 ± 107***	2150 ± 1161
p Poziomy istotności dla różnic pomiędzy grupami x		I/II po 3 miesiącach	<0,000000001	ns	ns	ns
		po roku	<0,000000001	ns	ns	ns
		I/III po 3 miesiącach	ns	<0,05	<0,05	ns
		po roku	ns	ns	<0,05	ns
		II/III po 3 miesiącach	<0,000000001	<0,05	<0,05	ns
po roku	<0,000000000001	ns	<0,05	ns		

Grupa I – placebo,

Grupa II – terapia zastępcza przeskórna,

Grupa III – terapia doustna,

P – progesteron, PRL – prolaktyna w warunkach podstawowych, MCP – prolaktyna po teście z metoklopramidem, MCP/PRL – %przyrost,

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001,

* – istotność różnicy w porównaniu z badaniem wstępnym ANOVA Friedmana + test kolejności par Wilcoxon, x- ANOVA Kruskala-Wallis + test U Manna-Whitneya.

Biochemiczne aspekty zmodyfikowanej, przezskórnej hormonoterapii zastępczej.

Tabela IV. Stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu i hormonu wzrostu u kobiet przyjmujących hormonalną terapię i *placebo*.

Grupa	n	Okres badania	IGF- 1 ug/L	GH mIU/L
I	16	badanie wstępne	86,6±24,3	1,0± 2,0
		badanie po 1 mies.	89,6±25,7	1,3± 2,6
		badanie po 3 mies.	81,3±17,4	1,2± 2,1
		badanie po roku.	66,6±18,6***	0,8± 1,0
II	25	badanie wstępne	97,9±54,2	2,1± 3,6
		badanie po 1 mies.	102,5±19,8	2,7± 4,0
		badanie po 3 mies.	123,5±33,0#	3,3± 4,2
		badanie po roku	105,2±30,1	1,4± 2,6Ż
III	24	badanie wstępne	95,9±33,8	1,2± 1,8
		badanie po 1 mies.	92,1±17,5	3,8± 5,9*
		badanie po 3 mies.	106,7±20,7	3,1± 2,5***
		badanie po roku.	081,7±16,0*	3,4± 3,9**
p Poziomy istotności dla różnic pomiędzy grupami x		I/II wstępne	ns	ns
		badanie po 1 mies.	ns	ns
		badanie po 3 mies.	<0,0001	<0,05
		badanie po roku	<0,001	ns
		I/III wstępne	ns	ns
		badanie po 1 mies.	ns	<0,01
		badanie po 3 mies.	<0,001	<0,01
		badanie po roku	<0,05	<0,01
		II/III wstępne	ns	ns
		badanie po 1 mies.	ns	ns
		badanie po 3 mies.	=0,07	ns
		badanie po roku	<0,01	<0,01

Grupa I – kobiety otrzymujące *placebo*,

Grupa II – kobiety otrzymujące hormony doustnie,

Grupa III – kobiety otrzymujące hormony doustnie,

GH – hormon wzrostu, IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu,

* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001, # – p=0,05, ° – p= 0,06,

* – istotność różnicy w porównaniu z badaniem wstępnym ANOVA Friedmana + test kolejności par Wilcoxon,

x – ANOVA Kruskala-Wallis + test U Manna-Whitneya.

Stężenia prolaktyny u kobiet objętych przezskórną HTZ oraz stosujących *placebo* nie wykazywały różnic w porównaniu z wartościami przed leczeniem. U kobiet po HTZ stężenie w surowicy insulinopodobnego czynnika wzrostu było znacznie wyższe (p<0,05), natomiast po doustnej HTW uległo znaczącemu obniżeniu (p<0,01) w porównaniu z wartościami przed leczeniem. (Tabela IV).

Stężenie hormonu wzrostu (GH) u stosujących przezskórną HTZ początkowo wzrosło nieznamienicznie, natomiast po doustnej HTW wzrosło znacznie (p<0,05) już po miesiącu leczenia i utrzymywało się przez okres obserwacji. Gęstość mineralna trzonów kręgów lędźwiowych znacznie wzrosła po HTZ przezskórnej (p<0,05), czego nie obserwowano po HTW doustnej w porównaniu z wartościami przed leczeniem. Przyrost gęstości mineralnej trzonów kręgów lędźwiowych po HTZ wyniósł 3,8% a po HTW 2,2%. (Tabela V).

Średni przyrost masy kostnej (L2-L4 BMD) u kobiet po HTW wyniósł 21mg/cm², w grupie II 34 mg/cm² (p<0,05), natomiast w grupie *placebo* masa kostna obniżyła się o 38mg/cm² (p<0,05).

Nie obserwowano istotnych zmian w gęstości mineralnej w obrębie kręgu L1 w żadnej z grup. W grupie *placebo* po roku gęstość mineralna obniżyła się istotnie (p<0,05) w obrębie kręgu L2 oraz L4 (p=0,05), natomiast nie obserwowano istotnych zmian w obrębie kręgu L3.

We wszystkich trzech grupach badanych zmiany stężeń prolaktyny w trakcie dwunastu miesięcy leczenia zarówno w warunkach podstawowych jak i po teście nie korelowały ze zmianą BMD L2-L4. (Tabela V).

Tabela V. Gęstość mineralna trzonów kręgów lędźwiowych BMD L2-L4 u kobiet we wczesnym okresie pomenopauzalnym przyjmujących hormonalną terapię i placebo.

Grupa	n	Okres badania	L1 g/cm ²	L2 g/cm ²	L3 g/cm ²	L4 g/cm	BMD L2-L4 g/cm ²	Przyrost BMD L2-L4 %	ΔPRL / 0 / MCP ΔPRL
I	16	wstępne	0,892 ± 0,094	0,949 ± 0,092	0,982 ± 0,104	0,953 ± 0,079	0,961 ± 0,084		Rs=+ 0,004
		po roku	0,883 ± 0,069	0,904 ± 0,11*	0,952 ± 0,105	0,915 ± 0,091#	0,923 ± 0,091*	-3,9 ± 6,0	Rs=+0,097
II	25	wstępne	0,878 ± 0,105	0,922 ± 0,096	0,933 ± 0,097	0,904 ± 0,089	0,920 ± 0,087		•Rs=- 0,339
		po roku	0,889 ± 0,107	0,946 ± 0,112	0,967 ± 0,11*	0,950 ± 0,112*	0,954 ± 0,106*	+3,8 ± 6,0	Rs=+0,192
III	24	wstępne	0,861 ± 0,062	0,922 ± 0,076	0,972 ± 0,067	0,953 ± 0,068	0,949 ± 0,057		Rs=- 0,145
		po roku	0,881 ± 0,071	0,945 ± 0,07	0,995 ± 0,079	0,969 ± 0,078	0,970 ± 0,065	+2,2 ± 3,6	Rs=+ 0,072

Współczynnik korelacji rang Spearmana między zmianą BMD L2-L4 a zmianami stężeń prolaktyny w warunkach podstawowych i po teście z MCP u kobiet w ciągu 12 miesięcy stosowania hormonalnej terapii zastępczej lub placebo

Grupa I – kobiety otrzymujące przeszskórnie placebo,

Grupa II – kobiety otrzymujące terapię zastępczą przeszskórna,

Grupa III – kobiety otrzymujące terapię wspomaganą doustną,

L1 – gęstość mineralna pierwszego kręgu lędźwiowego, L2 – gęstość mineralna drugiego kręgu lędźwiowego, L3 – gęstość mineralna trzeciego kręgu lędźwiowego,

L4 – gęstość mineralna czwartego kręgu lędźwiowego, L1-L4 wartości wyrażone w g/cm²; BMD L2-L4 – gęstość mineralna kości odcinka L2-L4 kręgosłupa lędźwiowego,

Istotność różnicy w porównaniu z badaniem wstępnym (test t-Studenta dla prób zależnych): * – p<0,05, # – p=0,05,

Istotność różnicy w porównaniu z grupą I (ANOVA+ test *post-hoc* Tukeya): x – p=0,002, ° – p=0,0002,

ΔPRL/0 – zmiana stężeń prolaktyny w warunkach podstawowych,

ΔPRL/MCP – zmiana stężeń prolaktyny po teście z metoclopramidem, • – p=0,1.

Dyskusja

Mimo że przekwitanie uważa się za fizjologiczny etap życia kobiety, jest to jednak proces o dynamicznym przebiegu, prowadzący często do zaburzeń metabolicznych i funkcjonalnych poszczególnych narządów i układów, których diagnostyka i leczenie hormonalne powinno być prowadzone perspektywnie, a leczenie monitorowane w oparciu o badania kliniczne, biochemiczne i biofizyczne.

Z obecnych badań wynika, że rodzaj preparatów estrogenowych, dawek, drogi podania oraz przerwy między cyklami terapeutycznymi mają wpływ na stężenia hormonów we krwi i efekty terapeutyczne. Estrogeny działają za pośrednictwem receptorów na układ podwzgórzowo-przysadkowy oraz inne narządy estrogenozależne. Wpływ na układ podwzgórzowo-przysadkowy już po 3 miesiącach stosowania HTZ i HTW manifestował się znamienym obniżeniem gonadotropin (p<0,001). Stężenia estronu i estradiolu po przeszskórnym podaniu HTZ wzrosło trzykrotnie z prawidłowym stosunkiem E1:E2, zapewniającym optymalne fizjologiczne funkcje estrogenów.

Natomiast u kobiet stosujących doustną HTW po 3 miesiącach stężenie estronu wzrosło 12-krotnie a estradiolu 5-krotnie i utrzymywało się przez okres 12 miesięcy obserwacji z tendencją wzrostową nie tylko w proporcji E1:E2, ale również w proporcji frakcji tych estrogenów. Estrogeny stosowane przeszskórnie w 10% przechodzą przez układ wrotny gdzie ulegają przemianom, natomiast stosowane doustnie w HTW przechodzą w 80% przez układ krążenia wrotnego wątroby, gdzie są metabolizowane i wydalane wraz z żółcią a następnie ponownie wchłaniane w jelicie cienkim.

W wątrobie i jelitach zachodzi konwersja estradiolu do estronu pod wpływem dekarboksylazy 17-beta estradiolu aktywowanej przez progestageny, które pobudzają również

aktywność sulfotransferazy, enzymu katalizującego estryfikację estrogenów oraz ich metabolitów z kwasem siarkowym i glikuronowym i są wydalane z moczem i częściowo z żółcią.

Sulfotransferaza estrogenowa jest enzymem drugiej fazy w prawidłowych cyklach miesięczkowych, której aktywność u kobiet w okresie pomenopauzalnym jest bardzo niska, co wpływa na zaburzenie procesu sprzęgania z kwasem glikuronowym. Postępujący wzrost stężeń estrogenów u kobiet stosujących doustną HTW może być spowodowany nie tylko wielokrotnym przejściem ich przez układ krążenia wrotnego, ale również upośledzonym procesem przemian z estryfikowanych form stosowanych estrogenów, które predysponują do kumulacji estrogenów w organizmie. Bardzo długotrwałe i słabe działanie wywiera estron, którego 12-krotne stężenia u kobiet po doustnej HTW może być również spowodowane dłuższym okresem półtrwania oraz słabą zdolnością łączenia z globuliną wiążącą sterydy płciowe (SHBG).

Wysoce znamienny wzrost estrogenów (p<0,00001) u kobiet po doustnej HTW koresponduje z hiperprolaktynemią jawną i utajoną. Mechanizm wydzielania prolaktyny w hiperprolaktynemii nie jest dostatecznie wyjaśniony.

Sugeruje się, że wysokie stężenia estrogenów u kobiet po doustnej HTW stymulują podwórzowy czynnik pobudzający do wydzielania prolaktyny oraz obniżają aktywność czynnika hamującego wydzielanie prolaktyny przez komórki laktotropowe przysadki. Hiperestrogenizm i hiperprolaktynemia u kobiet stosujących doustne HTW predysponują do rozwoju zmian włóknisto-torbielowatych i nowotworowych gruczołów piersiowych oraz zaburzeń metabolizmu kości [8, 9].

Zmodyfikowana, przeszskórna HTZ zapewnia optymalne stężenia estrogenów i progesteronu, których krzywe charakterystyki w cyklu terapeutycznym są zbliżone do fizjologicznych.

Biochemiczne aspekty zmodyfikowanej, przeskórnej hormonoterapii zastępczej.

Stężenia te nie tylko poprawiają jakość życia, ale również zabezpieczają przed rozwojem miażdżycy, nadciśnienia tętniczego, zawału serca i schorzeniami gruczołu piersiowego w przypadku długoterminowej ekspozycji na estrogeny. Zrównoważona przeskórna HTZ u kobiet z obciążonym wywiadem chorobowym stosowana przez 6 miesięcy nie zaburza fizjologicznej równowagi w układzie krzepnięcia [10, 11].

Wystąpił tylko nieznamienne krótkotrwały wzrost stężenia antytrombiny III, natomiast stężenia fibrynogenu, kompleksów trombina – antytrombina, liczba płytek krwi, czynnika płytkowego IV oraz czasu kaolinowo-kefalinowego i fibrylizy wykazały wartości z przed leczenia [11]. Stężenia E1 i E2 wykazywały optymalne wartości terapeutyczne wyrażające się prawidłowym stosunkiem E1/E2=1:2 przez okres 12 miesięcznej obserwacji. Zmodyfikowana przeskórna HTZ korzystnie wpływa na zaburzenia metabolizmu lipidów [12].

Znamienne obniża się w surowicy stężenie trójglicerydów ($p<0,01$), cholesterolu całkowitego ($p<0,01$), wolnego ($p<0,01$), LDL cholesterolu ($p<0,001$), oraz znamienne wzrost stężenia HDL ($p<0,001$) [13].

Przeskórna HTZ wykazuje działanie kardioprotekcyjne poprzez modulujący wpływ na metabolizm lipidów, zawartość homocysteiny, obniżenie stężenia białka C-reaktywnego oraz obniżenie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, poprawę czynności śródbłonna naczyń, działania przeciwzapalnego i antyoksydacyjnego [2].

Ponadto estradiol indukuje syntezę tlenu azotu i cyklicznego 3,5-monofosforanu guanozyny, który powoduje wazodylatację tętnic obwodowych, aorty i naczyń wieńcowych. Natomiast doustna HTW podwyższa nieznamienne stężenie homocysteiny oraz powoduje wzrost stężenia białka C-reaktywnego i trójglicerydów [2].

Doustna HTW aktywuje układ renina-angiotensyna-aldosteron, który ma nie tylko istotne znaczenie w rozwoju ciśnienia tętniczego, ale również predysponuje do rozwoju choroby wieńcowej i niewydolności serca [14]. Zmodyfikowana HTZ nie wpływa na wzrost stężenia prolaktyny, a wyższy przyrost gęstości mineralnej trzonów kręgow łędźwiowych może być spowodowany znamienym wzrostem stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu estrogenów i prawidłowym stężeniem PRL [15, 16].

Natomiast u kobiet po doustnej HTW brak przyrostu gęstości mineralnej trzonów kręgow łędźwiowych może być związany nie tylko ze znamienym wzrostem prolaktyny ($p<0,001$), ale również ze znamienym obniżeniem stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu ($p<0,01$), syntetyzowanego w 80% przez obniżoną czynność wątroby spowodowaną „efektem pierwszego przejścia” estrogenów przez ten narząd. [17, 18].

Wnioski

1. Zmodyfikowana przeskórna terapia zastępcza, stosująca estrogeny w dawkach wzrastająco-malejących i progestageny podjęzykowo w dawkach wzrastających przez 12 dni w drugiej fazie cyklu terapeutycznego z przerwami między cyklami terapeutycznymi, pozwala na uzyskanie fizjologicznych rytmów stężeń estrogenów i progesteronu.
2. Krzywe charakterystyki stężeń estrogenów i progesteronu w zmodyfikowanej przeskórnej hormonoterapii zastępczej

mają charakter sinusoidalny, jak w prawidłowych cyklach miesięczkowych w okresie przedmenopauzalnym.

3. Wysoce znamienne wyższe stężenia estrogenów po doustnej hormonoterapii wspomaganą w porównaniu z przeskórnią, mogą być spowodowane strukturą chemiczną i zaburzeniami ich metabolizmu.
4. Brak przyrostu gęstości trzonów kręgowych u kobiet po doustnej HTW może być spowodowany znamienne niższym stężeniem insulinopodobnego czynnika wzrostu i hiperprolaktynemią.

Podziękowanie

Autorzy pracy dziękują Polskiemu Komitetowi Badań Naukowych za finansowanie przeprowadzonych badań.

Piśmiennictwo

1. Bohdanowicz-Pawlak A, Bednarek-Tupikowska G. Wpływ hormonalnej terapii substytucyjnej na zmiany metaboliczne związane z okresem przekwitania u kobiet. *Terapia*. 2001, 2, 10-12.
2. Bukowska H, Stanosz S, Żochowska E, [et al.]. Does the type of hormone replacement therapy affect lipoprotein, homocysteine, and C-reactive protein levels in postmenopausal women. *Metabolism*. 2005, 54, 72-78.
3. Komulainen M, Kroger H, Tuppurainen M, [et al.]. HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial. *Maturitas*. 1998, 31, 45-54.
4. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Soerensen O, [et al.]. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women - results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas*. 2000, 36, 181-193.
5. O'Sullivan A, Crampton L, Freund J, [et al.]. The route of estrogen replacement therapy confers divergent effects on substrate oxidation and body composition in postmenopausal women. *J. Clin. Invest*. 1998, 102, 1035-1040.
6. Stanisław A. Przystępny kurs statystyki w oparciu o program Statistica PI na przykładach z medycyny. Kraków: StatSoft, 1998.
7. Stanosz S, Jastrzębska M, Kuligowski D, [i wsp.]. Wpływ zmodyfikowanej sekwencyjnej terapii estro-progesteronowej na niektóre parametry koagulologiczne u kobiet w okresie pomenopauzalnym. *Nowa Klin*. 1994, 3, 43-45.
8. Sieja K, Stanosz S. Stężenia prolaktyny i estrogenów u kobiet ze zmianami włóknisto-torbielowatymi gruczołu piersiowego. *Ginekol Pol*. 2002, 73, 594-599.
9. Sieja K, Stanosz S, Głowińska N. Histamine and epidermal growth factor in women with fibroblastic changes of the breast. *Breast*. 2003, 12, 99-103.
10. Stanosz S, Jastrzębska M, Sankowski Z, [i wsp.]. Antykoagulacyjne działanie fizjologicznej estroprogesteronowej terapii zastępczej u kobiet w okresie pomenopauzalnym. *Prz Menopauz*. 200, 1, 48-52.
11. Stanosz S, Torbus-Lisiecka B, Wesółowska T, [i wsp.]. Wpływ estradiolu i estronu na zachowanie się niektórych frakcji lipidowych i estrów cholesterolu w surowicy u kobiet we wstępnym okresie pomenopauzalnym. *Medycyna*. 2000, 1993, 4, 37-39.
12. Stanosz S, Torbus-Lisiecka B, Sycz G, [i wsp.]. Wpływ dawki octanu chlormadinonu - stosowanego w sekwencyjnej estrogenoterapii zastępczej na metabolizm lipidów u kobiet w okresie pomenopauzalnym. *Ginekol Pol*. 1994, 53, 1263-1266.
13. Stanosz S, Lisiecka B, Wesółowska T, [i wsp.]. Wpływ własnej modyfikacji sekwencyjnej estrogenoterapii na przemiany lipidowe u kobiet w okresie pomenopauzalnym. *Ginekol Pol*. 1995, 66, 284-288.
14. Stanosz S, Sieja K, Blicharczyk-Zalewska B. Rola wczesnej hormonalnej terapii zastępczej [HTZ] w profilaktyce osteoporozy u kobiet w okresie okołomenopauzalnym. *Ginekol Prakt*. 1999, 7, 25-29.
15. Warenaik-Szymankiewicz A, Stopeń R, Miejsce estrogenów w leczeniu osteoporozy. *Terapia*. 2005, 13, 44-46.
16. Vastergaard P, Hermann A, Orscof H. Effect of sex hormone replacement on the insulin-like growth factor system and bone mineral: a cross-sectional and longitudinal study in 595 perimenopausal women participating in the Danish Osteoporosis Prevention Study. *J. Clin Endocrinol Metab*. 1999, 84, 2286-2290.
17. Żochowska E, Stanosz S. Zmiany profilu hormonalnego u kobiet z obniżoną gęstością mineralną kości po doustnej hormonoterapii. *Post Osteoartr*. 2003, 14, 1.
18. Żochowska E, Stanosz S, Sieja K, [i wsp.]. Wpływ doustnej hormonoterapii wspomaganą na stężenia gonadotropin, estrogenów, prolaktyny i hormonu wzrostu u kobiet z osteopenią w okresie pomenopauzalnym. *Ginekol Prakt*. 2006, 14, 20-27.