

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Dr Aleksandar V. Đogo

**ESTROPROGESTAGENI U TERAPIJI
SEKUNDARNE HIPERTENZIJE U
MENOPAUIZI**

doktorska disertacija

Beograd, 2021.god.

UNIVERSITY OF BELGARDE

FACULTY OF MEDICINE

Dr Aleksandar V. Djogo

**ESTROPROGESTAGENS IN THERAPY OF
SECONDARY HIPERTESION IN
MENOPAUSE**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2021.

MENTOR:

Prof. dr Svetlana Vujović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Prof. dr Ivan Dožić, vanredni profesor Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, specijalista Kliničke biohemije.

ČLANOVI KOMISIJE:

Prof. dr Srđan Popović, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Doc. dr Dragana Srebro, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Prof. dr Zoran Hajduković, Medicinski fakultet VMA

Datum odbrane: _____

ESTROPROGESTAGENI U TERAPIJI SEKUNDARNE HIPERTENZIJE U MENOPAUIZI

Sažetak

Uvod: Menopauza predstavlja period u životu žene, koji počinje godinu dana nakon posljednje menstruacije i traje do kraja života. Karakterisana je opadajućom koncentracijom polnih steroida. Hipoestrogenemija dovodi do porasta krvnog pritiska putem porasta simpatičke aktivnosti i smanjenog elastičnosti arterija. Hipoprogesteronemija uzrokuje retenciju natrijuma. Značajan je poremećaj lipidnog statusa. **Cilj.** Ispitivanje uticaja estroprogestagena na hipertenziju i metabolizam lipida kod žena u menopauzi. **Metode.** Istraživanje je sprovedeno po tipu retrospektivne kliničke interventne kontrolisane studije paralelnih grupa. Obuhvatilo je 64 žene u menopauzi, podjeljene u tri grupe: grupa 1 (N=22), na oralnim estroprogestagenima, grupa 2 (N=17), na transdermalnim i grupa 3 (N=25) na intramuskularnim preparatima. Za procjenu hormonskog statusa određivani su folikulostimulišući hormon (IU/L), luteinizujući hormon (IU/L), estradiol (pmol/L), progesteron (nmol/L), testosteron (nmol/L), vezujući globulin za seksualne hormone (nmol/L), dehidroepiandrosteron-sulfat ($\mu\text{mol/L}$), prolaktin (mIU/L) i tireostimulišući hormon (mIU/L). Lipidni status je definisan ukupnim holesterolom (mmol/L), HDL (mmol/L), LDL (mmol/L), trigliceridima (mmol/L), lipoproteino (a) (g/L), apolipoproteinom A (g/L) i apolipoproteinom B (g/L). Hormonogram i lipidogram su određivani prije i tokom 6 do 12 mjeseci primjene terapije. Krvni pritisak je izmjerena Meditech ABP aparatom, uz interval mjerenja na 15minuta, a potom je urađen 24h holter monitoring krvnog pritiska, prije i tokom 6 do 12 mjeseci tretmana. **Rezultati.** Nađen je statistički značajan pad vrijednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i srčane frekvence primjenom terapije, kao i povoljne promjene u lipidogramu. **Zaključak.** Estroprogesteronska supstitucija ima povoljan kardiovaskularni efekat.

Ključne riječi: estroprogestageni, hormonska terapija u menopauzi, sekundarna arterijska hipertenzija, lipidni status

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast : endokrinologija

ESTROPROGESTAGENS IN THERAPY OF SECONDARY HYPERTENSION IN MENOPAUSE

Abstract

Introduction. Menopause is period in woman's life, which begins one year after the last menstrual period and lasts until the end of life. It is characterized by declining concentration of sex steroids. Hypoestrogenemia leads to increase in blood pressure through increase in sympathetic activity and decreased elasticity of arteries. Hypoprogesteronemia causes sodium retention. Lipid status disorder is significant. **Aim.** To investigate influence of estroprogestagen on hypertension and lipid metabolism in menopausal women. **Methods.** The research was conducted according to the type of Retrospective Clinical Intervention Controlled Study of Parallel Groups. It included 64 menopausal women, divided into three groups: group1 (N=22), on oral estroprogestagens, group2 (N=17), on transdermal and group3 (N=25) on intramuscular preparations. To assess hormonal status follicle-stimulating (IU/L), luteinizing hormone (IU/L), estradiol (pmol/L), progesterone (nmol/L), testosterone (nmol/L), sex hormone binding globulin (nmol/L), dehydroepiandrosterone sulfate (μ mol/L), prolactin (mIU/L) and thyroid-stimulating hormone (mIU/L). Lipid status is defined by total cholesterol (mmol /L), HDL (mmol/L), LDL (mmol/L), triglycerides (mmol/L), lipoprotein (a) (g/L), apolipoproteinA (g/L) and apolipoprotein B (g/L). Hormonogram and lipidogram were determined before and during 6 to 12 months therapy. Blood pressure was measured with Meditech ABP device, with measurement interval of 15 minutes, and then 24 h holter monitoring of tension was performed, before and during 6 to 12 months of treatment. **Results.** Statistically significant decrease in systolic and diastolic blood pressure and heart rate with the application of therapy, as favorable changes in the lipidogram. **Conclusion.** Estroprogesterone substitution has favorable cardiovascular effect.

Key words: estroprogestagens, hormone therapy in menopause, secondary arterial hypertension, lipid status

Scientific area: Medicine

Narrow scientific field: Endocrinology

Koristim ovu priliku da se zahvalim svom mentoru prof. dr Svetlani Vujović, na motivaciji, nesebičnoj podršci i podsticaju u izradi doktorske disertacije.

Zahvaljujem se svim ljudima, koji su mi pomogli da ovaj projekat dovedem do kraja.

A u t o r

Posvećujem doktorsku disertaciju mojim precima, zahvaljujući kojim svi postojimo.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. DEFINICIJA KLIMAKTERIJUMA I MENOPAUZE	2
1.1. Ovarijum-ontogeneza i uloga.....	2
1.1.2. Kontrola ovarijumske funkcije.....	3
1.1.3. Ovarijumski hormoni-biohemijska struktura.....	4
1.1.4. Struktura i djelovanje estrogenih receptora.....	6
1.1.4.1. Vezivanje i funkcionalna selektivnost estrogenih receptora.....	8
1.1.5. Struktura i djelovanje progesteronskih receptora.....	9
1.1.5.1. Struktura progesteronskog receptora.....	9
1.1.5.2. Izoforme progesteronskog receptora.....	9
1.1.5.3. Funkcionalni polimorfizmi progesteronskog receptora.....	10
1.1.6. Biološki efekti estrogena i gestagena.....	10
1.1.7. Funkcija estrogena.....	12
1.1.7.1. Promjene u nivou estrogenemije.....	13
1.1.8. Funkcija progesterona.....	13
1.2. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA-DEFINICIJA I POJAM	14
1.2.1. Kardiovaskularni efekti renin-angiotenzin-aldosteron sistema.....	16
1.2.1.1. Lokalni renin-angiotenzinski sistemi.....	17
1.2.2. Dijagnostikovanje arterijske hipertenzije.....	17
1.2.2.1. Faktori rizika za nastanak arterijske hipertenzije.....	19
1.2.2.2. Podjela arterijske hipertenzije.....	20
1.3. ESTROPROGESTAGENI U PROCESU STARENJA	21
1.3.1. Teorije starenja.....	21
1.3.2. Teorija slobodnih radikala:oksidacija molekula.....	21
1.3.3. Teorija mitohondrija.....	22
1.3.4. Teorija membrana.....	22
1.3.5. Teorija telomera.....	22
1.3.6. Proces starenja endotela.....	23
1.4. PATOHISTOLOGIJA I PATOGENEZA ATEROSKLEROZE	25
1.5. ULOGA ESTROGENA U NASTAJANJU ATEROSKLEROZE	26
1.6. ESTROPROGESTAGENI I METABOLIČKE PROMJENE	28
1.6.1. Indirektno djelovanje estroprogesteronskog deficita na endotel.....	29
2. CILJ	31

2.1. Ciljevi istraživanja.....	32
3. MATERIJAL I METODE.....	33
3.1. Pacijenti.....	34
3.2. Dizajn studije.....	34
3.3. Statistička analiza.....	36
4. REZULTATI.....	37
4.1. VRIJEDNOSTI PARAMETRA ISPITANICA U ODNOSU NA NAČIN PRIMJENE TERAPIJE.....	38
4.2. VRIJEDNOSTI PARAMETARA ISPITANICA NA ORALNOJ TERAPIJI U ZAVISNOSTI OD UVOĐENJA TERAPIJE.....	43
4.3. VRIJEDNOSTI PARAMETARA ISPITANICA NA TRANSDERMALNU TERAPIJU U ZAVISNOSTI OD VREMENA UVOĐENJA TERAPIJE.....	48
4.4. VRIJEDNOSTI PARAMETARA ISPITANICA NA PARANTERALNOJ TERAPIJI U ZAVISNOSTI OD VREMENA UVOĐENJA TERAPIJE.....	53
5. DISKUSIJA.....	58
6. ZAKLJUČCI.....	77
LITERATURA.....	79

1.UVOD

1.1. DEFINICIJA KLIMAKTERIJUMA I MENOPAUZE

Menopauza je period u životu žene, koji počinje godinu dana nakon posljednjeg menstrualnog krvarenja i traje do kraja njenog života (1). U savremenim uslovima produženja ljudskog vijeka, ovaj period pokriva najmanje trećinu života. Uzimajući u obzir činjenicu da žene u savremenim društvima čine oko polovine radno sposobnog stanovništva i da su radno najaktivnije upravo u ovim godinama, kada su stekle veliko radno i životno iskustvo, možemo sagledati koliki je danas značaj kvaliteta života žena u ovom periodu.

Period klimakterijuma prethodi periodu menopauze. U kliničkom smislu, karakterisan je menstrualnim iregularnostima, u smislu pojave perioda oligomenoreje i polimenoreje, uz brojne subjektivne smetnje različitog karaktera, koje su posljedica hipoestrogenije i hipoprogesteronemije. Traje različito dugo i predstavlja razdoblje opadajuće koncentracije estroprogesterona, ali i ostalih hormona endokrinog sistema. Može se reći da klimakterijum i menopauza predstavljaju generalizovanu involuciju svih endokrinih struktura, što ima posljedice na stanje ostalih tkiva i organa.

Prosječno nastupanje menopauze je između 48. i 52. godine života. Menopauza koja nastupi prije 45-e godine života predstavlja ranu menopauzu, nakon 55-e godine definisana je kao pozna menopauza, ali je u oba slučaja u domenu fiziološkog pojavljivanja. Ukoliko se pojavi prije 40-e godine života, predstavlja prijevremenu insuficijenciju jajnika (POI). Često je povezan sa ostalim endokrinopatijama u sklopu poliglandularnog autoimunog sindroma, kojih ima više tipova. Važno je navesti da je POI u endokrinološkoj nauci prepoznat kao nezavistan faktor rizika za ishemijsku bolest srca (2).

1.1.1. Ovarijum-ontogeneza i uloga

Ovarijum, ženska gonada, u toku embriogeneze izrasta iz genitalne brazde, kondenzovanog tkiva koje je lokalizovano u blizini suprarenalne žlijezde. Gonade razvijaju koru i medulu, koje su do šeste nedjelje intrauterinog razvoja iste kod oba pola. Kod genetskog muškog embriona, medula se razvija tokom 17-e i 18-e nedjelje u testise, dok korteks regredira. Kod genetskog ženskog embriona, korteks se razvija u toku ovulacije, dok medula regredira.

Počevši od puberteta, ovarijumi obavljaju dualnu ulogu:

- 1) reproduktivnu, koja se manifestuje oslobađanjem ovocita sazrelih tokom ovulacije
- 2) endokrinu, koja se manifestuje sekrecijom hormona-estrogena, progestagena i androgena.

Sekrecija estrogena počinje i prije puberteta, izrazito opada tokom klimakterijuma i gotovo potpuno prestaje tokom menopauze. Reproductivna funkcija gotovo u potpunosti prestaje sa nastupanjem menopauze. Međutim, godinu dana poslije posljednje menstruacije, u ovarijumima je prisutno još oko 1000 folikula različitog kvaliteta, što otvara mogućnost drugačijeg pristupa reprodukciji u tom periodu.

Opisana dvostruka funkcija (reproduktivna i endokrina), koje se ispoljavaju sa pubertetom, precizno su regulisane hipofiznom kontrolom i ovarijumskim mehanizmom povratne sprege prema hipofizi (3).

Ženski genitalni ciklus je podjeljen u dvije faze:

1. Folikularna, odnosno estrogena faza, čije je trajanje promjenljivo, ali generalno uzevši traje 14 dana. Tokom ove faze, ovarijum ima ulogu u selekciji folikula, između svih onih koji mogu biti odabrani, kao i u afirmaciji rasta selektovanog folikula.

Regrutovanje je procedura selekcije koja opredjeljuje koji od nekoliko primordijalnih folikula počinje da se uvećava tokom svakog ciklusa.

Selekcija je procedura putem koje jedan od ovih folikula biva odabran, selekcionisan za maturaciju i ovulaciju, dok se ostali folikuli blokiraju u daljem razvoju i atreziraju.

Regrutovani folikul zavisi od nivoa folikulostimulišućeg hormona (FSH). Njegov razvoj je proporcionalan stepenu izloženosti gonadotropina. Sa razvojem folikula, zaustavlja se progresija drugih folikula u oba ovarijuma. Ovaj proces je definitivna, i označava da nijedan drugi folikul ne može da se razvije, čak i ukoliko dominantan folikul iščezne. U tom slučaju tek sa nastupanjem sljedećeg menstrualnog ciklusa, drugi folikuli mogu biti angažovani zbog sekrecije inhibina B, peptida koga čine 92 aminokisjeline, i predstavlja veoma potentan inhibitor sekrecije folikulostimulišućeg hormona, što dovodi do atrezije preostalih folikula.

Ovulacija (bolje rečeno međufaza ženskog genitalnog ciklusa, pozicionirana između pomenute dvije faze) predstavlja ekspulziju jajne ćelije 14 dana prije menstruiranja.

2. Luteinska, odnosno progestagena faza, po svom vremenu trajanja je fiksna i traje 14 dana, kada se završava menstrualnim krvarenjem.

Nakon prskanja folikula, formira se žuto tijelo (corpus luteum) koje sekretuje progesteron, 17beta estradiol i androgene hormone (4).

1.1.2 Kontrola ovarijumske funkcije

Folikulostimulišući hormon (FSH) iz adenohipofize, odgovoran je za rano sazrijevanje ovarijalnih folikula, a FSH i luteinizujući hormon (LH) zajedno su odgovorni za njihovo finalno sazrijevanje. Skok sekrecije LH je odgovoran za ovulaciju i inicijalno formiranje žutog tijela, a daljna sekrecija LH stimulše sekreciju progesterona. Takođe, postoji manji skok FSH sekrecije u sredini ciklusa.

Osim navedene hipofizne, postoji i hipotalamička kontrola, omogućena sekrecijom gonadotropin -oslobađajućeg hormona (LHRH), koji se sekretuje u portalne hipofizealne krvne sudove. LHRH koji se fiziološki sekretuje u periodičnim skokovima, koji su suštinski za normalnu sekreciju gonadotropina dakle, stimuliše sekreciju FSH.

Estrogeni inhibišu FSH i LH sekreciju tokom ranog dijela folikulinske faze menstrualnog ciklusa. Inhibin je hormon detektovan u ovarijumskoj folikularnoj tečnosti i ima ulogu u regulaciji FSH sekrecije. Porast cirkulišućih estrogena 24h prije ovulacije, inicira prasak LH sekrecije koja dovodi do ovulacije. Ovulacija se odigrava 9h nakon pika LH. Sekrecija FSH i LH je ponovo inhibisana visokim vrijednostima cirkulišućih estrogena i progesterona tokom luteinske faze menstrualnog ciklusa. Na taj način umjeren, konstantan nivo cirkulišućih estrogena izaziva efekat negativne povratne sprege na LH sekreciju, dok

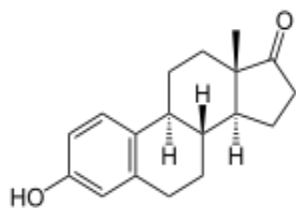
povećan nivo estrogena izaziva efekat pozitivne povratne sprege i stimuliše LH sekreciju. Kada se estrogenemija u cirkulaciji poveća 300% za 24h, zapaža se samo efekat negativne povratne sprege, ali povećanje 300% za 36h ili u većoj mjeri kratak pad u sekreciji, uslovljava skok LH sekrecije, koji liči na talas u sredini ciklusa. Kada su cirkulišući nivoi visoki, pozitivni efekat povratne sprege je inhibisan (5).

Ključno pitanje je šta uzrokuje regresiju korpus luteuma, odnosno luteolizu. Dokazana je uloga prostaglandina u ovom procesu, i to putem inhibicije efekata LH na cAMP. Početak luteolize označen je padom nivoa estrogenemije i progesteronemije, dok sekrecija gonadotropina (FSH i LH) raste. Novi folikuli se razvijaju i sazrijevaju kao rezultat sinergističkog delovanja FSH i LH. U sredini ciklusa počinje porast sekrecije estrogena iz folikula. Ovaj porast pojačava odgovor hipofize na LHRH stimulus i započinje porast LH sekrecije, te rezultujućom ovulaciji slijedi formiranje korpus luteuma. Postoji inicijalni pad sekrecije estrogena, ali mu slijedi zajednički porast nivoa estrogena i progesterona. Elevirani nivoi estrogena i progesterona inhibišu sekreciju gonadotropina (FSH i LH), ali se luteoliza ponovo odigrava i daje signal za novi menstrualni ciklus (6).

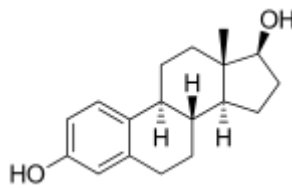
1.1.3. Ovarijumski hormoni-biohemijska struktura

Estradiol (E2 ili 17β -estradiol, takođe oestradiol) je seksualni hormon, glavni estrogen u humanoj biologiji (7). Predstavlja predominantno ženski polni hormon. Isto tako je prisutan i kod muškaraca, kao proizvod nastao u toku metabolizma testosterona. Estradiol nema samo kritični uticaj na reproduktivnu, odnosno seksualnu funkciju, što predstavlja njegovu primarnu ulogu, nego ima značajan biološki uticaj na druga brojna ekstragonadna tkiva i organe.

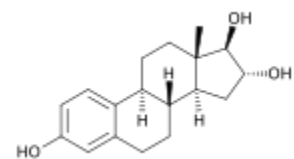
Shema 1. Struktura estrogenih hormona (Wikipedia.org)



Struktura estrona



Struktura estradiola

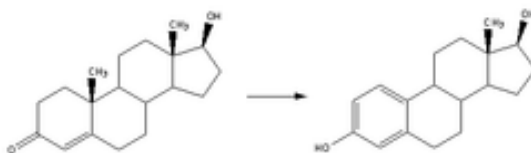


Struktura estriola

Estradiol, kao i drugi hormoni, koji imaju steroidnu strukturu, hemijski je izveden iz holesterola, nakon otklanjanja bočnog lanca i jutilizacije delta-5 puta ili delta-4 puta. Androstenedion predstavlja ključni intermedijarni faktor, koji se konvertuje se u testosteron, a zatim putem aromataza i stvaranjem aromatskog prstena prelazi u estradiol. Jedan od alternativnih puteva u ovom biohemizmu predstavlja aromatizacija androstenediona do estrona, koji se naknadno, konvertuje u estradiol (Shema 1.).

Tokom reproduktivne faze života žene, u ćelijama jajnika, putem aromatizacije androstenediona stvara se estron, koji se naknadno konvertuje do estradiola (Shema 2.), posredstvom 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaze. Manje količine estradiola, takođe proizvode se u adrenalnom korteksu i kod osoba muškog pola, u testisima (6).

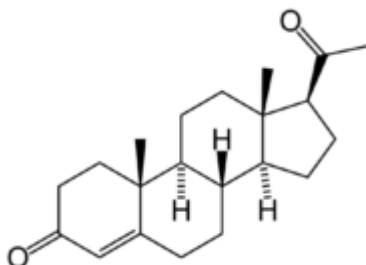
Shema 2. Konverzija testosterona u estradiol (Wikipedia.org)



Estradiol, kao steroidni hormon, koji ima veoma široku biološku distribuciju, ne proizvodi se samo u gonadama. Kod muškog i ženskog pola, prekursori hormoni, specifično testosteron, konvertuje se aromatizacijom tj. stvaranjem aromatskog prstena do estradiola. Konkretno, masne ćelije su aktivne u konvertovanju prekursora do estradiola, i poznato je da se njihova funkcionalnost održava čak i tokom menopauze.

Progesteron ili P4 (pregn-4-en-3,20-dion) sadrži 21 C-atom je takođe steroidni hormon koji se sintetiše iz holesterola preko pregnenolona (Shema 3.). On učestvuje u menstrualnom ciklusu, trudnoći (pomaže gestaciju) i embriogenezi. Progesteron pripada progestogenskoj klasi hormona i glavni je prirodni predstavnik progestogena (8).

Shema 3. Struktura progesterona (Wikipedia.org)



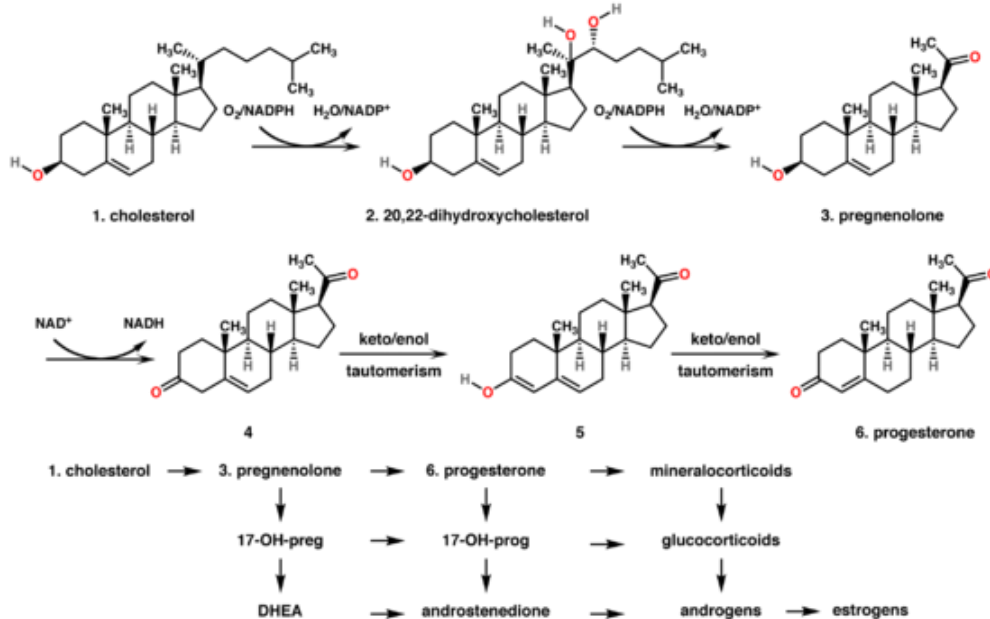
Da bismo shvatili evolutivni značaj i ulogu progestogena u biologiji, globalno, navešćemo činjenicu da se progesteron proizvodi i u ekspreminetalnim uslovima iz iam familije povrća, (*lat. Dioscorea balcanica*). Ove biljke proizvode velike količine steroida diosgenina, koji se laboratorijskim putem konvertuje u progesteron. Slično drugim steroidima, progesteron se sastoji od četiri, tri šestočlana i jednog petočlanog, međusobno kondenzovana ciklična ugljovodonika. Progesteron sadrži ketonsku funkcionalnu grupu, kao i dvije metilne grane. Kao i svi steroidni hormoni, on je po svom biohemizmu hidrofoban (6).

Shemu sinteze progesterona iz biljnog steroida diosgenina koji je izolovan iz pomenute biljne vrste iam, razvio je Rasel Earl Marker 1940. za Parke-Davis farmaceutsku kompaniju (9). Ova sinteza u nauci je poznata kao Markerova degradacija. Kao primjer, navešćemo kortizon koji može da bude simultano deoksigenisan na C-17 i C-21 poziciji primjenom

jodotrimetilsilana u hloroformu, tako da na taj način nastaje 11-keto-progesteron (ketogestin). On se zatim redukuje u poziciji-11 i daje progesteron (10).

Detaljnu sintezu progesterona je objavio 1971. god. Vilijam Samer Džonson. Sinteza počinje reakcijom fosfonijum soli⁷ sa fenil litijumom što daje fosfonijum ilid 8. On reaguje sa aldehidom i stvara se vrsta alkena (alken 9). Zatim se, nakon hidrolize stvaraju diketoni, koji se ciklizuju i dobija se ciklopentenon 11. U reakciji između ciklopentenona sa metil litijumom nastaje tercijarni alkohol 12, koji pod uticajem kiseline prelazi u tercijarni katjon 13. Sljedeća faza je ključna jer se ciklizacijom katjona 13, formiraju i proizvode ketoni 14. U njegovoj strukturi se hidrolizacijom enol ortoestara proizvodi keton 15, a zatim se oksidacijom sa ozonom i nastaje 16. Na kraju, tokom intramolekulske aldolne kondenzacije, delovanjem kalijum hidroksida, nastaje progesteron (11).

Shema 4. Konverzija holesterola u gonadne steroide (Wikipedia.org)



1.1.4 Struktura i djelovanje estrogenih receptora

Estrogenski receptori (ERs) su grupa proteina pozicioniranih unutar ćelija. Radi se o grupi receptora aktivisanih estrogenim hormonima (17β -estradiol) (12). Postoje dvije klase ER: estrogeni nuklearni receptori ($ER\alpha$ i $ER\beta$), koji su članovi familije nuklearnih intracelularnih receptora i membranski estrogeni receptori (mERs) koji su uglavnom zavisni od G proteina. Jednom aktivisan estrogenom stimulacijom, ER je u stanju da se translocira u jedro i veže za dezoksiribonukleinsku kiselinu (DNK) te tim putem učestvuje u regulaciji različitih genskih aktivnosti (odnosno, predstavlja faktor transkripcije vezan za DNK). Međutim, takođe ima dodatne funkcije nezavisne od DNK vezivanja (13). Kao hormonski receptori za seksualne steroide (steroidni hormonski receptori), ERs, androgenski receptori (AR) i receptori progesterona (PR) važni su kod polne maturacije i gestacije.

Postoje dvije različite forme estrogenskog receptora, obično nazvanog α i β , od kojih svaki kodira zaseban genski lokus (ESR1 i ESR2). Alfa i beta estrogenski receptori se sastoje od pet domena označenih sa A / B do F (navedene od N- do C-terminalnog okrajka, aminokiselinski slijedni brojevi odnose se na ljudski ER).

N-terminalni A / B domen može transaktivirati transkripciju gena u odsutnosti vezanog liganda (kao što je estrogenski hormon). Međutim, ova aktivacija je slaba i selektivna u poređenju sa aktivacijom koju daje E domen. Domen C, u biohemijskoj nauci poznat kao DNK-vezani domen, konektovan je na elemente estrogenog odgovora u DNK molekulu. Domen D predstavlja zglobnu regiju, odgovornu za povezivanje domena C i E. Sa druge strane, E područje sadrži ligand veznu šupljinu, kao i mjesta vezanja za koaktivatore i proteine korepresora. S obzirom na ovakav biohemizam, E-domen u prisustvu vezanog liganda može aktivirati gensku transkripciju. Funkcija C-terminalnog F domena nije u potpunosti razjašnjena i ima varijabilnu dužinu (8).

Estrogenski receptori (ERs) lokalizovani su na mnogim lokacijama intracelularno, što potencijalno doprinosi ukupnoj estrogenoj akciji. U jedru, estrogeni uglavnom modulišu gensku transkripciju, a formirani proteinski produkti određuju biološke aktivnosti polnog steroida na celularnom nivou. Osim toga, mali bazen ERs lokalizuje se na plazmatskoj membrani i signalizuje, direktno ili indirektno, konekciju sa G proteinima. Kao odgovor na steroidnu stimulaciju, signalna transdukcija moduliše i nontranskripcijske i transkripcijske reakcije, i utiče na brze i produžene estrogene akcije. Međusobni uticaj membranskih lokalnih ER-ova na nuklearne ER-a može biti posredovan receptorima tirozin-kinaze faktora rasta, kao i receptorom epidermalnog faktora rasta (EGF) i insulinu sličnog faktora rasta 1(IGF-I). Receptori faktora rasta aktiviraju signalnu transdukciju kinazama kao što je fosfatidilinozitol 3-kinaza koja fosforiliše i aktiviraju nuklearne estrogene receptore, što predstavlja hemizam koji se može dogoditi i u odsutnosti polnog steroida. Složeni odnos između membrane i nuklearnih efekata estrogena takođe uključuje fosforilaciju inaktivisane membrane koaktivatora, angažujući na taj način celularne proteine nuklearnom transkripcijom. Konačno, postoje veliki bazali citoplazmatskih estrogenskih receptora, od kojih su neki lokalizovani na mitohondrijama. Integracija polnih steroidnih efekata na različite receptorske lokuse u ćeliji, koja na taj način ostvaruje važne fiziološke efekte, reprezentuje se i u reproduktivnim i ekstragonadnim tkivima (13).

Već je prethodno navedeno postojanje dvije forme estrogenskog receptora, α i β , koji kodiraju zaseban genski lokus (ESR1 i ESR2). Pošto su oba oblika koeksprimovana u mnogim ćelijskim linijama, receptori mogu formirati ER α ($\alpha\alpha$) ili ER β ($\beta\beta$) homodimere ili ER $\alpha\beta$ ($\alpha\beta$) heterodimere.(14). što je ključni indikator, odnosno biološka osnova njihovih brojnih, heterogenih, kako gonadnih, tako i ekstragonadnih efekata.

Zbog postojanja alternativnog puta RNK veze, utvrđeno je da postoji nekoliko izoformi estrogenskih receptora, najmanje tri ER α i pet ER β izoformi. Podvrste receptora iz izoforme ER β mogu transaktivirati transkripciju samo kada je formiran heterodimer sa funkcionalnim ER β 1 receptorom od 59 kDa. Sa druge strane, ER β 3 receptor je detektovan na visokom nivou u testikularnom tkivu. Dvije druge ER α izoforme imaju 36 i 46 kDa. (15,16). Opisano je i postojanje ER γ receptor, za sada samo kod pojedinih životinjskih vrsta (17).

Distribucija obje forme estrogenog receptora veoma je naglašena u različitim tkivima, ali postoji i izražena heterogenost u njihovoj ekspresiji (18). ER α je detektovan u endometriju, ćelijama karcinoma dojke, stromalnim ovarijumskim ćelijama i hipotalamusu (19). Kod muškaraca, ER α protein se nalazi u epitelu efektivnih kanala testisa (20). Ekspresija ER β

proteina je dokumentovana u granuloznim ovarijalnim ćelijama, kao i ćelijama bubrega, mozga, koštanom tkivu, miokardiocitima, (21) te u ćelijama plućnog parenhima, crijevne sluznice, prostate i endotelijuma. Estrogeni receptori se smatraju citoplazmatskim receptorima isključivo u njihovom neobilježenom stanju. Sa druge strane, vizualizaciona istraživanja dokazala su da samo mali dio estrogenih receptora leži u citoplazmi, dok je većina njih konstituisan u jedru (22). Dokazano je da primarni transkript estrogenog receptora α dovodi do nekoliko alternativno povezanih varijanti, čija je funkcija do danas ostala nepoznata (23).

1.1.4.1. Vezivanje i funkcionalna selektivnost estrogenih receptora

Detekcija spirale 12 estrogenog receptora imala je ključnu ulogu u određivanju interakcija navedenog receptora sa koaktivatorima i korepresorima i shodno tome, njihovom agonističkom, odnosno antagonističkom efektu liganda (24,25). Različiti ligandi mogu se razlikovati u afinitetu za alfa i beta izoforme estrogenog receptora: estradiol ima jednak afinitet za oba receptora, estron i raloksifen se vežu u većoj mjeri za alfa receptor, estriol i genistein za beta receptor (26). Modulatori selektivnih estrogenih receptora pokazuju veći afinitet za vezivanje na α -izofornu estrogenog receptora, preciznije njen P-receptorski podtip. Nadalje, različite kombinacije estrogenih receptora mogu pokazati različitu reakciju na različite ligande, što može dati heterogene efekte, agonističke i antagonističke, u selektovanom tkivu (27). Prema nekim saznanjima, odnos koncentracije α - podtipa i β - podtipa estrogenog receptora, predložen je kao kriterijum u etiopatogenezi i dijagnostici određenih oboljenja (28). Koncept djelovanja selektivnih modulatora estrogenih receptora utemeljen je na sposobnosti interreagovanja estrogenih receptora sa različitim proteinima, kao što su transkripcijski koaktivatori ili korepresori. Nadalje, koncentracioni odnos koaktivatora i proteina korepresora varira u različitim tkivima (29). Kao posljedica toga, isti ligand može biti agonist u nekom tkivu (gdje prevladavaju koaktivatori) dok su antagonisti u drugim tkivima (gdje dominiraju korepresori). Kao primjer, navešćemo Tamoxifen, kao antagonist u dojci i stoga se koristi u terapiji karcinoma dojke (30), ali je istovremeno agonist u koštanom tkivu (čime se smanjuje mogućnost razvoja osteoporotskih promjena), kao i djelimični agonist u endometriju (povećava rizik od karcinoma materice).

Direktna acetilacija alfa estrogenog receptora, na ostatku lizina u zglobnoj regiji pomoću peptida p300, reguliše transaktivaciju i povećava hormonsku senzitivnost (31), te na taj način pojačava i biološki efekat estrogena.

Sa druge strane, neke forme estrogenih receptora povezane su sa celularnom membranom, te se mogu veoma brzo aktivisati u situacijama kada je ćelija izložena estrogenoj stimulaciji (32,33).

Navešćemo i neke manje poznate forme membranskog povezivanja estrogenih receptora. Tako se neki estrogeni receptori mogu povezati sa celularnom membranom konekcijom na caveolin-1 i formirati kompleks sa G proteinima, striatinom, receptorskim tirozinskim kinazama (npr., EGFR i IGF-1) i ne-receptorskim tirozinskim kinazama. Putem vezivanja sa striatinom, na nivou celularne membrane, estrogeni receptori dovode do povećanja nivoa jonizovanog kalcijuma i azotnog oksida (NO) (34). Putem tirozin kinaznog receptora, signali se šalju u nukleus i dovode do mitogene aktivacije protein kinaze (MAPK / ERK) i fosfoinozidni 3-kinazni put (PI3K / AKT) (35). Nadalje, glikogen sintetaza i kinaza-3, djelovanjem na protein GSK -3p inhibišu transkripciju nuklearnih estrogenih receptora, i to

inhibicijom fosforilacije serina 118. Sa druge strane, fosforilacija GSK-3 β uklanja njegov inhibitorski efekat.

Pokazano je da 17 beta-estradiol aktivira G protein-vezani receptor GPR30 (36), i tako mijenja transdukcijski signal. Međutim, subcelularna lokalizacija ovog receptora i njegova nedovoljno razjašnjena uloga i dalje su predmet kontroverzi (37).

1.1.5. Struktura i djelovanje progesteronskih receptora

Progesteronski receptor (PR), također poznat kao NR3C3 odnosno podtip nuklearnog receptora 3, grupa C, član 3, predstavlja protein koji se nalazi intracelularno. Aktivira se putem progesterona.

Kod ljudi, progesteronski receptor je kodiran jednim PGR genom, koji je smješten na hromosomu 11q22 (38,39,40) i ima dvije glavne forme, PR-A i PR-B, koji se razlikuju po molekularnoj težini (41,42,43). Treća, manje poznata izoforma PR-C, također je detektovana (44). Progesteronski receptor -B je pozitivni regulator progesteronskih efekata, dok progesteronski receptor-A i progesteronski receptor-C imaju ulogu antagonizovanja efekata progesteronskog receptora -B (45).

Progesteron je neophodan za indukciju progesteronskih receptora i ostvarivanje odgovarajućih bioloških efekata. Kada nema vezujućeg hormona na pomenutom receptorskom molekulu, karboksilna terminalna grupa inhibira transkripcijski signal. Vezivanje progesteronskog receptora za dotični hormon indukuje strukturnu promjenu, koja onemogućava opisani inhibitorski efekat. Antagonisti progesterona blokiraju strukturnu rekonfiguraciju. Nakon što se progesteron veže na receptor, slijedi restrukturiranje sa dimerizacijom i formiranje kompleksa koji ulazi u ćelijsko jedro, te se veže za DNK molekul. Potom slijedi mehanizam transkripcije, što rezultuje formiranjem messenger RNK, koja se transportuje do ribozoma i omogućava produkciju specifičnih proteina koji učestvuju u celularnom metabolizmu (6).

1.1.5.1. Struktura progesteronskog receptora

Progesteronski receptor pripada porodici steroidnih receptora. Zajedno sa drugim steroidnim receptorima, progesteronski receptor ima N-terminalni regulatorni domen, DNK vezni domen, zglobni dio i C-terminalni vezni ligandni domen. Specifična funkcija aktivacije transkripcije domena funkcije (TAF), nazvana TAF-3, dokazana je u progesteronskom receptoru-B, u ushodnom segmentu (BUS) na aminokiselinskom terminalu. Ovaj segment nije prisutan u progesteronskom receptoru-A, tako da progesteron putem ove izoforme ne može uzeti učesće u mehanizmu transkripcije (6).

1.1.5.2. Izoforme progesteronskog receptora

Kao što je ispitano na animalnom uzorku, dokazano je da kod miševa sa deficitom progesteronskog receptora, fiziološki efekti gestagena u potpuno zavise od prisutnosti humanog progesteronskog receptora (hPR), člana superfamilije steroidnih nuklearnih receptora. Jedinstveni humani (hPR) gen koristi odvojene promotore i translacione startne lokacije u cilju produkcije dvije izoforme, hPR-A i -B, koji su identični, izuzev dodatnih 165 aminokiselina prisutnih samo u N-terminalnom okrajku hPR-B (46). Iako hPR-B ima

zajedničke strukturne domene sa hPR-A, oni su zapravo dva funkcionalno različita faktora transkripcije sa malim preklapanjem u fiziološkim efektima. Selektivna ablacija progesteronskog receptora-A u animalnom modelu, koja rezultuje ekskluzivnom produkcijom progesteronskog receptora-B, neočekivano je pokazala da PR-B aktivnije, umjesto da inhibiše proliferaciju epitelnih ćelija, i kao odgovor na same estrogene, ali i u situaciji prisutnosti progesterona i estrogena. Ovi rezultati upućuju na to da je u uterusu izoforma progesteronskog receptora-A potrebna kako bi se antagonizovao efekat proliferacije uzrokovan estrogenim djelovanjem, kao i PR-B zavisnom proliferacijom (8).

1.1.5.3. Funkcionalni polimorfizmi progesteronskog receptora

Šest varijabilnih lokusa, kao i četiri polimorfizma i pet zajedničkih haplotipova identifikovani su u ljudskom genu za progesteronski receptor (47). Polimorfizam jednog promotorskog područja, + 331G / A, formira jedinstveni startni položaj za inicijaciju mehanizma transkripcije. Biohemijski eksperimenti su dokazali da polimorfizam + 331G / A povećava transkripciju gena za progesteronski receptor, što afirmativno djeluje na produkciju hPR-B u ćelijskoj liniji endometrijalnog karcinoma (48). Nekoliko istraživanja dokazalo je da ne postoji veza između gena za progesteronski receptor i 331G / A polimorfizma sa jedne i karcinoma dojke ili endometrija sa druge strane. Međutim, ove studije praćenja nijesu imale veličinu uzorka i statističku moć da bi bili donešeni definitivni zaključci, zbog niske frekvencije polimorfizma + 331A SNP. Dosadašnja istraživanja nijesu utvrdila koji polimorfizmi u ovom receptoru imaju značaj u smislu potencijala mitogene transformacije (49,50).

1.1.6. Biološki efekti estrogena i gestagena

Evidentno je da je primarna uloga estroprogestagena sve do nedavno bila sagledavana u sferi seksualne biologije, bilo u smislu reprodukcije ili u pogledu razvoja primarnih i sekundarnih polnih karakteristika. Relativno novija istraživanja su pomjerila ovu opservaciju iz domena polnog u domen somatskog dešavanja (51). Estroprogestageni imaju brojne uloge koje su sumirane u Tabeli 1 i Tabeli 2.

Da bismo mogli da shvatimo sinergizam i antagonizam u djelovanju ova dva hormona na ontogenetski različita humana tkiva, poslužićemo se komparacijom njihovih bioloških efekata. Funkcionisanje ova dva hormona je kompatibilno i oni predstavljaju neraskidivi dualitet u održavanju normalnih bioloških ritmova. Izdvojeno, nemaju potpun fiziološki efekat nego naprotiv, ti efekti postaju insuficijentni i nepovoljni. Tome ide u prilog fakticitet da estrogeni i gestageni nemaju samo sinergistički efekat na gonadna i ekstragonadna tkiva, nego i njihovi receptori sa svim svojim izoformama interferiraju u smislu ushodne receptorske regulacije (51).

Tabela 1. Estrogeni efekti

1	Učestvuje u proliferaciji endometrijuma
2	Stimuliše glandularni epitel u dojkama
3	Povećava tjelesnu masnoću, odnosno dovodi do porasta ukupne tjelesne težine
4	Retencija soli i tečnosti
5	Efekti na centralni nervni sistem (depresivno raspoloženje, anksioznost)
6	Ciklične migrene
7	Uticaj na uspavljivanje i ritmove sna
8	Afirmativno djelovanje na memorijski status
9	Uticaj na libido
10	Interferencija sa funkcijom tireoidnih hormona
11	Uticaj na kontrolu glikemijske homeostaze
12	Povećanje rizika od nastanka tromboze
13	Gubitak cinka i retencija bakra u tečnom fluidu
14	Smanjenje celularne oksigenacije
15	Povećani rizika od karcinoma endometrijuma, dojke i prostate
16	Sprečava vaginalnu, odnosno endometrijalnu atrofiju I subjektivni osjećaj suvoće
17	Popravlja status urogenitalne sluznice
18	Utiče na koštani metabolizam
19	Smanjuje vaskularni tonus (dilatacija krvnih sudova)
20	Afirmiše ushodnu regulaciju progesteronskih receptora
21	Povećava rizik od bolesti žučne kese
22	Smanjuje noćno znojenje

Tabela 2. Progesteronski efekti

1	Održava sekretorni endometrijum
2	Održava arhitektoniku tkiva dojke u smislu zaštite od fibrocistične displazije
3	Afirmiše iskorišćavanje tjelesne masnoće u smislu njegove energetske transformacije
4	Ima diuretsko djelovanje
5	Efekti na centralni nervni system (antidepresivni i anksiolitički efekat)
6	Sprečava migrenozne glavobolje
7	Podstiče fiziološke ritmove sna i spavanja
8	Normalizuje libido
9	Ima interferenciju sa funkcijom tireoidnih hormona
10	Utiče na kontrolu glikemijske homeostaze
11	Smanjuje koagulabilnosti krvi
12	Normalizuje serumski nivo cinka i bakra
13	Povećava celularnu oksigenaciju
14	Smanjuje rizik od karcinoma endometrijuma, dojke I prostate
15	Podstiče koštani metabolizam u smislu održavanja normalne arhitektonike koštanog tkiva
16	Popravlja vaskularni tonus
17	Popravlja senzitivnost estrogenskih receptora
18	Učestvuje kao prekursor u biosintezi kortikosteroida
19	Blokira spazam koronarnih arterija i nastajanje aterosklerotskog plaka

1.1.7. Funkcija estrogena

Kod osoba ženskog pola, estrogene se proizvode uglavnom (ali ne i samo) u jajnicima. Jajnici su žlijezde veličine 1,5x2,5x3,5cm, smješteni uz uterus i predstavljaju dio endokrinog sistema. Estrogeni su produkti masnih ćelija i nadbubrežnih žlijezda. Na početku pubertetskog perioda, estrogeni igraju dominantnu ulogu u razvoju femininih sekundarnih seksualnih karakteristika, kao što je razvoj dojki, širine kukova, pojave genitalne i aksilarne maljavosti. Takođe, estrogeni učestvuju u menstrualnom ciklusu, kontrolišući uvećanje uterusa tokom prvog dijela menstrualnog ciklusa (proliferativna faza). Ukoliko nije došlo do oplodjenja, nivo estrogena rapidno opada i počinje menstruacija. Ukoliko je oocit oplodjen, estrogeni ulaze u sinergiju sa progesteronom, kako bi bila blokirana ovulacija tokom gestacije. Kroz cijeli graviditet, placenta proizvodi estrogene, dominantno hormon estriol. Estrogeni kontrolišu laktaciju, ali i druge tkivne promjene, kao promjene u dojkama, uključujući adolescenciju i graviditet.

Reproduktivni sistem žene, za razliku od muškaraca, pokazuje regularne ciklične promjene, koje su periodične i predstavljaju pripremu za fertilizaciju i trudnoću. Ovaj ciklus se naziva menstrualni ciklus i reprezentuje se periodičnim vaginalnim krvavljenjem, koje nastaje dekvamacijom uteralne mukoze i koje se naziva menstruacija. Dužina ciklusa je varijabilna pojedinačno od žene do žene, ali je prosječno 28 dana (fiziološki opseg 21 do 35 dana) (6).

Međutim, veoma su interesantni ekstragonadni efekti, posebno sa aspekta internističke medicine. Estrogeni imaju značajnu ulogu u metabolizmu vitamina D, kalcijuma, ali i drugih hormona koji učestvuju u razgradnji i obnavljanju koštanog tkiva. Kako nivo estrogenemije počinje da opada u srednjoj životnoj dobi, proces koštane obnove se usporava, tako da žene u menopauzi finalno imaju veći koštani gubitak u odnosu na produkciju. Zato je kod žena u menopauzi četiri puta veća vjerovatnoća da razviju osteoporozu, u odnosu na osobe muškog pola (52). Estrogeni takođe, kao što je navedeno, igraju važnu ulogu u koagulabilnosti krvi, održavaju konzistenciju i strukturu vaginalnog zida i uretralne sluznice. Osim toga, imaju i dermatološke efekte na kožu i kosu, kao i globalno djelovanje na sluznice i mišiće male karlice. Na primjer, estrogeni mogu uticati na pigmentaciju kože. Neki istraživači rade na postupku sinteze estrogenskih losiona za sunčanje aktivirajući tamnu pigmentaciju, ali bez realizacije drugih efekata koji bi mogli biti neželjeni (53). Estrogeni dovode do povećane produkcije melanina od strane melanocita, iako melanociti ne sadrže estrogenski receptor (54). Estrogeni takođe utiču na centralni nervni sistem. Brojne studije ukazuju da su hronično niski nivoi estrogenemije povezani sa lošim raspoloženjem (55).

Istraživači sa Američkog Univerziteta u Washingtonu potvrdili su vezu između estrogena i kontrole inflamatornih procesa u centralnom nervnom sistemu. Za očekivati je da će ovo istraživanje pomoći u borbi sa neurodegenerativnim oboljenjima kao što je Parkinsonova bolest (56).

Estrogeni takođe djeluju na ciste na jajnicima, koje se često javljaju kao rezultat anovulacijskih ciklusa, karakterističnih za period klimakterijuma ali i za cijelu reproduktivnu fazu života žene. Najčešće se funkcionalne ciste ne leče. Međutim, njihova pojava uvijek je znak nepravilne sekrecije estrogena i gestagena. Kod žena koje su sklone pojavi ovarijumskih cista, kontrola rađanja oralnim kontraceptivima koji sadrže estrogene, može pomoći u smanjenju rizika od pojave određenih vrsta funkcionalnih cista, posebno cista koje se javljaju nakon ovulacije. Tablete za oralnu kontracepciju i flaster ili prsten koji imaju sličan mehanizam djelovanja, mogu pomoći u suzbijanju ovulacije (57).

1.1.7.1. Promjene u nivou estrogenemije

Više puta tokom života žene, dolazi do promjene u nivou estrogenemije. Tako nivo estrogena prirodno raste tokom puberteta i tokom graviditeta. Nivo estrogenemije opada u klimakterijumu i menopauzi. Pad produkcije estrogena može uzrokovati simptome kao što su topli talasi, suvoća vagine kao i gubitak seksualnosti. Nivo estrogena takođe se smanjuje nakon trudnoće, odnosno porođaja. Druga stanja koja mogu uzrokovati pad estrogenemije uključuju hipogonadizam (ili smanjenu funkciju jajnika) i sindrom policističnih jajnika. Ekstremna fizička aktivnost, trenažni sportovi kao i anoreksija, takođe mogu uzrokovati smanjenje nivoa estrogenemije, pošto je poznato da žene sa manjom količinom masnog tkiva ne mogu da produkuju odgovarajuće količine estrogena. Neke žene u menopauzi, kod kojih je dijagnostikovana nealkoholna bolest masne jetre, imaju dugotrajni estrogeni deficit. Nedavna istraživanja ukazuju da bi ovaj deficit mogao povećati rizik od pogoršavanja hepatične fibroze (58).

1.1.8. Funkcija progesterona

Progesteron je hormon koji sekretuje reproduktivni sistem žene i koji funkcioniše uglavnom u svrhu regulacije statusa endometrijske sluznice u uterusu. Progesteron sekretuju jajnici, placenta i nadbubrežne žlijezde. Jedna od najvažnijih funkcija progesterona je njegova uloga u proliferaciji endometrijske sluznice uterusa svakog mjesečnog ciklusa. Takva sluznica pripremljena je za nidaciju oplođene jajne ćelije. Od početka graviditeta, placenta proizvodi progesteron, čiji nivoi ostaju povišeni za vrijeme cijelog trajanja trudnoće.

Progesteron ima brojne fiziološke efekte, koji se pojačavaju u prisustvu estrogena. Estrogeni putem estrogenskih receptora (ERs) indukuju ili nadziru ekspresiju progesteronskih receptora (59). Jedan od najimpresivnijih primjera ovog sinergizma predstavlja tkivo dojki, gdje estrogeni omogućuju progesteronu da posreduje u lobuloalveolarnom razvoju (60,61,62). Povišeni nivoi progesterona potencijalno smanjuju aktivnost zadržavanja natrijuma putem akcije aldosterona, što rezultuje natriurezom i smanjenjem volumena ekstracelularne tečnosti. Smanjenje nivoa progesteronemije, sa druge strane, povezano je sa privremenom retencijom natrijuma (smanjena natriureza sa povećanjem volumena ekstracelularne tečnosti), zbog kompenzatornog porasta sekrecije aldosterona, koji ima ulogu sprečavanja blokade mineralokortikoidnog receptora pomoću prethodno povećanog nivoa progesterona (63).

Progesteronska akcija fiziološki obilježava drugu polovinu menstrualnog ciklusa u reproduktivnoj fazi života žene. Progesteron je prekursor za mineralokortikosteroid aldosteron, a nakon konverzije u 17-OH progesteron, predstavlja i prekursor za kortizol i androstenedion (64).

Progesteron ima svoje receptore u kardiomiocitima, glatkim mišićnim ćelijama krvnih sudova i endotelnim ćelijama. Putem receptora u srčanom mišiću, progesteron smanjuje kardijalnu ekscitabilnost, skraćanjem QT intervala srčanog ciklusa. Uravnotežen odnos između estradiola i progesterona je veoma važan u prevenciji pojave srčanih aritmija.

Uzimajući u obzir sinhronu estro-progesteronsku akciju u fiziološkom menstrualnom ciklusu, ovdje je neophodno istaći ciljnu akciju gestagena na L- tip kalcijumskih kanala u membrani endotelne ćelije, koja na taj način doprinosi relaksaciji vaskulature i samim tim održavanju fizioloških vrijednosti krvnog pritiska (65).

1.2. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA-DEFINICIJA I POJAM

Krvni pritisak je, po definiciji, pritisak tečnog fluida na zidove krvnog suda. Ukoliko je taj pritisak nesrazmjerno visok, postaje faktor endotelnog oštećenja, odnosno element koji pojačava djelovanje oksidativnog stresa.

Estroprogestageni su u velikoj mjeri involvirani u mehanizam nastanka arterijske hipertenzije, ali i oksidativnog stresa i njihov disbalans ima naglašene reperkusije na vaskularni tonus, pa samim tim i na stanje krvnih sudova. Intaktan endotel je nezaobilazna karika u održavanju integriteta svih tkiva u humanoj biologiji, koja se oksigenišu i revitalizuju putem vaskularnog sistema. Zbog negativnog djelovanja povišenog vaskularnog tonusa na ovaj sistem, kao i uticaja estroprogestagena na taj mehanizam, detaljnije ćemo se osvrnuti na savremene stavove o arterijskoj hipertenziji, kao osnovi kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti.

Arterijska hipertenzija (povišen krvni pritisak, hipertenzija) predstavlja hroničnu bolest u kojoj je povišen krvni pritisak u arterijama. Zbog ovog porasta, a u cilju održavanja normalnog protoka krvi kroz krvne sudove, potreban je snažniji srčani rad. Prilikom mjerenja vrijednosti krvnog pritiska, mjeri se sistolni i dijastolni pritisak. Oni se razlikuju se po tome da li se srčani mišić kontrahuje, što predstavlja sistolu ili dekontrahuje, što predstavlja dijastolu. U mirovanju, vrijednosti sistolnog krvnog pritiska, nalaze se u okviru od 100–140 mmHg, dok se vrijednosti dijastolnog krvnog pritiska kreću u okviru od 60–90 mmHg. Ukoliko su vrijednosti krvnog pritiska trajno na nivou iznad 140/90 mmHg, onda se takvo stanje naziva hipertenzija.

Arterijska hipertenzija se dijeli na primarnu (esencijalnu) i sekundarnu hipertenziju. Primarna hipertenzija je nepoznatog uzroka i ona se javlja kod oko 90-95% pacijenata. Sekundarna hipertenzija nastaje kao konsekvencija bolesti bubrežnog oboljenja, bolesti arterija, srca ili endokrinog sistema i zahvata oko 5-10% pacijenata.

Arterijska hipertenzija predstavlja glavni faktor rizika za pojavu cerebrovaskularnog infarkta, srčanog infarkta, kardijalne insuficijencije i dekompenzacije, arterijske aneurizme (npr. aneurizma aorte), kao i hronične renalne insuficijencije. Smatra se da je i umjereni porast krvnog pritiska povezan sa skraćanjem očekivanog trajanja života.

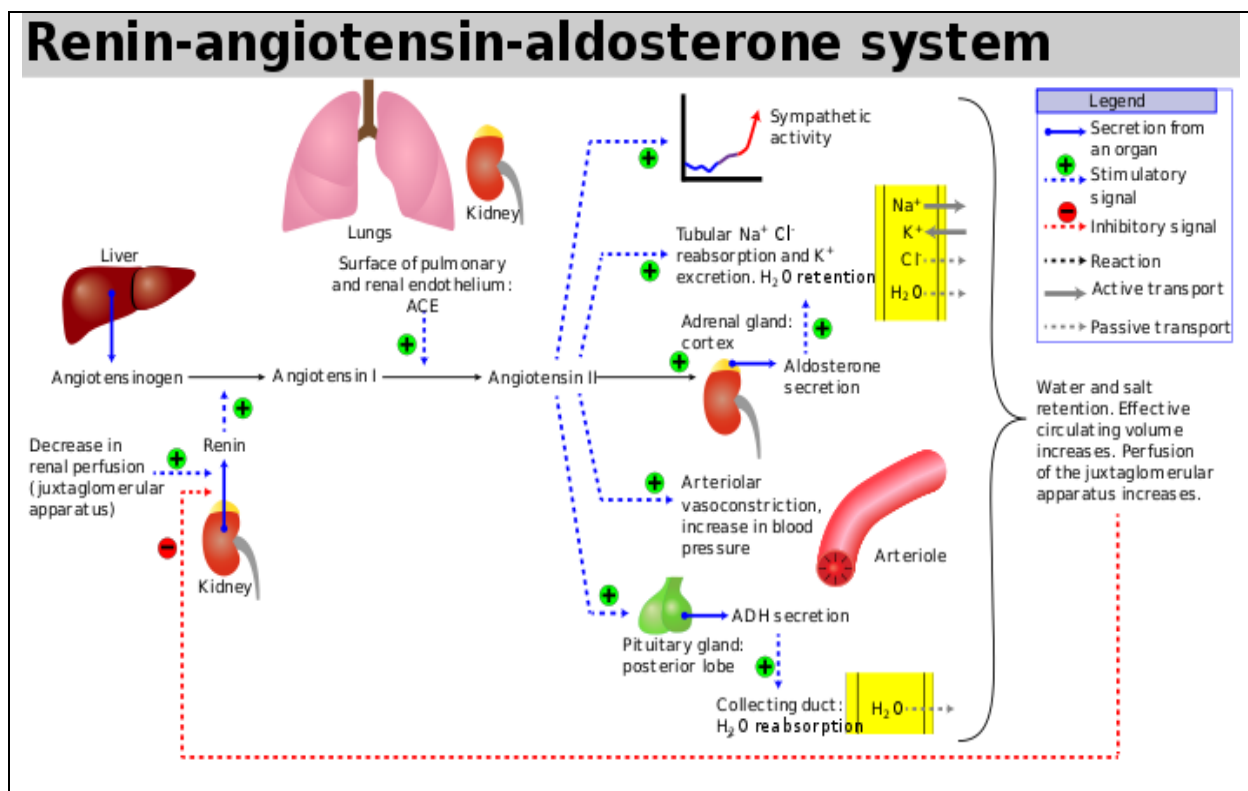
Promjene u smislu zdravih stilova života (način ishrane, fizička aktivnost) mogu pomoći u kontroli krvnog pritiska i smanjiti rizik od vaskularnih komplikacija. Međutim, kod pacijenata kod kojih ove mjere ne daju zadovoljavajući efekat, potreban je medikamentni tretman (66).

U cilju pojašnjenja uloge estroprogestagena u razvoju, pa i eventualnom tretmanu arterijske hipertenzije, osvrnućemo se na, do sada poznate činjenice, o hormonskoj podlozi regulacije vaskularnog tonusa, odnosno arterijske hipertenzije (67).

Renin-angiotenzin sistem (RAS) ili renin-angiotenzin-aldosteron sistem (RAAS) (Shema 5.) predstavlja hormonski sistem koji reguliše krvni pritisak i ravnotežu tečnosti u organizmu. U bubrežnom tkivu jukstaklomerularne ćelije luče renin koji se sekretuje direktno u cirkulaciju. Renin potom omogućava konverziju angiotenzinogena, oslobođenog iz jetre, u angiotenzin I (68). Angiotenzin I se potom transformiše u angiotenzin II djelovanjem angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE) koji se oslobađa iz endotela kapilara u plućima.

Angiotenzin II je veoma potentan vazokonstriktivni peptid koji dovodi do konstrikcije krvnih sudova, što rezultuje povećanjem krvnog pritiska. Angiotenzin II takođe stimuliše sekreciju hormona aldosterona (69) iz korteksa nadbubrežne žlijezde. Aldosteron potencira akciju bubrežnih tubula u cilju povećanja reapsorpcije natrijuma i vode u krvni fluid, dok istovremeno forsira izlučivanje kalijuma (u cilju održavanja elektrolitnog balansa). Navedeni mehanizam povećava volumen ekstracelularne tečnosti u tijelu, što konsektivno dovodi do povećanja krvnog pritiska. Ako je RAS prenaplašeno aktivan, krvni pritisak će biti prekomjerno povišen. Sintetizovani su mnogi medikamenti, čija je osnova farmakološkog djelovanja prekid različitih faza u ovom sistemu kontrole krvnog pritiska. Ovi lijekovi su jedan od glavnih načina kontrole visokog krvnog pritiska, srčanog popuštanja, bubrežne insuficijencije i štetnih efekata dijabetesa (70,71).

Shema 5. Sistem renin-angiotenzin-aldosteron (Wikipedia.org)



Sistem se može aktivirati i u mnogim patološkim stanjima, kada dolazi do gubitka volumena krvi ili pada krvnog pritiska (kao što su krvarenje ili dehidracija). Pad pritiska u krvnim sudovima registruju baroreceptori, koji su lokalizovani u karotidnom sinusu. Takođe, može biti aktivisan u uslovima smanjenja koncentracije natrijum hlorida (NaCl) ili smanjenom brzinom protoka filtrata kroz bubrežno tkivo. Kao posledica toga dolazi do stimulacije macule densa i dalje se prenosi signal ka jukstaklomerularnim ćelijama, a one kao što smo već rekli sekretuju renin. Renin deluje na globularni protein angiotenzinogen, dovodeći do lize i oslobađanja dekapeptida, poznat kao angiotenzin I. Zatim se ovaj dekapeptid tj. angiotenzin I konvertuje u oktapeptid, odnosno dobija se angiotenzin II, uz pomoć angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE) (72). Pretpostavlja se da je ACE pretežno prisutan u endotelnim ćelijama kapilara, u cijelom tijelu, što je dokazano u jednoj studiji iz 1992. godine (73). Takođe je ACE prisutan i unutar plućnog parenhima i epitelnih ćelija bubrega.

Angiotenzin II je značajan biomolekul koji se oslobađa tokom aktivacije renin-angiotenzin sistema. On se vezuje za receptore na intraglomerulskim mezangijalnim ćelijama, što dovodi do nakupljanja tih ćelija, zajedno sa krvnim sudovima koji ih okružuju, i konsenkventno dovode do oslobađanja aldosterona iz zone glomeruloze u korteksu nadbubežnih žlijezda. Angiotenzin II, dakle djeluje kao endokrini, autokrini, parakrini i intrakrini hormon (74).

1.2.1. Kardiovaskularni efekti renin-angiotenzin-aldosteron sistema

U cijelom organizmu angiotenzin II predstavlja potentan vazokonstriktor arteriola:

- U bubrežnom tkivu, angiotenzin II smanjuje lumen glomerularnih arteriola, koji imaju jači efekat na eferentne arteriole, nego na aferentne. Takođe i kod drugih kapilarnih sudova u organizmu, suženje aferentnih arteriola povećava arteriolarni otpor, podiže sistemski krvni pritisak i smanjuje krvni protok. Međutim, i pored pada krvnog pritiska, bubrezi moraju da nastave da obavljaju svoju funkciju, odnosno moraju nastaviti filtraciju dovoljne količine krvi i stvaranje mokraće. Ova činjenica zahtijeva da se u bubrežima aktiviraju mehanizmi koji održavaju glomerularni krvni pritisak. Shodno tome, angiotenzin II kontrahuje eferentne arteriole, i na taj način tjera krv da se nakuplja u glomerulu, povećavajući glomerularni pritisak. Tako se održava brzina glomerularne filtracije (GFR) kroz membranu glomerula bubrega, uprkos smanjenom ukupnom protoku krvi u bubrežima. Obzirom da se frakcija filtracije povećala, postoji manje tečnosti u plazmi u descendntnim peritubularnim kapilarima. Taj mehanizam dovodi do smanjenja hidrostatskog pritiska i povećanog onkotskog pritiska (zbog nefiltrovanih proteina plazme) u peritubularnim kapilarima. Ovaj efekat promene pritiska u peritubularnim kapilarima, olakšava povećanu reapsorpciju tečnosti na nivou tubula bubrega.
- Angiotenzin II delujući na smanjenje protoka krvi kroz vasa recta utiče na otpuštanje NaCl i uree u medularni prostor bubrega. Kao posledica, veće koncentracije NaCl i uree u meduli bubrega, na nivou tubula se povećava apsorpcija tečnosti. Povećana reapsorpcija tečnosti, sa druge strane, povećava pasivnu reapsorpciju natrijuma duž ascendentnog kraja Henleove petlje.
- Angiotenzin II deluje i na izmenu jona na nivou membrane tubula bubrega. Na apikalnim membranama ćelija u proksimalnom tubulu i ascendentnom dijelu Henleove petlje stimuliše Na^+/H^+ razmjenu, što konačno dovodi do povećane reapsorpcije natrijuma.
- Angiotenzin II deluje i na ćelije bubrega tj. stimuliše hipertrofiju ćelija renalnih tubula, što potencira daljnju reapsorpciju natrijuma.
- U korteksu kore nadbubrežne žlezde, angiotenzin II utiče na povećano stvaranje i oslobađanje aldosterona. Ovaj mineralokortikosteriod, djeluje na ciljno tkivo i to na bubrežne tubule, utičući na sintezu enzima Na-K-ATP-aze. Kao rezultat ovog delovanja dolazi do apsorpcije natrijuma, hlora i vode iz urina. To povećava volumen krvi i samim tim dovodi i do povećanja krvnog pritiska.
- Angiotenzin II uzrokuje oslobađanje anti-diuretskog hormona (ADH, vazopresin) (69). ADH se proizvodi u hipotalamusu i oslobađa iz zadnjeg režnja hipofize i pokazuje vazokonstriktorni efekat. Međutim, njegovo glavno djelovanje predstavlja stimulaciju

reapsorpcije vode u bubrezima. Osim toga, ADH ima i efekat na centralni nervni sistem, stimulišući osjećaj žeđi.

1.2.1.1. Lokalni renin-angiotenzinski sistemi

Lokalni renin-angiotenzinski sistemi dokazani su u veoma heterogenim tkivima, uključujući bubrege, nadbubrežne žlijezde, srce, vaskularni i nervni system. Na taj način, oni imaju veoma različite funkcije, što uključuje i lokalnu kardiovaskularnu regulaciju, povezanu ili nezavisnu od renin –angiotenzin sistema, kao i ne-kardiovaskularne funkcije (72,75,76). U tkivima van bubrega, renin se uglavnom preuzima iz cirkulacije, ali se može lokalno sekretovati u nekim tkivima. Njegov prekursor prorenin veoma je prisutan u tkivima. Međutim, fiziološka uloga prorenina još uvijek nije razjašnjena, izuzev što služi kao precursor reninu. Zna se da više od polovine prorenina u krvi ima vanćelijsko porijeklo (77). Već smo ukazali da se angiotenzinogen sintetise u jetri, ali u nekim tkivima se preuzima iz cirkulacije ili se može čak i lokalno eksprimirati. Sa reninom formiraju angiotenzin I i lokalno eksprimovani enzim koji transformiše angiotenzin, kao i drugi enzimi, mogu ga transformisati u angiotenzin II (77,78,79). Proces može biti lokalizovan intraćelijski ili intersticijski (72). Ovaj sistem ima različite uloge u zavisnosti od tkiva. U nadbubrežnim žlijezdama, moguće da je uključen u regulaciju lučenja aldosterona. U srčanom tkivu i krvnim sudovima, deluje na remodelovanje ili tonus krvnih sudova. U mozgu ne zavisi od RAS-a iz cirkulacije, ali može da učestvuje u regulaciji lokalnog krvnog pritiska (72,76,80). Lijekovi koji djeluju na nervni sistem, mogu imati uticaj na ekspresiju lokalnih sistema, afirmativno ili nepovoljno. Pored toga, nervni sistem (centralni i periferni) za neurotransmisiju u simpatičkom nervnom sistemu mogu koristiti angiotenzin (81). Takođe se može dokazati lokalizacija angiotenzina i u drugim tkivima kao što su reproduktivni sistem, koža i digestivni organi.

1.2.2 Dijagnostikovanje arterijske hipertenzije

Arterijska hipertenzija je bolest, za koju je karakteristično povećanje krvnog pritiska. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je postavila referentne vrijednosti koje ukazuju na arterijsku hipertenziju. Vrijednosti sistolnog arterijskog pritiska koje su više ili jednake 140 mmHg i/ili dijastolnog arterijskog pritiska više ili jednake 90 mmHg. Ove referentne vrijednosti krvnog pritiska su dobijene na osnovu tri uzastopna, adekvatna mjerenja tokom 1-3 nedjelje, i ukazuju na arterijsku hipertenziju.

Arterijska hipertenzija se prema vrijednostima krvnog pritiska deli na tri stadijuma koji su prikazani u tabeli 3.

Tabela 3. Klasifikacija arterijske hipertenzije

Normalan krvni pritisak - <139/<89 mmHg	
1	stadijum I - blaga hipertenzija 140-159/90-99 mmHg
2	stadijum II - umjerena hipertenzija 160-179/100-109 mmHg
3	stadijum III - teška hipertenzija >180/>110 mmHg

U današnje, savremeno doba, hipertenzija je uzročnik velikog broja oboljenja, koja utiču na skraćenje trajanja ljudskog života. Iz tog razloga povišen krvni pritisak je dobio i ime "tihi ubica". Posljedice akutne hipertenzije su uglavnom vezane za moždano tkivo i to pre svega krvarenja, dok se kod hronične hipertenzije komplikacije najčešće ispoljavaju na bubrežnoj funkciji, centralnom nervnom sistemu i oku (66).

Pretpostavka je da jedna trećina odrasle populacije ima vrijednosti krvnog pritiska, koje bi morale biti medicinski tretirane. Ovaj procenat je različiti u različitim podnebljima, a to zavisi od ishrane koja se koristi, starosti pacijenta i fizičke aktivnosti.

U novijim istraživanjima, i to u poslednjih 10 godina, došlo je do promena u vrijednostima koje ukazuju na visok krvni pritisak. U časopisu Američkog udruženja za kardiologiju, objavljene su nove smjernice za hipertenziju, prema kojima se prag visokog krvnog pritiska spušta sa 140/90 mmHg na 130/80 mmHg (82).

Prema dosadašnjim vrijednostima krvnog pritiska se smatralo da 1 od 3 odrasle osobe u SAD ima visok krvni pritisak. Međutim, prema novim smjernicama vrijednosti krvnog pritiska, broj će se povećati i to na skoro polovinu odrasle populacije. Mnoga istraživanja ukazuju da će se vrlo malo povećati broj odraslih koji će zahtjevati terapiju antihipertenzivima. Nove smjernice su dizajnirane prvenstveno sa ciljem da djeluju preventivno. Značajno je precizno mjerenje krvnog pritiska, i to van ljekarske ordinacije. Potrebno je da se u najmanje dve različite situacije, urade 2-3 mjerenja, a zatim se odredi prosječna vrednost krvnog pritiska. Na ovaj način bi se preciznije potvrdila dijagnoza hipertenzije i prepoznala "hipertenzija bjelog mantila" odnosno tzv. "maskirana hipertenzija" (83).

„**Hipertenzija bjelog mantila**“ se javlja kada je pritisak povišen u ordinaciji neke zdravstvene ustanove, i to u prisustvu doktora, ali ne i u svakodnevnom životu.

„**Maskirana hipertenzija**“ se javlja obrnuto i to kada je pritisak u prisustvu ljekara normalan, ali je povišen u kućnim uslovima, i tada zahtjeva promjenu načina života i samo u pojedinim situacijama medikamentni tretman.

Tabela 4. Nove smjernice definišu sljedeće kategorije krvnog pritiska:

Normalan:	120/80 mm Hg
Visoko normalan:	sistolni od 120 do 129 mm Hg ; dijastolni ispod 80 mm Hg
Hipertenzija 1.stepena:	sistolni od 130 do 139 mm Hg ili dijastolni između 80-89 mm Hg
Hipertenzija 2. stepena:	sistolni najmanje 140 mm Hg ili dijastolni najmanje 90 mm Hg
Hipertenzivna kriza:	sistolni iznad 180 mm Hg i/ili dijastolni iznad 120 mm Hg*

*ovakav pacijent zahtjeva hitnu promjenu medikamentne terapije ili hitnu hospitalizaciju, ukoliko postoje znaci organskih lezija

Ranije su postojale vrijednosti krvnog pritiska između 120-139 mm Hg za sistolni ili 80-89 mm Hg za dijastolni pritisak. To je predstavljalo kategoriju pacijenata sa predhipertenzijom. Po novim podacima, pacijenti sa gore navedenim vrijednostima se kategorišu kao pacijenti sa visoko normalnim pritiskom (sistolni od 120 do 129 mm Hg i dijastolni ispod 80 mm Hg) ili se definiše kao hipertenzija 1. stepena (sistolni od 130 do 139 mm Hg ili dijastolni od 80 do 89 mm Hg). Takođe, prema starijim podacima, pritisak čije su vrijednosti od 140/90 mm Hg su bile označene kao kategorija koja pripada 1. stepenu hipertenzije, ali se prema novim podacima svrstava u grupu kao hipertenzija 2. stepena (82).

1.2.2.1. Faktori rizika za nastanak arterijske hipertenzije

Starost– Sa trajanjem života, sve je veći rizik od povišenog krvnog pritiska. Povišen krvni pritisak je češći kod osoba muškog pola u ranim srednjim godinama. Kod osoba ženskog pola, povišen krvni pritisak se uglavnom javlja u klimakterijumu i menopauzi.

Rasa- Povišen krvni pritisak je posebno čest kod pripadnika negroidne rase. Posebno se javlja u ranijoj dobi kod pripadnika negroidne rase, više nego kod bijelaca. Teške komplikacije, kao što su cerebrovaskularni inzult i ishemijska bolest srca, takođe su učestaliji kod pripadnika negroidne rase.

Hereditarni faktor- Povišen krvni pritisak obično se javlja kod članova iste porodice.

Prekomjerna tjelesna težina ili gojaznost- Što je tjelesna težina veća, potrebna je veća količina krvi kako bi bila sprovedena adekvatna oksigenacija tkiva. Kako se povećava količina krvi koja cirkuliše kroz krvne sudove, tako se povećava i pritisak na zidove krvnog suda.

Fizička neaktivnost- Osobe koje nisu fizički aktivne sklonije su porastu srčane frekvence. Što je srčana frekvencija viša, srčani mišić sa svakom kontrakcijom pojačava pritisak na zid arterija. Nedostatak fizičke aktivnosti, takođe, povećava rizik od porasta tjelesne težine.

Konzumacija duvana - Pušenje ili žvakanje duvana momentalno privremeno podiže krvni pritisak ,dok hemijska jedinjenja iz duvana direktno lediraju zid arterije. Zbog toga se lumen arterija sužava, što po fizičkim zakonima povećava krvni pritisak

Pretjerana konzumacija soli u ishrani- Zbog prevelike količine natrijuma u ishrani, organizam retinira tečnost,što prirodno podiže krvni pritisak.

Deficit kalijuma u ishrani– Kalijum potpomaže postizanje ravnoteže sa količinom natrijuma u ćelijama. Ukoliko se ishranom ne unosi dovoljna količina kalijuma ili je povećan njegov gubitak, u krvi će se, kompenzatorno, zadžavati previše natrijuma.

Deficit vitamina D u ishrani- Nije sa sigurnošću utvrđeno da li deficit vitamina D u ishrani učestvuje u razvoju hipertenzije, ali je poznato da vitamin D može uticati na enzimski sistem u renalnom tkivu, koji uzima učešće u regulaciji krvnog pritiska.

Pretjerana konzumacija alkohola - Nakon određenog vremena, pretjerano uživanje u alkoholu može dovesti,direktnim mehanizmom,do kardijalnih lezija.Uzastopnom konzumacijom više od

dva litri alkoholna pića, krvni pritisak će se privremeno povećati, obzirom da alkohol povećava krvni protok i srčanu frekvenciju, te samim tim podiže krvni pritisak.

Stres- Stalni stres može značajno povećati krvni pritisak, delujući preko kateholamina

Hronična stanja- dislipidemija, dijabetes melitus, bubrežne bolesti i sleep apnea sindrom.

1.2.2.2. Podjela arterijske hipertenzije

Arterijske hipertenzije se dele na primarne i sekundarne. Hipertenzija čiji je uzročnik nepoznat i ne može se povezati sa nekim stanjem/oboljenjem koje je može izazvati predstavlja primarnu (idiopatska, esencijalna) hipertenziju. Za razliku od primarne hipertenzije, sekundarne hipertenzije su povezane sa nekim poremećajem u organizmu, odnosno udružene sa oboljenjem, a koje je je uzročnik hipertenzije.

Patogeneza primarne ili esencijalne hipertenzije nije u potpunosti razjašnjena. Njen nastanak je uslovljen različitim faktorima:

- pojačana aktivnost simpatikusa, sa izraženom beta-adrenergičkom osjetljivošću;
- pojačana aktivnost renin–angiotenzin–aldosteron sistema, sa posledično većim prisustvom mineralokortikoida u cirkulaciji;
- genetika: osobe koji imaju jednog i/ili oba roditelja sa dijagnostikovanom arterijskom hipertenzijom, dva puta češća imaju hipertenziju. Epidemiološke studije naglašavaju da nasledni faktori utiču na varijabilnost arterijskog krvnog pritiska i do 30% u različitim populacijama (84);
- zadržavanje soli i vode može biti povezano sa redukovanom masom nefrona bubrega; ovaj poremećaj je uzrokovano genetskim faktorima, poremećajem u intrauterinom razvoju (hipoksija, lijekovi, nepravilna ishrana tokom gestacije) ili okolnostima koje se javljaju nakon rođenja (malnutricija, infekcije).

Sekundarna hipertenzija nastaje kao posledica uticaja različitih bolesti, stanja ili lijekova. Najčešći uzroci sekundarne hipertenzije su prikazani u tabeli 5.

Tabela 5. Uzroci sekundarne hipertenzije su:

1	Parenhimske bolesti bubrega
2	Vaskularne bolesti bubrega (stenoza renalnih arterija)
3	Feohromocitom
4	Primarni aldosteronizam
5	Kušingov sindrom
6	Distiroze (hipertireoidizam ili hipotireoidizam)
7	Hiperparatiroidizam
8	<i>Sleep apnea</i> sindrom
9	Koarktacija aorte
10	Lijekovi: nesteroidni antireumatici, antidepresivi, steroidni lijekovi

1.3. ESTROPROGESTAGENI U PROCESU STARENJA

Opšte je prihvaćena činjenica da je razvoj arterijske hipertenzije usko povezan sa srednjim životnim dobom, koje, sa druge strane, predstavlja početak procesa starenja humane biologije, što se posebno odnosi na ženski dio populacije. Obzirom da početak procesa starenja koincidira sa opadajućom tendencijom nivoa estroprogestagena kod žena, nameće se logično razmišljanje o ulozi seksualnih steroida u ovim procesima. Razvoj hipertenzije, karakteristične za srednje životno doba, kao što smo već naveli, dovodi do lezija sistemske vaskulature, koja učestvuje u oksigenaciji svih tkiva i organa, i koja kao oštećena teško obavlja svoju osnovnu ulogu, tako da su sistemske reperkusije hipertenzije neminovne (74).

Zato ćemo pojasniti biološku osnovu starenja endotela, koje zapravo predstavlja osnovu globalne biološke degradacije ljudskog organizma. Starenje je kompleksan proces, koji obuhvata brojne spontane promjene u humanoj biologiji. Vjekovima se nauka bavi uzrocima starenja, i sa manje ili više uspjeha odgovara na brojna pitanja o kauzalitetu ove pojave. Postoji i veliki broj definicija ovog procesa, ali bi najsavremenija i najsveobuhvatnija definicija bila ona koja navodi da je starenje genetski uslovljen proces progresivnog slabljenja mehanizama homeostazne kontrole (85).

1.3.1. Teorije starenja

Starenje je proces koji obuhvata sva živa bića. Do sada je predloženo oko 300 teorija starenja, koje na različite načine objašnjavaju ovaj složen proces. Svaka od ovih teorija, pojedinačno, ne daju odgovor na ovo složeno pitanje. Iako ni jedna od njih sama za sebe nije apsolutna, kada se njihovo objašnjenje udruži može se dobiti odgovor na pitanje zašto starimo. Teorije starenja se mogu grupisati na osnovu nivoa na kom se starenje objašnjava (na nivou organa, tkiva, ćelija i hromozoma) što je prikazano u tabeli 6. (3).

Tabela 6: Grupisanje teorija starenja.

I	Na nivou organa
II	Na nivou tkiva
III	Na celularnom nivou
IV	Na nivou hromozoma

1.3.2. Teorija slobodnih radikala:oksidacija molekula

Između ostalih teorija o starenju organizma, poznati naučnik Harman D. je još 1956. godine predstavio teoriju slobodnih radikala (86). Poznato je da se u organizmu proizvode slobodni radikali (najviše kiseoničkog porekla) koji predstavljaju nestabilne molekule jer imaju jedan ili više nesparenih elektrona u poslednjoj orbitali. Slobodni radikali su vrlo reaktivni pa često stupaju u hemijske reakcije sa biomolekulima u ćelijama (proteinima, lipidima, ugljenim hidratima, molekulima DNK itd.). Kao rezultata ove interakcije, a posebno kada se povećano stvaraju slobodni radikali u ćelijama, dolazi do biohemijskih, strukturnih i funkcionalnih poremećaja tzv. oksidativni stres ćelije. Što je veće stvaranje slobodnih

radikala u organizmu, više se vrši oksidacija molekula u ćelijama, tkivima, organima, a što dovodi do raspadanja ćelija, a time i do ubrzanog starenja organizma.

1.3.3. Teorija mitohondrija

Hartman D. 1972., i Miguel J. i saradnici 1980.godine predstavili su teoriju mitohondrija (88). Ove ćelijske organele predstavljaju ključno mjesto u ćelijama gde se vrši sinteza ATP-a (adenozin-trifosfat), i u kom obliku se skladišti intraćelijska energija. Sinteza ATP u mitohondrija prema hemiosmotskoj teoriji se naziva oksidativna fosforilacija. ATP takođe igra važnu ulogu u sintezi nukleinskih kiselina. Zato se i mitohondrije nazivaju "male energetske centrale". U ovim organelama, se odigravaju brojni metabolički procesi, značajni za dobijanje energije, a to su: oksidativna dekarboksilacija piruvata, ciklus trikarbonskih kiselina, beta-oksidacija..... Prema ovoj teoriji starenje zavisi od pravilnog funkcionisanja ovih ćelijskih organela, koje se smatraju centralnim mjestom metabolizma ćelije.

Tokom metaboličkih procesa u ćelijama i niza hemijskih reakcija tokom kojih se proizvodi energija, nastaju i slobodni radikali. Organizam ima mehanizme kojim se bori protiv većeg stvaranja slobodnih radikala, a to je delovanje antioksidansnog sistema. Među prvima deluju enzimski antioksidansi, gdje spadaju brojni enzimi kao što su: katalaza, superoksid-dismutaza, glutation-peroksidaza... Ovi enzimi transformišu slobodne radikale u netoksične proizvode, koji se dalje eliminišu ili iskorišćavaju u ćeliji. Druga grupa su neenzimski antioksidansi i to: vitamini C, E, beta-karoten, bioflavonoidi.... Ovi antioksidansi se uglavnom unose ishranom u organizam. Kroz razna istraživanja je utvrđeno da nakon dvadesete godine života, efikasnost antioksidansnog sistema u organizmu se smanjuje. Ovaj disbalans odnosa slobodnih radikala i nivoa antioksidanasa u organizmu ima negativne efekte, a bivaju sve izraženiji kroz proces starenja. Konkretno je dokazano da se u mitohondrijama nalazi DNK koja se sintetise u njoj (mtDNK). Ova vrsta DNK, genetski isključivo potiče od majke i njena replikacija ne zavisi od replikacije ćelijske, jedarne DNK. Takođe, mtDNK nije zaštićena od delovanja histona, kao što je to slučaj sa ćelijskom DNK. Zbog toga, mtDNK je labilna, i pod uticajem slobodnih radikala koji su reaktivni a koji se stvaraju u mitohondrijama, dolazi do njenog propadanja i mutacija. Kao posledica toga, enzimi i proteini koji se stvaraju u mitohondrijama su manje aktivni, slabije se odvijaju metabolički procesi a time se utiče i na stvaranje ATP-a. Povećanom proizvodnjom slobodnih radikala, nadvladaju se molekuli antioksidativnog sistema, pa se manje može smanjiti njihov destruktivni uticaj u organizmu. Tada dolazi do oksidativne modifikacije biomolekula u ćelijama kao što su strukturni proteini, enzimi, lipidi i DNK-a, i ubrzava se biološki proces starenja (87).

1.3.4. Teorija membrana

Zs-Nagy I., 1987. godine predstavlja teoriju membrane (89). Ovaj autor je primjetio da tokom procesa starenja, dolazi do promena u membranama ćelija. Delovanjem slobodnih radikala dolazi do oksidacije nezasićenih masnih kiselina u membrana ćelija. Kao posledica ove oksidacije dolazi do nakupljanja jedne vrste lipida koji se boji fuksinom tj. nastaje lipofuksin. Progresivnim nakupljanjem lipofuksina, dovodi do poremećaja membrane ćelija, njene propustljivosti i do invazije međućelijskog prostora a time se inhibiše njena funkcija i podstičući proces starenja.

1.3.5. Teorija telomera

Za razliku od već navedenih teorija starenja, Hayflick L. je godine 1982. predstavio teoriju telomera (90). Telomere su dobile naziv prema grčkim rečima, *telo* što znači kraj, *meros* što znači deo. Nalaze se na završecima hromozoma i imaju ulogu da ih štite od delovanja enzima. Takođe, telomere se ne mogu spojiti sa drugim hromozomima. Pri svakoj ćelijskoj diobi, telomere se skraćuju. Nakon 40-50 ćelijskih dioba, vrši se tzv. trošenje telomera i nastaje biološka smrt ćelija- apoptoza. Progresivno skraćivanje telomera je jedna od teorija koja dovodi do starenja organizma.

Međutim, postoje kompenzatorni mehanizmi, koji usporavaju ovaj proces i sprečavaju preranu destrukciju bioloških struktura. U osnovi je enzimski sistem, čiji je glavni reprezent telomeraza. Za razliku od skraćivanja telomera, enzim telomeraza ima ulogu u njihovom produžavanju. Međutim, telomeraza nije u mogućnosti da do kraja izvrši produžavanje već uvijek bez repliciranja ostavi jednu malu sekvencu. Ovaj enzim je prisutan u embrionalnoj fazi, tokom formiranja tkiva, i nalazi se praktično u svakoj ćeliji. Nakon ovog perioda, samo ćelije koje se stalno dijele, kao što su ćelije krvnog sistema, nastavljaju njegovu produkciju. Prilikom svake ćelijske diobe, telomeri bivaju kraći, i kada dođe momenta da ćelija više ne može da se dijeli, ona umire. Telomeraza, međutim, može očuvati dužinu telomera netaknutom, čak i nakon diobe ćelija. Postoji i veza između ćelijskog metabolizma i telomeraza. U humanim endotelnim ćelijama, acetyl-CoA sintetaza Acs2, u interakciji sa histon 4K16 acetyltransferazom za hMOG, smanjuje telomerazno mirovanje i indukuje starenje ćelija (91).

Neke ćelije izbjegavaju starenje koristeći telomerazu za produžavanje svojih telomera kroz sekvence DNK i tako čuvaju sposobnost da se umnožavaju i „ostanu mlade“ (92). Kod zdravih odraslih osoba, dužina telomera u prosjeku iznosi od 7.000 do 9.000 baznih parova. Utvrđeno je da se godišnje izgubi 50-60 baznih parova. Međutim, pacijenti kod kojih nema enzima telomeraze može se izgubiti između 100 i 300 baznih parova godišnje (92).

Dakle, telomere djeluju kao biološki sat ćelija. Nove ćelije, iako činjenično "mlade", nose genetski materijal i promjene iz prethodnih generacija. To znači da se sa godinama, ćelije bivaju genetski promjenjene u odnosu na ćelije prije dvadeset ili trideset godina. Ta činjenica je također od značaja za proces biološkog starenja.

1.3.6. Proces starenja endotela

Vaskularni endotel je unutrašnji zid krvnog suda, koji služi istovremeno kao autokrini i kao parakrini organ, i koji reguliše funkciju cijele vaskularne strukture.

Do šezdesetih godina prošlog vijeka, smatralo se da je endotel samo prosta fizička barijera između zida krvnog suda i tečnog fluida.

Prvu hipotezu o fiziološkom značaju endotela postavio je Lord Florey 1966. godine. Prema ovoj hipotezi, značaj endotel je da obalaže krvne sudove iznutra, kako kaže u vidu "celofanskog omotača" i tako ih štiti od različitog delovanja iz cirkulišuće krvi (93). Saznanja o funkciji endotelijuma napreduju 60-ih i 70-ih godina, tako da 1980. godine Furchgotta i Zawadzki iznose dokaz da se u endotelnim ćelijama stvara neki molekul koji može da opusti glatko-mišićne ćelije krvnih sudova (94). Ovi naučnici su ovaj molekul nazvali endotel-zavisni relaksantni faktor (*EDRF-Endothelium-Derived-Relaxing-Factor*), i ako je njena hemijska struktura bila još uvijek nedefinisana.

Danas je opšte prihvaćeno da je vaskularni endotel veoma dinamičan autokrini i parakrini organ, koji je važan za lokalnu regulaciju tonusa krvnih sudova, putem oslobađanja vazodilatatornih (azotni oksid-NO, prostaciklin, endotelni hiperpolarizujući faktor (endothelial derived hyperpolarization factor eng).- EDHF, C tip natriuretskog peptide-CNP) i vazokonstriktornih (tromboksan A2-TxA2, slobodni radikali, endotelini) supstanci. Zahvaljujući ovoj ulozi, vaskularni endotel je uključen i u etiopatogenezu brojnih kardiovaskularnih oboljenja. Zahvaljujući anatomskoj lokalizaciji između tečnog fluida i vaskularnog zida, endotel dolazi u dodir sa ćelijskim i humoralnim medijatorima i na taj način predstavlja ključni faktor održavanja vaskularne homeostaze, putem regulacije celularne proliferacije, molekularnog transporta, koagulacione kaskade, hemotaksije leukocita kroz vaskulaturu, te brojnih drugih, manje ili više u nauci definisanih procesa (95).

Proces starenja u velikoj meri zahvata vaskularni endotel (3). Nekoliko godina nakon definisanja endotel-zavisnog relaksantnog faktora, postalo je očigledno da su mnoga kardiovaskularna oboljenja udružena sa endotelijalnom disfunkcijom. Ovo je, prvenstveno, bilo uočeno kod pacijenata sa koronarnom bolešću srca, koji su imali klasične faktore rizika (dislipidemija, pušenje, prekomjerna uhranjenost, fizička neaktivnost, dijabetes...). Na taj način je konstatovano da relaksacija zavisna od endotela biva poremećena u toku srčane insuficijencije, dijabetesa i hipertenzije (51).

U razvoju ateroskleroze postoje mnogi faktora rizika (hiperholesterolemija, hipertenzija, pušenje, dijabetes, starenje i dr.) koji mogu dovesti do poremećaja relaksaciji zida krvnog suda. Ovaj poremećaj fiziološkog vaskularnog odgovora se definiše kao disfunkcija endotela. Mehanizam razvoja disfunkcije endotela u različitim oboljenjima je komplikovan i uslovljen mnogim faktorima, među kojima dominiraju oni koji dovode do povećanja stvaranja slobodnih radikala i pojave oksidativnog stresa u endotelu krvnih sudova, uz sniženje ukupnog antioksidativnog kapaciteta vaskularnog zida (96).

Podsjetićemo se činjenice da je oksidativni stres stanje organizma organizma u kome postoji disbalans između produkcije slobodnih radikala i antioksidansa. Nastaje u uslovima u kojima u organizmu tokom raznih hemijskih reakcija se povećano stvaraju slobodni radikali i smanjena sposobnost organizma da antioksidansima izvrši njihovu neutralizaciju, odnosno predstavlja stanje neravnoteže između prooksidanasa i antioksidanasa pomjereno u pravcu prooksidanasa.

Prema shvatanju savremene medicine, mnoga akutna i hronična oboljenja su posledica oksidativnog stresa i štetnog delovanja slobodnih radikala. Ove bolesti se klinički manifestuju kao akutni i hronični zapaljenski procesi, neurološki poremećaji, kardiovaskularni poremećaji, maligne bolesti, ali i mnoga druga stanja koja se nazivaju prerano starenje (97).

Na osnovu rezultata retrogradne analize je utvrđeno da faktori rizika za nastajanje kardiovaskularnih bolesti budu prisutni kod pacijenta u proseku 6 do 7 godina, da bi se razvila endotelna disfunkcija. Ovi rezultati potvrđuju da je popravljavanje endotelne disfunkcije ključni faktor u redukciji kardiovaskularnih oboljenja, odnosno korekciji njihove prognoze.

Endotel održava normalan vaskularni tonus, pod normalnim homeostatskim uslovima. Međutim, i tradicionalni i novo detektovani kardiovaskularni faktori rizika (uključujući pušenje, starenje, dislipidemiju, hipertenziju, hiperglikemiju i porodičnu istoriju prijevremene aterosklerotske bolesti) povezani su sa promjenama u endotelnoj funkciji (98). Sve zajedno

dovodi do hroničnog zapaljenjskog procesa praćenog gubitkom antitrombotskih faktora i povećanjem vazokonstriktora i protrombotskih produkata, pored abnormalne vazoreaktivnosti, te zbog toga povećava rizik od kardiovaskularnih događaja. Endotelna disfunkcija je takođe povezana sa gojaznošću, povišenim C-reaktivnim proteinom i hroničnom sistemskom infekcijom (99,100,101).

Može se zaključiti da endotelna disfunkcija predstavlja stanje koje je prirodna posljedica dugotrajnog djelovanja pojedinačnih ili udruženih faktora rizika i predstavlja osnovu za razvoj morfoloških promjena koje su podloga ateroskleroze. Najpoželjniji terapijski cilj je primjena nefarmakoloških mera (korekcija dislipidemije, redukcija prekomjerne tjelesne težine, prestanak pušenja, odgovarajući režim fizičke aktivnosti) ili eventualno farmakološke mjere, putem kojih bi moglo da se djeluje upravo u fazi endotelijalne disfunkcije u kojoj nije došlo do definitivnih aterosklerotskih promjena. Logičan zaključak je da u korekciji ove faze endotelijalne disfunkcije leži osnov prevencije kardiovaskularne patologije (67).

1.4. PATOHISTOLOGIJA I PATOGENEZA ATEROSKLEROZE

Patogenetski mehanizam ateroskleroze nije ni do danas u potpunosti objašnjen, ali između mnogobronih teorija, najrasprostranjenija je teorija „odgovora na povredu”. Povreda endotela, kao posledicu ima inflamaciju krvnog suda (vaskulitis) nakon koga i slijedi proliferacija fibroznog tkiva. Najvjerovatniji uzroci povrede endotela su oksidovana forma LDL-holesterolske partikule, infektivni agensi, toksini, hiperglikemija i hiperholecistinemija. Oksidovani LDL-holesterol je aktivator inflamacijskog procesa na nivou transkripcije gena, ekspresije adhezivnih molekula, i regrutovanja monocita, odnosno konsektivnih makrofaga. Pomenuti cirkulišući monociti infiltrišu intimalnu strukturu zida krvnog suda, i transformisani u tkivne makrofage, preuzimaju LDL-holesterol. Na taj način, fomiraju se „pjenaste” ćelije rane ateroskleroze. Ovako aktivisani makrofazi proizvode brojne faktore koji lediraju endotelnu strukturu (3).

U aterosklerotskom procesu je dokazana interakcija između celularnih elemenata koji učestvuju u patogenezi – vaskularnih elemenata reprezentovanih u vidu endotelnih ćelija i glatkih mišićnih ćelija, ali i u vidu hermatopetskih elemenata- leukocita i trombocita.

Iako ateroskleroza počinje od 3. godine života, u najvećem broju slučajeva, najranija aterosklerotska patomorfološka lezija je masna pruga, koja se javlja u aorti i koronarnim arterijama čak i prije 20. godine života. Ona nastaje zbog deponovanja lipoproteina krvi unutar intime zida krvnog suda. Mikroskopskim pretragama, registrovane su pjenaste ćelije, T-limfociti kao i glatke mišićne ćelije, različite veličine i morfologije.

Tokom progresivnog lipidnog deponovanja i proliferacije glatkih mišićnih ćelija, masna pruga može prerasti u fibrozni plak. Glatke mišićne ćelije imaju glavnu ulogu u depoziciji ekstracelularnog matriksa vezivnog tkiva, i to putem formiranja fibrozne kape, koja pokriva strukturu plaka. Fizičkim rastom fibroznog plaka, proces progredira u vaskularno remodelovanje, što sužava lumen krvnog suda, dovodi do poremećaja u protoku krvi, pravilan laminarni tok prerasta u turbulentni, i kao posledicu ima smanjenu oksigenaciju ciljnih tkiva. Plakovi koji se razvijaju ponekad fomiraju sopstvenu vaskularnu strukturu, vasa vasorum, koja je jako osjetljiva i podložna je krvarenju, i samim tim uvećanju

plaka. Osim toga, ovakva vaskularna struktura gubi receptorsku specifičnost karakterističnu za endotel (102).

1.5. ULOGA ESTROGENA U NASTAJANJU ATEROSKLEROZE

Estrogeni igraju važnu ulogu u regulisanju kardiovaskularne fiziologije i imunološkog sistema, putem indukovanja direktnih efekata na više tipova ćelija uključujući i imunske i vaskularne ćelije. Polni steroidni hormoni su uključeni u kardiovaskularnu zaštitu, uključujući endotelnu reparaciju u slučajevima arterijskih povreda i formiranja kolateralnih sudova u ishemičnom tkivu. Estrogeni mogu imati snažne efekte modulacije na svim nivoima urođenog i adaptivnog imunološkog sistema. Njihova akcija posreduje interakcijom sa klasičnim estrogenskim receptorima (ERs), ER α i ER β , kao i sa nedavno identifikovanim G / protein-vezanim receptorima 30 / G-protein estrogen receptor 1 (GPER1), i to putem genomskih, ali i ne-genomskih mehanizama. Novi podaci iz literature pokazuju da je nedostatak estrogena u menopauzi povezan sa povećanim rizikom ishoda inflamacijskog procesa (103).

Već pomenuti enzim telomeraza igra važnu ulogu u održavanju kapaciteta T limfocita za homeostatsku replikaciju. Nedavni podaci ukazuju da gonadalni steroidi mogu modulirati ekspresiju telomerase ili njenu aktivnost unutar imunokompetentnih ćelija. Ženske ćelije su pokazivale veću reaktivnost telomerase putem angažovanja T ćelijskih receptora. Međutim, ne postoje direktni dokazi o efektu fizioloških koncentracija estradiola na ekspresiju mRNK, ekspresiju reverzne transkriptaze (hTERT) ili enzimsku aktivnost telomerase. Iako estrogen može da ima razvojne efekte na T ćelije u smislu promjene telomerase akcije na uključivanje T receptora, zrele periferne T ćelije ne reaguju na estradiol sa promjenama u ekspresiji ili funkcionalnosti telomerase (104).

Telomere su, dakle, kompleksi nukleoproteina na krajevima hromozoma i imaju ulogu zaštite hromozoma od fuzije, od oštećenja i rekombinacije. Telomere bivaju erodirane tokom ćelijske diobe, zbog nemogućnosti DNK polimeraze da ih potpuno dupliraju. Nezrele ćelije, uključujući i hematopoetske matične ćelije, ekspresuju telomerasu radi održavanja dužine telomera. Genske mutacije koje kodiraju kompleks telomerase (TERT, kodiraju za reverzni transkriptazu i TERC, kodiraju za RNK komponentu) povezani su sa urođenom i stečenom aplastičnom anemijom, uzrokujući sniženu aktivnost telomerase. Disfunkcionalnost koštane srži kod pacijenata sa mutacijom telomerase često reaguje na terapiju androgenim hormonima, ali mehanizam djelovanja nije poznat. Vršena su istraživanja da li gonadalni steroidi modulišu ekspresiju i funkciju telomerase u hematopoetskim ćelijama zdravih ispitanika i pojedinaca koji su nosili TERT mutacije. Limfociti periferne krvi uzgajani su dva dana u RPMI 1640 bez fenola, uz dodatak 10% fetalnog seruma goveda koji je tretiran ugljenikom i koji sadrži interleukin-2 i, u prisustvu odnosno odsustvu metiltienolona (R1881), 19-nortestosterona-17 dekanolata (NT), 6-hidroksi-testosterona (6-HT), estradiola (E2), i / ili tamoksifena, antagonist estrogena, i / ili letrozola, inhibitora aromataze (105).

Aktivnost telomerase mjerena je testom telomernog ponavljanja amplifikacije (TRAP), a TERT ekspresija PCR-om u realnom vremenu. I androgeni i estradiol stimulisali su aktivnost telomerase u limfocitima normalnih subjekata na način koji je zavisio od doze i korelirao sa višim nivoima mRNA TERT; tamoksifen je ukinuo efekte gonadalnih steroida na telomerasnu funkciju, dok je letrozol ukinuo androgene efekte na telomerasnu akciju u limfocitima, što ukazuje na to da polni steroidi stimulišu ekspresiju TERT-a preko estrogenskog receptora, koji mogu interagirati sa estrogenim receptorima prisutnim u promotorskom regionu gena TERT.

Takođe su ispitivani efekti androgena normalnih CD34 + ćelija koštane srži, koje su prečišćene u imunomagnetnim kolonama i kultivisane u tečnim medijima, dok je protein R1881 stimulisao telomerazu u normalnim CD34 + ćelijama koštane srži. Limfociti periferne krvi iz tri zdrava nosača TERT mutacije su takođe uzgajani u prisustvu androgena. Zaključeno je da su TERT mutantne ćelije imale nisku bazalnu aktivnost telomeraze, koja je normalizovana pomoću R1881. Ovi rezultati nameću logičan zaključak da polni steroidi mogu modulirati ekspresiju TERT i aktivnost telomeraze u hematopoetskim ćelijama putem estrogenih receptora, i mogu djelimično obnoviti aktivnost telomeraze u nosačima mutacije TERT in vitro. Navedeni nalazi objašnjavaju mehanizam delovanja terapije androgenim steroidima kod pacijenata sa ili stečenom ili urođenom displazijom koštane srži uzrokovanim telomeraznim defektima. Ovi rezultati takođe imaju implikacije na fiziološke varijacije u skraćivanja telomera, jer je dužina telomera žena u fertilnom dobu stabilna, a hormonska terapija smanjuje stopu skraćivanja telomera kod žena u menopauzi (106).

Steroidni hormoni igraju centralnu ulogu u modulaciji aktivnosti telomeraze. Međutim, informacije o regulaciji receptora steroidnih hormona i njihovim posebnim funkcijama na aktivnost telomeraze unutar mezenhimalnih matičnih ćelija su u velikoj mjeri nedostupne zbog niske aktivnosti telomeraze u ćeliji. U jednom istraživanju, koje je obavila grupa istraživača sa Medicinskog koledža u Seulu, Južna Koreja, ispitivani su efekti estrogena (E2) i funkcije estrogenog receptora alfa (ERalpha) i estrogenog receptora beta (ERbeta) na aktivnost telomeraze u humanim mezenhimalnim matičnim ćelijama (hMSC). Aktivnost telomeraze i ekspresija mRNA katalitičke podjedinice telomeraze (hTERT) su povećani tretmanom ćelija estrogenim hormonima. Koncentracija proteina ERalpha takođe je povećana tretmanom estrogenima, a imunocitohemijski je jasno detektovano povećanje akumulacije ERalpha u jezgru. Kada je ekspresija ERalpha smanjena transfekcijom sa iRNA u hMSCs, efekat estradiola na indukciju hTERT ekspresije i aktivnosti telomeraze je smanjen. Nasuprot tome, tranzitorna prekomjerna ekspresija ERalpha povećala je efekat estrogena na ekspresiju hTERT mRNA. Ovi nalazi ukazuju da aktivacija hTERT ekspresije i aktivnosti telomeraze estrogenom stimulacijom u hMSC zavisi od ERalpha, ali ne i od ERbeta receptora (107).

U studiji koja je istraživala vezu između održavanja dužine telomere i djelovanja estrogena, 53 žene u menopauzi su tretirane supstitucionom estrogenom terapijom najmanje godinu dana, a neke i duže. Potom je uzet uzorak krvi i izmjerena dužina telomera i aktivnost telomeraze u hemato ćelijama. Rezultati su pokazali da postoji direktna korelacija sa vremenskim trajanjem hormonskog tretmana menopauze kod žena i dužinom telomera, ali su ipak imale niži nivo aktivnosti telomeraze. Ovo je iznenađujući rezultat jer se očekuje veća aktivnost telomeraze povezana sa dužim telomerama. Zbog ovog rezultata, istraživači zaključuju da hormonska terapija zapravo odlaže proces starenja ćelija. Jednako je važna činjenica da je ovo prvi objavljeni rezultat koji povezuje trajanje estrogene terapije, aktivnost telomeraze i dužinu telomera, što može otvoriti vrata za buduća istraživanja. U smislu mogućnosti rejuvencije humanih tkiva primjenom gonadalnih steroida (108).

Iako mehanizmi kojima estrogeni regulišu proliferaciju i starenje ćelija ostaju nedovoljno ispitani, nekoliko gena koji kontrolišu proliferaciju ćelija ukazuju na nishodnu regulaciju estrogenog receptorskog djelovanja (109). Među ovim genima, proto-onkogen C-myc je detektovan kao direktni ciljni gen estrogene akcije u ćelijama pozitivnim na estrogenske receptore (110). Nedavna istraživanja ukazuju da estrogen stimuliše telomeraznu aktivnost i ekspresiju gena telomeraze reverzne transkriptaze (TERT) u kulturama ćelija raka (111,112). Telomeraza stupa u interakciju sa DNK telomere, ali i drugim proteinima

konektovanim na telomere, i katalizuje reverznu transkripciju telomerne DNK ,u cilju produženja telomere i pokrivanja njenih okrajaka 9, 10, 11,što blokira degradacione procese baznih parova.. U odsustvu telomeraze, telomere se skraćuju, a kratke telomere izazivaju starenje ćelija i njenu apoptozu , te je na ta način ograničen životni vijek i mehanizam proliferacije ćelije. Utvrđeno je da je telomeraza konzistentno blokirana tokom diferencijacije progenitornih ćelija u zrele somatske ćelije u humanoj biologiji, ali se zna da je aktivna u brojnim somatskim tkivima na animalnom uzorku(kod miševa). Međutim,ostaje manje poznato na koji način je telomerazna aktivnost regulisana *in vivo*,odnosno u fiziološkim uslovima (91).

1.6. ESTROPROGESTAGENI I METABOLIČKE PROMJENE

U nastajanju ateroskleroze i posljedične hipertenzije, značajnu, moguće i krucijalnu ulogu, igra i poremećaj lipidnog metabolizma. Nesumnjiva uloga ketosteroida u metabolizmu masnoća dokazana je u većem broju radova.

Obzirom na veliki značaj dislipidemije u etiopatogenezi ateroskleroze, decenijama se pokušava objasniti njihova etiologija, patogeneza i incidenca u humanoj populaciji širom svijeta. Pokrenute su brojne interventne studije u cilju redukcije dislipidemije kao faktora rizika, a kao krajnji cilj ovih studija jeste zapravo teorija hipertenzije i ishemijske bolesti srca. Davne 1910. godine je utvrđeno da su aterosklerotske promjene uzrokovane povišenim masnoćama u krvi. Framighamska studija, započeta 1948.godine, ispitala je povezanost holesterolemije, ishemijske bolesti srca i ostalih faktora rizika. Rezultati ove opsežne studije su ukazale da najduži životni vijek imaju osobe sa nižim vrijednostima holesterola. Istovremeno je ukazano na činjenicu da je frekvencija ishemijske bolesti srca veća kod muškaraca nego kod žena, i da se ta razlika smanjuje u menopauzi.

U srednjim godinama života, koje kod žena, u ogromnoj većini slučajeva, koincidiraju sa nastupanjem menopauze, karakterističan je porast tjelesne težine, prosječno 0,5kg na godišnjem nivou. Osim toga, porast obima struka povezan je direktno sa trajanjem menopauze (113).

Kao što je poznato, metabolički sindrom je po definiciji potvrđen ukoliko postoji tri od pet krucijalnih kriterijuma (povišena glikemija, snižen HDL, povišeni trigliceridi, povišen krvni pritisak i povećan obim struka) (114). Metabolički sindrom predstavlja skup faktora čija udruženost predstavlja rizik za nastajanje kardiovaskularnog oboljenja i dijabetesa melitusa tip II.

Uzimajući u obzir metabolički sindrom kao uvod u kardiovaskularno oboljenje, navešćemo samo neke od efekata estrogenih steroida na lipidni metabolizam:

1. Primjena estroprogesteronske supstitucije ima uticaj ne samo na lipidni metabolizam, već je dokazano da redukuje incidencu dijabetes melitus-a tip II (115).

2. Estrogeni povećavaju nivo hepatične ekskrecije apolipoproteina i LDL čestice, i smanjuju apo B. Osim toga, smanjuju transkripciju lipoproteinske lipaze i regulišu ekspresiju PPAR gama. Nadalje, oni smanjuju nivo PAI – 1, CRP, IL– 6, Lp (a), apolipoprotein A, B, D i E (116).

Dislipidemija nije jedini faktor oštećenja endotela. Kao što je već navedeno, beta ćelijska difunkcija pankreasa, odnosno povišena glikemija natašte, jedna je od komponenti

metaboličkog sindroma, koji predstavlja uvod u endotelnu disfunkciju i aterosklerozu, što u kasnijem toku vodi do hipertenzije i kardiovaskularnog oboljenja.

Insulinska rezistencija (IR) se smatra patološkim stanjem u kojem ćelije ne reaguju normalno na hormon insulin. Da bi se spriječila hiperglikemija i tkivna oštećenja, beta pankreasne ćelije proizvode insulin kada glikoza počne da se oslobađa u krvotok, prvenstveno prilikom digestije ugljenih hidrata. U normalnim uslovima reaktivnosti insulina, ovaj odgovor insulina izaziva utilizaciju glikoze u ćelijama, koje istu koriste za energiju, i sprečava organizam da iskoristi lipide kao energetski resurs, uzrokujući time smanjenje koncentracije glikoze u krvi, koja ostaje unutar fizioloških homeostaznih granica

Sva stanja rezistencije na insulin kod dijabetesa tipa 2 i/ili gojaznosti povezana su sa dislipidemijom i hroničnom inflamacijom. Insulin fiziološki stimuliše utilizaciju glikoze u više perifernih tkiva i reguliše homeostazu glikoze u organizmu. Kod insulinski rezistentnog dijabetesa tipa 2 umanjena je normalna metabolička kaskada koja dovodi do transporta glikoze. Alternativni put signalizacije (uključujući kinaze sa aktivisanim mitogenom (MAP)) ostaje osjetljiv na insulin uprkos rezistenciji na insulin. Put MAP-kinaze je uključen u inflamaciju, rast ćelija i proliferaciju, kao i progresiju ateroskleroze. Prekomjerna stimulacija ovog puta posredstvom kompenzatornih mehanizama ili egzogenih visokih doza insulina tako može doprinijeti dijabetesnim vaskularnim komplikacijama. Štaviše, dijabetes tipa 2 se smatra hroničnim upalnim stanjem, koje karakterišu povišeni nivoi više upalnih markera i citokina. To se vidi i kod nedijabetičnih, gojaznih pojedinaca. Ovi inflamatorni markeri mogu doprinijeti insulinskoj rezistenciji, povećati agregaciju trombocita i mogu uzrokovati disfunkciju endotelnih ćelija i vaskularne lezije. Uzročna uloga perzistentne hiperglikemije u razvoju vaskularne bolesti kod dijabetesa tipa 1 i 2 zaključena je iz značajnih studija. Pored toga, povećana izloženost glikozu dovodi do glikozilacije proteina, za koju se pokazalo da izaziva i oksidativni stres i protrombotično stanje. Estrogeni su ključni regulatori energetske ravnoteže i homeostaze glikoze, jer nedostatak estrogena promovise visceralnu gojaznost i insulinsku rezistenciju kod žena u menopauzi, što rezultuje povećanim rizikom od dijabetesa tipa 2 (117).

Korisna uloga estrogena u energetskom metabolizmu je već uočena u humanoj biologiji. Velika randomizovana klinička ispitivanja su pokazala da hormonska supstitucija estrogenima poboljšava insulinsku senzitivnost i snažno smanjuje učestalost dijabetesa tipa 2 kod žena u menopauzi (118).

Progesteron, takođe, ima vitalnu ulogu u kontroli nivoa glikemije. Nakon velikog obroka, poznato je da nivoi progesterona opadaju. Mnoge studije su potvrdile da progesteron može smanjiti osjetljivost na insulin u masnom i mišićnom tkivu. Suficit i deficit progesterona imaju uticaj na regulaciju glikemije (119).

1.6.1. Indirektno djelovanje estroprogesteronskog deficita na endotel

Postoje i dokazi koji upućuju da hipoestrogenija direktno, ali i indirektno vodi do morfoloških poremećaja endotela.

Potrebno je napomenuti povezanost manje ili više frekventnih topljih talasa (valunzi), kao važnu, gotovo patognomoničnu karakteristiku klimakterijuma i menopauze. Naime, valunzi se definišu kao paroksizmi toplote i crvenila kože lica, i praćeni su palpitacijama. Rumenilo lica prilikom uzbuđenja se razlikuje od klimakteričnih valunga, koji su praćeni serijom cirkulatornih pomjena, uključujući i povećanje krvnog pritiska. Ne postoji,

za sada, teorija koja objašnjava sva aspekte valunga. Smatra se da hipoestrogenija dovodi do povećane osjetljivosti GnRh neurona i smanjene osjetljivosti centralnog termostata. Kao rezultat toga, aktiviju se mehanizmi za odavanje toplote (vazodilatacija i znojenje). Brzina pulsa se povećava i krvni protok u gornjim ekstremitetima je povećan tokom valunga, ali se sistemski krvni pritiska ne mjenja. U grupi žena sa izraženim valunzima (pet i više u toku dana), registrovano je povećanje nivoa 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol-a, koji je najznačajniji metabolit norepinefrina (kateholaminski hormon). Uz to, anatomska blizina vazomotornih centara u odnosu na GnRh neuron, uzrokuje neadekvatne eferentne signale receptorima u endotelu, i vodi neuravnoteženoj vazokonstrukciji perifernih krvnih sudova, što predstavlja morfološki supstrat za oštećenje njihovog endotela.

Na osnovu svih iznesenih činjenica, najmarkantniji mehanizmi pada nivoa estroprogestagena u menopauzi i porasta krvnog pritiska, putem više mehanizama koji su prikazani u tabeli 7.

Tabela 7. Mehanizmi kojima pad nivoa estroprogestagena dovodi do porasta krvnog pritiska.

1	Porast simpatikusne aktivnosti
2	Oksidativni stres
3	Abdominalna gojaznost
4	Hiperinsulinizam
5	Dislipidemije
6	Konsekutivno, smanjenje elasticiteta zida arterijskih krvnih sudova

2. CILJ

Terapija estroprogestagenima u menopauzi može imati pozitivan uticaj na hipertenziju, tj. može predstavljati lijek izbora u žena kod kojih se sekundarna hipertenzija javila u klimakterijumu ili po ulasku u menopauzu.

2.1. Ciljevi istraživanja

- 1) Ispitati uticaj estroprogestagena na hipertenziju u menopauzi.
- 2) Ispitati uticaj estroprogestagena na metabolizam lipida u žena sa hipertenzijom nastalom u menopauzi.
- 3) Ispitati uticaj razlika u komponentama estrogena i progestagena u preparatima na hipertenziju i metabolizam lipida u menopauzi.

3 MATERIЈAL I METODE

3.1. Pacijenti

Studija je obuhvatila 64 žene u menopauzi (srednja starost =49,19 godina SD=4,62). Veličina uzorka za studiju izračunata je korišćenjem softvera (G*Power version 3.1.9.2, Germany; by Franz Faul, Universitet Kiel, Germany). Veličina uzorka zavisila je od korišćenog statističkog testa, tipa analize snage i ulaznih parametara kao što su: tip podataka, veličina efekta, verovatnoća greške α tipa i $1-\beta$ tipa, broj grupa, broj merenja i standardna devijacija. Ovom metodom dobijeno je da je potreban broj pacijenata 42-63, sa snagom studije od 0,81 do 0,97. Pored softvera, za uspešno i smisleno određivanje veličine uzorka, konsultovali smo relevantnu literaturu kao što su Praktične smernice za određivanje efektivne veličine uzorka od Rasela V. Lenta (10-Rusel VL).

Kriterijumi za uključivanje u ovu studiju su bili: nelečene žene u menopauzi sa prosečnim sistolnim krvnim pritiskom u sedećem položaju u rasponu od 130 do 139 mm Hg i/ili dijastolnim krvnim pritiskom u rasponu od 80 do 89 mm Hg hipertenzije 1. stepena. Nelečeno stanje znači da ovi pacijenti nisu prethodno lečeni nikakvim antihipertenzivnim lekovima. Menopauza je definisana kao amenoreični period duži od 1 godine sa vrednostima serumskog folikulostimulirajućeg hormona (FSH) >40 IU/L kod žena starijih od 45 godina. Sve uključene žene bile su u ranoj menopauzi i prijavile su različite simptome menopauze kao što su naleti vrućine i znojenje, poremećaji spavanja, depresivno raspoloženje i suvoća vagine.

Kriterijumi za isključenje iz studije su bili: krvarenje iz materice nepoznate etiologije, karcinomi bilo kog organa, trudnoća, oštećenje jetre ili bubrega, porfirija, maligna hipertenzija, skorašnji infarkt miokarda ili nestabilna angina pectoris; kongestivna srčana insuficijencija, tromboembolija, prethodna primena hormonske (estrogenske ili progestinske) terapije u menopauzi, indeks telesne mase (BMI) > 30 kg/m², istovremenu primenu lekova uključujući antihipertenzivne lekove, suplemente kalijuma, diuretike koji štede kalijum, antikoagulanse (heparin ili varfarin), antiaritmike i nivo kalijuma u serumu >5,0 mmol/L.

3.2. Dizajn studije

Ovo je bila retrospektivna i klinička interventna studija sprovedena u tercijarnoj ustanovi, Klinici za endokrinologiju, dijabetes i metabolizam Kliničkog centra Srbije u Beogradu, Srbija. Studija je obuhvatila žene koje su lečene od marta 1996. do novembra 2010. god. Studija je sprovedena uz puno poštovanje Helsinške povelje o ljudskim pravima i uz odobrenje Lokalnog etičkog komiteta (broj 2650/XII -9).

Pacijentkinje su raspoređene u jednu od tri grupe:

I grupa: žene (N= 22) u menopauzi na terapiji oralnim estroprogestagenima (1 mg estradiola (E2) i 2 mg drospirenona (DRSP)) svaki dan kontinuirano tokom 12 meseci.

II grupa: žene (N= 17) u menopauzi na terapiji transdermalnim estroprogestagenima (50 µg 17-β estradiola i 250 µg noretindron acetata dnevno) dva puta nedjeljno tokom 12 mjeseci.

III grupa: žene (N= 25) u menopauzi na terapiji estroprogestagenima intramuskularno (4 mg estradiol valerata i 200 mg prasteron enantata) 1 mjesечно tokom 12 mjeseci.

Protokolom su obuhvaćeni sljedeći podaci:

1. Anamnestički: ime i prezime, godine starosti, vrijeme nastajanja menarhe i menopauze, dužina trajanja novootkrivene hipertenzije u menopauzi, terapija antihipertenzivima

2. Antropometrijski: tjelesna visina, tjelesna težina, indeks tjelesne mase (ITM), obim struka i kuka. ITM je izračunat kao odnos težine (kg) prema kvadratu visine (m). Odnos struka i kuka je izračunat dijeljenjem obima struka sa obimom kukova. Obim struka je mjereno na nivou pupka, dok je obim kukova mjereno na njegovom najvećem glutealnom izbočenju.

3. Lipidni profil i glikemijski status: holesterol, HDL, LDL, trigliceridi, apo A, apo B, lipoprotein A , glikemija

Lipidni status definisan je vrijednostima ukupnog holesterola (HOL) (mmol/L), HDL (mmol/L), LDL (mmol/L), triglicerida (TG) (mmol/L), lipoproteina(a)(Lp(a)) (g/L), apolipoproteina A (Apo-A) (g/L), apolipoproteina B (Apo-B) (g/L). Lp(a), Apo-A i Apo-B određivani su pomoću metode nefelometrije (nefelometar: BN/100, Behring, Germany). Ukupni holesterol, LDL, HDL i TG određivani su na osnovu metode hromatografije (Boeringher Mannheim). Analize su određivane iz seruma u 8 sati ujutro, prije, tokom 6.mjeseca terapije estroprogestagenima u svim grupama i tokom 6 do 12 mjeseci primjene terapije.

4. Hormonski status: folikulostimulišući hormon (FSH), luteinizujući hormon (LH), prolaktin, estradiol, testosteron, protein koji se vezuje za polne hormone (sex hormone binding globulin-SHBG). Hormonske analize su određivane iz seruma u 8 sati ujutro, prije, tokom 6.mjeseca terapije estroprogestagenima u svim grupama i tokom 6 do 12 mjeseci primjene terapije.

Hormonski status definisan je vrijednostima FSH (IU/L), LH (IU/L), estradiola (E2) (pmol/L), progesterona (P) (nmol/L), testosterona (T) (nmol/L), vezujućeg globulina za polne hormone (SHBG) (nmol/L), dehidroepiandrosteron-sulfata (DHEAS) (µmol/L), prolaktina (PRL) (mIU/L) i tireostimulišućeg hormona (TSH) (mIU/L). Hormonske analize su bile određene RIA metodom

5. Vrijednosti krvnog pritiska i srčane frekvence: Ambulantno praćenje krvnog pritiska i srčane frekvence je obavljeno pomoću aparata Meditech ABP, prema standardnom protokolu. Manžetna za krvni pritisak je postavljena na nedominantnu ruku. Mjerenje krvnog pritiska je registrovano automatski svakih 15 minuta tokom 24 sata. Prilikom registrovanja krvnog pritiska, ruka pacijenta je bila imobilisana. Aktivno fizičko opterećenje i tuširanje nisu bili dozvoljeni.

3.3. Statistička analiza

Dobijeni podaci su statistički obrađeni standardnim deskriptivnim metodama (minimalna, maksimalna, srednja vrijednost, modalna i medijalna vrijednost) i analitičkim statističkim metodama (Studentov T test, X^2 test, Fišerov test, Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis, Fridmanov test). Za ponavljana mjerenja bila je korišćena jednofaktorska i multifaktorska analiza varijanse, a za kategoričke varijabile Wilcoxonov test metode regresivne analize. Za analizu povezanosti praćenih parametara korištena je Spearmanova i Pearsonova korelacija (120). Vrijednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom. Baza podataka je formirana u Microsoft Office Excel. Za statističku obradu podataka korišteni su standardni statistički paketi (SPSS 18.0, MedCalc I sl), a dobijeni rezultati su prikazani grafički i tabelarno.

4. REZULTATI

4.1. VRIJEDNOSTI PARAMETRA ISPITANICA U ODNOSU NA NAČIN PRIMJENE TERAPIJE

Tabela 8. Antropometrijske karakteristike ispitanica tokom vremena u odnosu na način primjene terapije.

Varijabla	Terapija	Prije terapije	6 mjeseci nakon terapije	12 mjeseci nakon terapije
TT (kg)	Oralna	68,73±7,40	69,02±7,82	70,16±7,69
	transdermalna	67,97±10,56	65,26±7,14	66,59±8,48
	Parenteralna	67,82±8,1	68,88±7,93	68,60±7,65
P		NS	NS	NS
ITM (kg/m²)	Oralna	25,18±2,47	25,29±2,55	25,75±2,71
	transdermalna	25,13±3,65	24,14±2,50	24,59±2,45
	Parenteralna	24,94±2,89	25,25±2,74	25,27±2,82
P		NS	NS	NS
Obim struka (cm)	Oralna	83,50±9,95	83,00±8,88	88,50±2,12
	transdermalna	83,57±7,59	79,50±12,02	84,50±7,77
	parenteralna	83,06±9,29	82,70±6,03	79,56±4,13
P		NS	NS	NS
Odnos Struk/kuk	Oralna	0,82±0,09	0,80±0,10	0,85±0,02
	transdermalna	0,80±0,06	0,76±0,10	0,83±0,70
	parenteralna	0,81±0,07	0,77±0,03	0,78±0,02
P		NS	NS	NS

TT- tjelesna težina ITM- indeks tjelesne mase NS-nesignifikantno (statistički)

Nije utvrđena statistički značajna razlika u antropometrijskim karakteristikama ispitanica u odnosu na način primjene terapije ($p < 0,05$).

Nije utvrđena statistički značajna razlika u vrijednostima sistolne tenzije tokom dana kao ni u vrijednostima dijastolne tenzije tokom dana kod ispitanica u zavisnosti od načina primjene terapije. Statistički značajna razlika nije utvrđena ni između vrijednosti sistolne tenzije tokom noći kao ni između vrijednosti dijastolne tenzije tokom noći kod ispitanica u odnosu na način primjene terapije (Tabela 9.).

Utvrđena je statistički značajna razlika u vrijednostima pulsa tokom dana inicijalno između ispitanica na oralnoj terapiji i vrijednostima pulsa tokom dana inicijalno kod ispitanica na transdermalnoj terapiji gdje se pokazuje niža vrijednost pulsa tokom dana kod ispitanica na transdermalnoj terapiji u odnosu na vrijednosti pulsa tokom dana ispitanica na oralnoj terapiji ($p > 0,05$) (Tabela 9.). Statistički značajna razlika nije utvrđena u vrijednostima pulsa tokom noći kod ispitanica u zavisnosti od načina primjene terapije (Tabela 9.).

Tabela 9. Vrijednosti krvnog pritiska i pulsa ispitanica u odnosu na način primanja terapije.

Varijabla	Terapija	Prije terapije	6 mjeseci nakon terapije	12 mjeseci nakon terapije
Sistolna tenzija -dan- (mm/Hg)	Oralna	135,59±18,50	128,05±14,65	124,14±12,18
	transdermalna	133,29±16,51	124,84±9,73	122,06±6,67
	parenteralna	136,76±21,97	132,60±16,44	126,40±15,50
P	/	NS	NS	NS
Dijastolna tenzija -dan- (mm/Hg)	Oralna	87,05±10,30	80,77±8,55	79,64±8,10
	transdermalna	82,47±8,6	77,53±6,59	75,29±5,83
	parenteralna	85,72±11,54	83,72±8,48	80,20±8,15
P	/	NS	NS	NS
Sistolna tenzija -noć- (mm/Hg)	oralna	107,00±12,29	107,00±12,29	111,71±12,26
	transdermalna	106,78±9,43	106,78±9,43	108,25±8,06
	parenteralna	108,50±1,91	108,50±1,91	109,93±13,35
P	/	NS	NS	NS
Dijastolna tenzija -noć-(mm/Hg)	oralna	66,57±10,49	64,67±8,13	67,33±7,50
	transdermalna	67,00±5,03	65,55±4,18	64,42±5,43
	parenteralna	64,60±10,13	68,80±3,56	66,21±3,56
P	/	NS	NS	NS
Puls -dan-	oralna	78,75±6,56	74,19±5,67	72,24±4,15
	transdermalna	73,29±5,40	72,13±7,49	71,47±7,13
	parenteralna	74,36±5,88	72,40±3,64	74,28±7,27
P	/	p<0,05	NS	NS
Puls -noć-	Oralna	66,64±6,60	64,71±6,31	59,50±3,63
	transdermalna	62,90±6,28	60,11±6,41	62,17±5,95
	parenteralna	64,60±7,25	63,00±3,46	63,50±9,57
P	/	NS	NS	NS

NS- nesignifikantno (statistički)

Nije utvrđena sttistički značajna razlika za sve parameter lipidnog statusa u odnosu na način primjene (Tabela 10.).

Tabela 10. Lipidni status ispitanica u odnosu na način primjene terapije

Varijabla	Terapija	Prije terapije	6 mjeseci nakon terapije	12 mjeseci nakon terapije
Ukupni holesterol (mmol/l)	Oralna	6,26±1,34	5,98±0,92	5,68±0,73
	transdermalna	6,11±0,93	5,91±0,82	5,69±0,73
	parenteralna	6,53±1,46	5,84±1,02	5,99±0,88
P	/	NS	NS	NS
LDL-holesterol (mmol/l)	Oralna	4,25±1,04	3,91±0,79	3,63±0,66
	transdermalna	3,98±0,82	3,66±0,70	3,57±0,75
	parenteralna	4,55±1,27	3,96±0,96	3,90±0,95
P	/	NS	NS	NS
HDL-holesterol (mmol/l)	Oralna	1,25±0,39	1,35±0,27	1,57±0,31
	transdermalna	1,41±0,34	1,41±0,29	1,47±0,27
	parenteralna	1,32±0,43	1,41±0,27	1,44±0,36
P	/	NS	NS	NS
Trigliceridi (mmol/l)	Oralna	1,11±0,39	1,71±0,63	1,71±0,75
	transdermalna	1,19±0,74	1,43±0,78	1,11±0,57
	parenteralna	1,09±0,69	1,54±0,67	1,39±0,63
P	/	NS	NS	p<0,05
Lipoprotein (a) (g/l)	Oralna	0,16±0,20	0,14±0,17	0,13±0,16
	transdermalna	0,30±0,37	0,21±0,19	0,20±0,19
	parenteralna	0,36±0,45	0,34±0,43	0,33±0,43
P	/	NS	NS	NS
Apolipoprotein A (g/l)	Oralna	1,53±0,32	1,66±0,25	1,82±0,25
	transdermalna	1,58±0,20	1,64±0,23	1,74±0,24
	parenteralna	1,55±0,30	1,61±0,26	1,80±0,28
P	/	NS	NS	NS
Apolipoprotein B (g/l)	Oralna	1,35±0,34	1,23±0,30	1,09±0,26
	transdermalna	1,37±0,31	1,19±0,27	1,05±0,33
	parenteralna	1,34±0,32	1,24±0,28	1,08±0,25
P	/	NS	NS	NS

NS- nesignifikantno (statistički)

Vrijednosti hipofiznih hormona ispitanica u odnosu na način primjene terapije su pokazali:

- 1) Signifikantno najveći pad vrijednosti FSH i LH nađen je u ispitanica na parenteralnoj terapiji, u odnosu na druge puteve primjene
- 2) Poslije godinu dana primjene terapije, signifikantno najveći pad nivoa FSH je nađen na oralnoj terapiji. Nije nađena razlika u nivou LH, zavisno od načine primjene, poslije 12 mjeseci
- 3) Nije nađena razlika u nivou prolaktina i TSH tokom terapije (Tabela 11.)

Tabela 11. Vrijednosti hipofiznih hormona ispitanica u odnosu na način primjene terapije

Varijabla	Terapija	Prije terapije	6 mjeseci nakon terapije	12 mjeseci nakon terapije
FSH (IU/L)	oralna	3,16±26,06	33,16±16,38	23,19±11,38
	transdermalna	78,51±20,44	38,30±8,41	33,93±14,62
	parenteralna	72,22±17,10	27,10±13,14	27,42±10,51
P	/	NS	p<0,05	p<0,05
LH (IU/L)	oralna	33,27±28,60	18,14±11,83	13,95±8,93
	transdermalna	33,67±10,78	24,85±12,09	18,45±10,31
	parenteralna	30,27±13,38	15,73±9,39	16,95±12,92
P	/	NS	p<0,05	NS
PROLAKTIN (mIU/L)	oralna	210,06±93,35	225,17±98,78	223,04±84,64
	transdermalna	228,21±91,09	260,13±117,87	204,52±73,11
	parenteralna	257,69±64,39	260,72±140,90	242,32±91,98
P	/	NS	NS	NS
TSH (mIU/L)	oralna	2,29±0,90	2,24±1,01	2,09±0,95
	transdermalna	2,17±0,76	2,02±2,08	1,96±0,72
	parenteralna	2,12 ±0,96	2,08±0,75	1,80±0,88
P	/	NS	NS	NS

NS- nesignifikantno (statistički)

Tokom primjene supstitucione terapije, nivo estradiola je značajno porastao. Na oralnoj terapiji, dobijene su najviše vrijednosti estradiola, ali nije postignuta statistički značajna razlika u odnosu na način primjene.

Statistički značajna razlika nije utvrđena između vrijednosti progesterone inicijalno, kao ni nakon 6 ni nakon 12 mjeseci od uvođenja terapije kod ispitanica u zavisnosti od načina primjene terapije (Tabela 12.). Nije utvrđena statistički značajna razlika između vrijednosti testosterona i DHEAS, inicijalno, kao ni nakon 6 ni 12 mjeseci od uvođenja terapije (Tabela 12.).

Utvrđena je statistički značajna razlika u vrijednostima SHBG nakon 6 i nakon 12 mjeseci primjene terapije između ispitanica na oralnoj terapiji i ispitanica na transdermalnoj terapiji, gdje se pokazuje značajan rast vrijednosti SHBG kod ispitanica na oralnoj terapiji u odnosu na vrijednosti SHBG ispitanica na transdermalnoj terapiji ($p<0,05$).

Signifikantno najveći pad u nivou SHBG je nađen u grupi ispitanica na transdermalnim preparatima i poslije 6 i 12 mjeseci primjene (Tabela 12.)

Tabela 12. Vrijednosti steroidnih hormona ispitanica u odnosu na način primjene terapije

Varijabla	Terapija	Prije terapije	6 mjeseci nakon terapije	12 mjeseci nakon terapije
ESTRADIOL (pmol/L)	Oralna	15,79±8,34	94,85±85,62	114,18±68,25
	transdermalna	11,63±6,27	70,16±20,99	96,76±42,71
	parenteralna	11,13±6,59	71,50±30,82	93,18±33,46
P	/	NS	NS	NS
PROGESTERON (mIU/L)	Oralna	3,35±0,88	2,99±0,89	2,65±0,90
	transdermalna	3,14±0,54	2,77±0,94	2,53±0,78
	parenteralna	3,10±0,58	2,57±1,01	3,05±0,84
P	/	NS	NS	NS
TESTOSTERON (mIU/L)	Oralna	1,11±0,39	0,87±0,40	0,99±0,47
	transdermalna	1,19±0,74	0,94±0,50	1,05±0,60
	parenteralna	1,09±0,69	0,95±0,48	1,24±0,94
P	/	NS	NS	NS
DHEAS (μmol/L)	Oralna	3,30±1,71	2,51±1,37	1,93±1,10
	transdermalna	2,79±1,72	2,24±1,00	1,97±0,90
	parenteralna	2,36±1,08	2,08±0,97	1,83±0,86
P	/	NS	NS	NS
SHBG (nmol/L)	Oralna	43,87±18,23	71,56±24,14	97,82±31,09
	transdermalna	46,69±15,37	52,89±18,20	52,28±20,92
	parenteralna	46,03±17,66	59,98±22,33	62,96±22,32
P	/	NS	p<0,05	p<0,05

NS- nesignifikantno (statistički)

4.2. VRIJEDNOSTI PARAMETARA ISPITANICA NA ORALNOJ TERAPIJI U ZAVISNOSTI OD UVOĐENJA TERAPIJE

Nije utvrđen statistički značajan uticaj vremena na antropometrijske karakteristike ispitanica na oralnoj terapiji ($p > 0,05$) (Tabela 13).

Tabela 13. Antropometrijske karakteristike ispitanica na oralnoj terapiji u zavisnosti od vremena uvođenja terapije

Varijabla	Vrijeme	SV	p
TT (kg)	inicijalno	68,73 ±7,40	NS
	nakon 6 mjeseci	69,02 ±7,82	
	nakon 12 mjeseci	70,16 ±7,69	
ITM (kg/m²)	inicijalno	25,18 ±2,47	NS
	nakon 6 mjeseci	25,29 ±2,55	
	nakon 12 mjeseci	25,75 ±2,71	

TT- tjelesna težina

ITM- indeks tjelesne mase

SV- srednja vrijednost

NS- nesignifikantno (statistički)

Utvrđen je statistički značajan uticaj vremena na sistolnu tenziju tokom dana kod ispitanica na oralnoj terapiji, gdje se bilježi značajan pad sistolne tenzije nakon 6 i nakon 12 mjeseci od uvođenja terapije ($p < 0,05$) (Tabela 14). Statistički značajan uticaj vremena utvrđen je i na dijastolnu tenziju tokom dana kod ispitanica na oralnoj terapiji gdje se bilježi značajan pad dijastolne tenzije tokom dana nakon 6 i 12 mjeseci od uvođenja terapije ($p < 0,05$) (Tabela 14).

Nije utvrđen statistički značajan uticaj vremena na sistolnu tenziju tokom noći kod ispitanica na oralnoj terapiji (Tabela 14). Statistički značajan uticaj vremena nije utvrđen na dijastolnu tenziju tokom noći kod ispitanica na oralnoj terapiji (Tabela 14).

Utvrđen je statistički značajan uticaj vremena na vrijednosti pulsa tokom dana kod ispitanica na oralnoj terapiji gdje se bilježi značajan pad vrijednosti pulsa tokom dana nakon 6 i 12 mjeseci od uvođenja terapije ($p < 0,05$) (Tabela 14.). Statistički značajan uticaj vremena utvrđen je i na vrijednosti pulsa tokom noći kod ispitanica na oralnoj terapiji gdje se bilježi značajan pad vrijednosti pulsa tokom dana nakon 6 i 12 mjeseci od uvođenja terapije ($p < 0,05$) (Tabela 14.)

Tabela 14. Vrijednosti krvnog pritiska i pulsa ispitanica na oralnoj terapiji u zavisnosti od vremena uvođenja terapije

Varijabla	Vrijeme	SV	p
Sistolna tenzija -dan- (mm/Hg)	inicijalno	135,59±18,50	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	128,05±14,65	
	nakon 12 mjeseci	124,14±12,18	
Dijastolna tenzija -dan- (mm/Hg)	inicijalno	87,05±10,30	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	80,7±8,55	
	nakon 12 mjeseci	79,64±8,10	
Sistolna tenzija -noć- (mm/Hg)	inicijalno	102,20±12,82	NS
	nakon 6 mjeseci	103,90±11,55	
	nakon 12 mjeseci	105,00±6,03	
Dijastolna tenzija -noć- (mm/Hg)	inicijalno	65,10±11,78	NS
	nakon 6 mjeseci	61,80±7,05	
	nakon 12 mjeseci	62,70±3,05	
Puls -dan-	inicijalno	79,06±6,73	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	74,11±6,05	
	nakon 12 mjeseci	72,56±3,29	
Puls -noć-	inicijalno	68,00±6,61	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	64,60±7,44	
	nakon 12 mjeseci	59,10±2,84	

NS- nesignifikantno (statistički)

Nije utvrđen statistički značajan uticaj vremena na vrijednosti ukupnog holesterola kod ispitanica na oralnoj terapiji (Tabela 15). Utvrđen je statistički značajan uticaj vremena na vrijednosti LDL-holesterola kod ispitanica na oralnoj terapiji gdje se bilježi značajan pad vrijednosti LDL-holesterola nakon 6 mjeseci od uvođenja terapije ($p<0,05$) (Tabela 15). Statistički značajan uticaj vremena utvrđen je na vrijednosti HDL-holesterola kod ispitanica na oralnoj terapiji gdje se bilježi značajan rast vrijednosti HDL- holesterola nakon 6 do 12 mjeseci od uvođenja terapije ($p<0,05$) (Tabela 15).

Nije utvrđen statistički značajan uticaj vremena na vrijednosti triglicerida kod ispitanica na oralnoj terapiji (Tabela 15).

Nije utvrđen statistički značajan uticaj vremena na vrijednosti lipoproteina(a) kod ispitanica na oralnoj terapiji (Tabela 15).

Statistički značajan uticaj vremena utvrđen je na vrijednosti apolipoproteina A kod ispitanica na oralnoj terapiji gdje se bilježi značajan rast vrijednosti apolipoproteina A nakon 6 i 12 mjeseci od uvođenja terapije ($p < 0,05$) (Tabela 15).

Statistički značajan uticaj vremena utvrđen je na vrijednosti apolipoproteina B kod ispitanica na oralnoj terapiji gdje se bilježi značajan pad vrijednosti apolipoproteina B nakon 6 do 12 mjeseci od uvođenja terapije ($p < 0,05$) (Tabela 15).

Tabela 15. Lipidni status ispitanica na oralnoj terapiji u zavisnosti od vremena uvođenja terapije

Varijabla	Vrijeme	SV	SD	P
Ukupni holesterol (mmol/l)	inicijalno	6,26	$\pm 1,34$	NS
	nakon 6 mjeseci	5,98	$\pm 0,92$	
	nakon 12 mjeseci	5,68	$\pm 0,73$	
LDL-holesterol (mmol/l)	inicijalno	4,25	$\pm 1,04$	p < 0,05
	nakon 6 mjeseci	3,91	$\pm 0,79$	
	nakon 12 mjeseci	3,63	$\pm 0,66$	
HDL-holesterol (mmol/l)	inicijalno	1,25	$\pm 0,39$	p < 0,05
	nakon 6 mjeseci	1,35	$\pm 0,27$	
	nakon 12 mjeseci	1,57	$\pm 0,31$	
Trigliceridi (mmol/l)	inicijalno	1,80	$\pm 0,68$	NS
	nakon 6 mjeseci	1,71	$\pm 0,63$	
	nakon 12 mjeseci	1,71	$\pm 0,75$	
Lipoprotein(a) (g/l)	inicijalno	0,16	$\pm 0,20$	NS
	nakon 6 mjeseci	0,14	$\pm 0,17$	
	nakon 12 mjeseci	0,13	$\pm 0,16$	
ApolipoproteinA (g/l)	inicijalno	1,53	$\pm 0,32$	p < 0,05
	nakon 6 mjeseci	1,66	$\pm 0,25$	
	nakon 12 mjeseci	1,82	$\pm 0,25$	
ApolipoproteinB (g/l)	inicijalno	1,35	$\pm 0,34$	p < 0,05
	nakon 6 mjeseci	1,23	$\pm 0,30$	
	nakon 12 mjeseci	1,09	$\pm 0,26$	

SV- srednja vrijednost SD-standardna devijacija NS- nesignifikantno (statistički)

Statistički značajan uticaj vremena utvrđen je na vrijednosti FSH kod ispitanica na oralnoj terapiji gdje se bilježi značajan pad vrijednosti FSH nakon 6 i 12 mjeseci od uvođenja terapije ($p < 0,05$) (Tabela 16).

Utvrđen je statistički značajan uticaj vremena na vrijednosti LH kod ispitanica na oralnoj terapiji gdje se bilježi značajan pad vrijednosti LH nakon 6 i 12 mjeseci od uvođenja terapije ($p < 0,05$) (Tabela 16).

Nije utvrđen statistički značajan uticaj vremena na vrijednosti PROLAKTINA kod ispitanica na oralnoj terapiji, kao ni statistički značajan uticaj vremena na vrijednosti TSH. (Tabela 16).

Tabela 16. Vrijednosti hipofiznihi hormona ispitanica na oralnoj terapiji u zavisnosti od vremena uvođenja terapije

Varijabla	Vrijeme	SV	P
FSH	inicijalno	73,16±26,06	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	33,13±16,38	
	nakon 12 mjeseci	23,19±11,38	
LH	inicijalno	35,27±28,60	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	18,14±28,60	
	nakon 12 mjeseci	13,95±8,93	
PROLAKTIN	inicijalno	212,05±102,58	NS
	nakon 6 mjeseci	223,62±104,27	
	nakon 12 mjeseci	225,66±88,95	
TSH	inicijalno	2,26±0,91	NS

SV- srednja vrijednost

NS- nesignifikantno (statistički)

Nađen je statistički značajan porast vrijednosti estradiola tokom 12 mjeseci primjene terapije (p<0,05) (Tabela 17)

Statistički značajan uticaj vremena utvrđen je na vrijednosti progesterone kod ispitanica na oralnoj terapiji gdje se bilježi značajan pad vrijednosti progesterona nakon 6 mjeseci od uvođenja terapije (p<0,05), dok se vrijednosti progesterona statistički značajno ne razlikuju nakon 12 mjeseci od uvođenja terapije (Tabela 17). Premda je ovaj pad statistički značajan, on nema klinički značaj.

Takođe, statistički značajan uticaj vremena utvrđen je na vrijednosti testosterona kod ispitanica na oralnoj terapiji gdje se bilježi značajan pad vrijednosti testosterona nakon 6 mjeseci od uvođenja terapije (p<0,05), dok se vrijednost testosterona statistički značajno ne razlikuje nakon 12 mjeseci od uvođenja terapije (Tabela 17).

Utvrđen je statistički značajan uticaj vremena na vrijednosti DHEAS kod ispitanica na oralnoj terapiji gdje se bilježi značajan pad vrijednosti DHEAS nakon 6 i 12 mjeseci od uvođenja terapije (p<0,05) (Tabela 17).

Statistički značajan uticaj vremena utvrđen je na vrijednosti SHBG kod ispitanica na oralnoj terapiji gdje se bilježi značajan rast vrijednosti SHBG nakon 6 i 12 mjeseci od uvođenja terapije (p<0,05) (Tabela 17).

Tabela 17. Vrijednosti steroidnih hormona ispitanica na oralnoj terapiji u zavisnosti od vremena uvođenja terapije

Varijabla	Vrijeme	SV	P
ESTRADIOL (pmol/L)	inicijalno	15,79 ±8,34	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	94,85 ±85,62	
	nakon 12 mjeseci	114,11 ±68,25	
PROGESTERON (mIU/L)	inicijalno	3,35 ±0,88	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	2,99 ±0,89	
	nakon 12 mjeseci	2,65 ±0,90	
TESTOSTERON (mIU/L)	inicijalno	1,11 ±0,39	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	0,87 ±0,40	
	nakon 12 mjeseci	0,99 ±0,47	
DHEA-SO4 (µmol/L)	inicijalno	3,30 ±1,71	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	2,51 ±1,37	
	nakon 12 mjeseci	1,93 ±1,10	
SHBG (nmol/L)	inicijalno	43,87 ±18,23	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	71,56 ±24,14	
	nakon 12 mjeseci	97,08 ±31,09	

SV-srednja vrijednost

4.3 VRIJEDNOSTI PARAMETARA ISPITANICA NA TRANSDERMALNU TERAPIJU U ZAVISNOSTI OD VREMENA UVOĐENJA TERAPIJE

Nije utvrđen statistički značajan uticaj vremena na antropometrijske karakteristike ispitanica na transdermalnoj terapiji (Tabela 18).

Tabela 18. Antropometrijske karakteristike ispitanica na transdermalnoj terapiji u odnosu na vrijeme uvođenja terapije

Varijabla	Vrijeme	SV	p
TT (kg)	inicijalno	67,97±10,56	NS
	nakon 6 mjeseci	65,26±7,14	
	nakon 12 mjeseci	66,59±8,48	
ITM (kg/m²)	inicijalno	25,13±3,65	NS
	nakon 6 mjeseci	24,13±2,50	
	nakon 12 mjeseci	24,59±2,45	

TT- tjelesna težina, ITM-indeks tjelesne mase,SV-srednja vrijednost, NS-nesignifikantno(statistički)

Utvrđen je statistički značajan uticaj vremena na sistolni krvni pritisak tokom dana kod ispitanica na transdermalnoj terapiji, gdje se bilježi značajan pad sistolne tenzije tokom dana nakon 6 mjeseci kao i nakon 12 mjeseci od uvođenja terapije ($p < 0,05$) (Tabela 19.).

Statistički značajan uticaj vremena utvrđen je na dijastolni krvni pritisak tokom dana kod ispitanica na transdermalnoj terapiji, gdje se bilježi značajan pad dijastolne tenzije tokom dana nakon 6 mjeseci od početka uvođenja terapije kao i nakon 12 mjeseci od početka uvođenja terapije ($p < 0,05$) (Tabela 19.).

Nije utvrđen statistički značajan uticaj vremena na sistolni krvni pritisak tokom noći kod ispitanica na transdermalnoj terapiji, kao ni statistički značajan uticaj vremena na dijastolni krvni pritisak tokom noći kod ispitanica na transdermalnoj terapiji (Tabela 19).

Nije utvrđen statistički značajan uticaj vremena na vrednosti pulsa tokom dana kod ispitanica na transdermalnoj terapiji, kao ni statistički značajan uticaj vremena na vrednosti pulsa tokom noći kod ispitanica na transdermalnoj terapiji (Tabela 19).

Tabela 19. Vrijednosti krvnog pritiska i pulsa ispitanica na transdermalnoj terapiji u odnosu na vrijeme uvođenja terapije

Varijabla	Vrijeme	SV	p
Sistolna tenzija -dan- (mm/Hg)	Inicijalno	133,29±16,51	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	124,94±9,73	
	nakon 12 mjeseci	122,06±6,67	
Dijastolna tenzija -dan- (mm/Hg)	Inicijalno	82,47±8,61	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	77,53±6,59	
	nakon 12 mjeseci	75,29±5,83	
Sistolna tenzija -noć- (mm/Hg)	Inicijalno	108,33±7,89	NS
	nakon 6 mjeseci	103,17±5,74	
	nakon 12 mjeseci	107,33±9,18	
Dijastolna tenzija -noć- (mm/Hg)	Inicijalno	68,00±4,73	NS
	nakon 6 mjeseci	68,83±3,12	
	nakon 12 mjeseci	63,67±6,21	
Puls -dan-	Inicijalno	73,47±5,77	NS
	nakon 6 mjeseci	72,13±7,49	
	nakon 12 mjeseci	71,20±7,56	
Puls -noć-	Inicijalno	64,33±6,34	NS
	nakon 6 mjeseci	58,83±5,81	
	nakon 12 mjeseci	64,50±6,97	

SV- srednja vrijednost

NS- nesignifikantno(statistički)

Statistički značajan uticaj vremena utvrđen je na vrijednosti ukupnog holesterola kod ispitanica na transdermalnoj terapiji, gdje se bilježi značajan pad vrijednosti ukupnog holesterola nakon 6 mjeseci od početka uvođenja terapije, kao i značajan pad vrijednosti ukupnog holesterola nakon 12 mjeseci od početka uvođenja terapije(p<0,05) (Tabela 20.).

Statistički značajan uticaj vremena utvrđen je na vrijednosti LDL-holesterola kod ispitanica na transdermalnoj terapiji, gdje se bilježi značajan pad vrijednosti LDL-holesterola nakon 6 mjeseci od početka uvođenja terapije, kao i značajan pad vrijednosti LDL-holesterola nakon 12 mjeseci od početka uvođenja terapije(p<0,05) (Tabela 20.).

Nije utvrđen statistički značajan uticaj vremena na vrijednosti HDL-holesterola kod ispitanica na transdermalnoj terapiji. (Tabela 20.).

Statistički značajan uticaj vremena utvrđen je na vrijednosti triglicerida kod ispitanica na transdermalnoj terapiji, gdje se bilježi značajan pad vrijednosti triglicerida nakon 12 mjeseci od početka uvođenja terapije, kao i značajan pad vrijednosti triglicerida nakon 6 mjeseci do 12 mjeseci od uvođenja terapije(p<0,05) (Tabela 20.).

Nije utvrđen statistički značajan uticaj vremena na vrijednosti lipoproteina(a) kod ispitanica na transdermalnoj terapiji (Tabela 20.).

Statistički značajan uticaj vremena utvrđen je na vrijednosti apolipoproteina A, kod ispitanica na transdermalnoj terapiji, gdje se bilježi značajan rast vrijednosti apolipoproteina A nakon 12 mjeseci od početka uvođenja terapije, kao i značajan rast vrijednosti apolipoproteina A nakon 6 mjeseci do 12 mjeseci od uvođenja terapije ($p < 0,05$) (Tabela 20.).

Statistički značajan uticaj vremena utvrđen je na vrijednosti apolipoproteina B kod ispitanica na transdermalnoj terapiji, gdje se bilježi značajan pad vrijednosti apolipoproteina B nakon 6 mjeseci od početka uvođenja terapije kao i nakon 12 mjeseci od početka uvođenja terapije ($p < 0,05$) (Tabela 20.).

Tabela 20. Lipidni status ispitanica na transdermalnoj terapiji u odnosu na vrijeme uvođenja terapije

Varijabla	Vrijeme	SV	p
Ukupni kolesterol (mmol/l)	Inicijalno	6,11±0,93	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	5,81±0,82	
	nakon 12 mjeseci	5,69±0,73	
LDL-holesterol (mmol/l)	Inicijalno	3,98±0,82	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	3,66 ±0,70	
	nakon 12 mjeseci	3,57 ±0,75	
HDL-holesterol (mmol/l)	Inicijalno	1,41 ±0,34	NS
	nakon 6 mjeseci	1,41 ±0,29	
	nakon 12 mjeseci	1,04 ±0,27	
Trigliceridi (mmol/l)	Inicijalno	1,72 ±1,23	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	1,43 ±0,78	
	nakon 12 mjeseci	1,11 ±0,57	
Lipoprotein(a) (g/l)	Inicijalno	0,30 ±0,37	NS
	nakon 6 mjeseci	0,22 ±0,19	
	nakon 12 mjeseci	0,20 ±0,19	
Apolipoprotein A (g/l)	Inicijalno	1,58 ±0,20	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	1,64 ±0,23	
	nakon 12 mjeseci	1,74 ±0,24	
Apolipoprotein B (g/l)	Inicijalno	1,37 ±0,31	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	1,19 0,27	
	nakon 12 mjeseci	1,05 ±0,33	

SV- srednja vrijednost

NS- nesignifikantno(statistički)

Statistički značajan uticaj vremena utvrđen je na vrijednosti FSH kod ispitanica na transdermalnoj terapiji, gdje se bilježi značajan pad vrijednosti FSH nakon 6 mjeseci od početka uvođenja terapije kao i nakon 12 mjeseci od početka uvođenja terapije ($p < 0,05$) (Tabela 21.).

Tabela 21. Vrijednosti hipofiznih hormona ispitanica na transdermalnoj terapiji u odnosu na vrijeme uvođenja terapije

Varijabla	Vrijeme	SV	p
LH (IU/L)	Inicijalno	33,67±10,78	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	24,85±12,09	
	nakon 12 mjeseci	18,45±10,31	
PROLAKTIN (mIU/L)	Inicijalno	233,03±91,81	NS
	nakon 6 mjeseci	258,58±121,56	
	nakon 12 mjeseci	204,52±73,11	
TSH (mIU/L)	Inicijalno	2,17±0,76	NS
	nakon 6 mjeseci	2,02±0,99	
	nakon 12 mjeseci	1,96±0,72	
FSH (IU/L)	Inicijalno	78,51±20,44	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	30,36±8,41	
	nakon 12 mjeseci	33,93±14,62	

SV- srednja vrijednost NS-nesignifikantno(statistički)

Statistički značajan uticaj vremena utvrđen je na vrijednosti LH kod ispitanica na transdermalnoj terapiji, gdje se bilježi značajan pad vrijednosti LH nakon 6 mjeseci od početka uvođenja terapije kao i nakon 12 mjeseci od početka uvođenja terapije ($p < 0,05$) (Tabela 21.).

Nije utvrđen statistički značajan uticaj vremena na vrijednosti prolaktina kod ispitanica na transdermalnoj terapiji, kao ni statistički značajan uticaj vremena na vrijednosti TSH kod ispitanica na transdermalnoj terapiji (Tabela 21).

Statistički značajan uticaj vremena utvrđen je na vrijednosti estradiola kod ispitanica na transdermalnoj terapiji, gdje se bilježi značajan rast vrijednosti estradiola nakon 6 mjeseci od početka uvođenja terapije kao i nakon 12 mjeseci od početka uvođenja terapije ($p < 0,05$) (Tabela 22.).

Statistički značajan uticaj vremena utvrđen je na vrijednosti progesterona kod ispitanica na transdermalnoj terapiji, gdje se bilježi značajan pad vrijednosti progesterona nakon 12 mjeseci od početka uvođenja ($p < 0,05$) (Tabela 22.). Međutim, premda je taj pad statistički značajan, on nema klinički značaj u praksi.

Tabela 22. Vrijednosti steroidnih hormona ispitanica na transdermalnoj terapiji u odnosu na vrijeme uvođenja terapije

Varijabla	Vrijeme	SV	P
ESTRADIOL (pmol/L)	inicijalno	11,63±6,27	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	70,16±20,99	
	nakon 12 mjeseci	96,76±42,71	
PROGESTERON (mIU/L)	inicijalno	3,14±0,54	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	2,71±0,93	
	nakon 12 mjeseci	2,45±0,74	
TESTOSTERON (mIU/L)	inicijalno	1,19±0,77	NS
	nakon 6 mjeseci	0,94±0,50	
	nakon 12 mjeseci	1,05±0,62	
DHEAS (µmol/L)	inicijalno	2,79±1,72	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	2,23±1,03	
	nakon 12 mjeseci	1,89±0,86	
SHBG (nmol/L)	inicijalno	46,69±15,37	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	52,89±18,20	
	nakon 12 mjeseci	52,28±20,92	

SV-srednja vrijednost

NS-nesignifikantno(statistički)

Nije utvrđen statistički značajan uticaj vremena na vrijednosti testosterona kod ispitanica na transdermalnoj terapiji (Tabela 22).

Statistički značajan uticaj vremena utvrđen je na vrijednosti DHEAS kod ispitanica na transdermalnoj terapiji, gdje se bilježi značajan pad vrijednosti DHEAS nakon 12 mjeseci od početka uvođenja (p<0,05) (Tabela 22.).

Statistički značajan uticaj vremena utvrđen je na vrijednosti SHBG kod ispitanica na transdermalnoj terapiji, gdje se bilježi značajan rast vrijednosti SHBG nakon 6 mjeseci od početka uvođenja (p<0,05) (Tabela 22.).

4.4 VRIJEDNOSTI PARAMETARA ISPITANICA NA PARANTERALNOJ TERAPIJI U ZAVISNOSTI OD VREMENA UVOĐENJA TERAPIJE

Utvrđen je statistički značajan uticaj vremena na tjelesnu težinu kod ispitanica na paranteralnoj terapiji, gdje se bilježi rast tjelesne težine kod ispitanica nakon 6 mjeseci od početka uvođenja terapije ($p < 0,05$), ali se taj trend rasta ne nastavlja do 12-og mjeseca primjene terapije. (Tabela 23.)

Utvrđen je statistički značajan uticaj vremena na indeks tjelesne mase kod ispitanica na paranteralnoj terapiji gdje se bilježi rast ITM kod ispitanica nakon 6 mjeseci od početka uvođenja terapije ($p < 0,05$), ali se taj trend rasta ne nastavlja do 12-og mjeseca primjene terapije. (Tabela 23.)

Nije utvrđen statistički značajan uticaj vremena na obim struka kod ispitanica na paranteralnoj terapiji kao ni statistički značajan uticaj vremena na odnos struk/kuk kod ispitanica na paranteralnoj terapiji. (Tabela 23.)

Tabela 23. Antropometrijske karakteristike ispitanica na paranteralnoj terapiji u odnosu na vrijeme uvođenja terapije

Varijabla	Vrijeme	SV	p
TT(kg)	inicijalno	11,13±6,59	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	68,87±7,93	
	nakon 12 mjeseci	68,13±7,43	
ITM (kg/m ²)	inicijalno	24,75±2,78	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	25,25±2,74	
	nakon 12 mjeseci	25,00±2,55	
Obim struka (cm)	inicijalno	78,60±7,36	NS
	nakon 6 mjeseci	79,60±4,15	
	nakon 12 mjeseci	80,10±4,98	
Odnos struk/kuk	inicijalno	0,77±0,06	NS
	nakon 6 mjeseci	0,75±0,01	
	nakon 12 mjeseci	0,77±0,03	

TT- tjelesna težina ITM- indeks tjelesne mase SV-srednja vrijednost
NS-nesignifikantno(statistički)

Utvrđen je statistički značajan uticaj vremena na SISTOLNU TENZIJU tokom dana kod ispitanica na paranteralnoj terapiji, gdje se bilježi značajan pad sistolne tenzije tokom dana nakon 12 mjeseci od uvođenja terapije, kao i statistički značajan pad SISTOLNE TENZIJE nakon od 6 do 12 mjeseci od uvođenja terapije ($p < 0,05$) (Tabela 24.).

Utvrđen je statistički značajan uticaj vremena na DIJASTOLNU TENZIJU tokom dana kod ispitanica na paranteralnoj terapiji, gdje se bilježi značajan pad dijastolne tenzije

tokon dana nakon 12 mjeseci od uvođenja terapije, kao i statistički značajan pad sistolne tenzije nakon 6 do 12 mjeseci od uvođenja terapije ($p < 0,05$) (Tabela 24.).

Tabela 24. Vrijednosti krvnog pritiska i pulsa ispitanica na paranteralnoj terapiji u odnosu na vrijeme uvođenja terapije

Varijabla	Vrijeme	SV	P
Sistolna tenzija -dan- (mm/Hg)	inicijalno	136,76 ±21,97	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	132,60 ±16,44	
	nakon 12 mjeseci	126,40 ±15,50	
Dijastolna tenzija -dan- (mm/Hg)	inicijalno	85,72 ±11,54	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	83,72 ±8,48	
	nakon 12 mjeseci	80,20 ±8,15	
Sistolna tenzija -noć- (mm/Hg)	inicijalno	105,67 ±15,50	NS
	nakon 6 mjeseci	108,00 ±2,00	
	nakon 12 mjeseci	100,67 ±8,14	
Dijastolna tenzija -noć- (mm/Hg)	inicijalno	67,33 ±6,50	NS
	nakon 6 mjeseci	68,67 ±4,04	
	nakon 12 mjeseci	61,67 ±5,85	
Puls -dan-	inicijalno	75,50 ±5,46	NS
	nakon 6 mjeseci	72,33 ±3,83	
	nakon 12 mjeseci	75,50 ±7,77	
Puls -noć-	inicijalno	72,00 ±7,81	NS
	nakon 6 mjeseci	64,67 ±1,15	
	nakon 12 mjeseci	68,00 ±9,53	

SV- srednja vrijednost

NS- nesignifikantno(statistički)

Nije utvrđen statistički značajan uticaj vremena na sistolnu tenziju tokom noći kod ispitanica na paranteralnoj terapiji kao ni statistički značajan uticaj vremena na dijastolnu tenziju tokom noć kod ispitanica na paranteralnoj terapiji (Tabela 24.)

Nije utvrđen statistički značajan uticaj vremena na vrijednosti PULSA tokom dana kod ispitanica na paranteralnoj terapiji kao ni statistički značajan uticaj vremena na vrijednosti PULSA tokom noći ispitanica na paranteralnoj terapiji (Tabela 24.)

Postoji značajan pad vrijednosti ukupnog holesterola tokom 6 mjeseci od početka uvođenja terapije, što je nastavljeno do 12-og mjeseca primjene supstitucije (Tabela 25.).

Bilježi se značajan pad vrijednosti LDL-holesterola tokom 6 mjeseci od početka uvođenja terapije, i nastavak iste tendencije do 12 mjeseci od početka uvođenja terapije ($p < 0,05$) (Tabela 25).

Nije utvrđen statistički značajan uticaj vremena na vrijednosti HDL-holesterola kod ispitanica na parantalnoj terapiji. (Tabela 25).

Tabela 25. Lipidni status ispitanica na parantalnoj terapiji u odnosu na vrijeme uvođenja terapije

Varijabla	Vrijeme	SV	SD	P
Ukupni holesterol (mmol/l)	inicijalno	6,53	±1,46	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	5,84	±1,02	
	nakon 12 mjeseci	5,99	±0,88	
LDL-holesterol (mmol/l)	inicijalno	4,55	±1,27	p<0,5
	nakon 6 mjeseci	3,96	±0,96	
	nakon 12 mjeseci	3,90	±0,95	
HDL-holesterol (mmol/l)	inicijalno	1,32	±0,43	NS
	nakon 6 mjeseci	1,41	±0,27	
	nakon 12 mjeseci	1,44	±0,36	
Lipoprotein(a) (g/l)	inicijalno	0,38	±0,46	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	0,33	±0,40	
	nakon 12 mjeseci	0,31	±0,39	
Apolipoprotein A (g/l)	inicijalno	1,55	±0,30	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	1,66	±0,23	
	nakon 12 mjeseci	1,85	±0,24	
Apolipoprotein B (g/l)	Inicijalno	1,34	±0,32	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	1,19	±0,22	
	nakon 12 mjeseci	1,03	±0,2	
Trigliceridi (mmol/l)	inicijalno	1,09	±0,69	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	1,54	±0,67	
	nakon 12 mjeseci	1,39	±0,63	

SV- srednja vrijednost

SD-standardna devijacija

Statistički značajan uticaj vremena utvrđen je na vrijednosti lipoproteina(a) kod ispitanica na parantalnoj terapiji, gdje se bilježi značajan pad vrijednosti lipoproteina(a) tokom 6 mjeseci od početka uvođenja terapije , kao i nastavak statistički značajnog pada vrijednosti lipoproteina(a) do 12-og mjeseca od početka uvođenja terapije(p<0,05) (Tabela 25.).

Statistički značajan uticaj vremena utvrđen je na vrijednosti apolipoproteina A kod ispitanica na parantalnoj terapiji, gdje se bilježi značajan rast vrijednosti apolipoproteina A tokom 6 mjeseci od početka uvođenja terapije , kao i nastavak tendencije značajnog rasta

vrijednosti apolipoproteina A do 12-og mjeseca od početka uvođenja terapije ($p < 0,05$) (Tabela 25.).

Statistički značajan uticaj vremena utvrđen je na vrijednosti LH kod ispitanica na paranteralnoj terapiji, gdje se bilježi značajan pad vrijednosti LH nakon 6 mjeseci od početka uvođenja terapije kao i statistički značajan pad nakon 12 mjeseci od početka uvođenja terapije ($p < 0,05$) (Tabela 26).

Tabela 26. Vrijednosti hipofiznih hormona ispitanica na paranteralnoj terapiji u odnosu na vrijeme uvođenja terapije

Varijabla	Vrijeme	SV	p
FSH (IU/L)	inicijalno	72,22±17,10	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	27,10±13,14	
	nakon 12 mjeseci	27,42±10,51	
LH (IU/L)	inicijalno	30,22±17,10	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	15,73±13,14	
	nakon 12 mjeseci	16,95±10,51	
PROLAKTIN (mIU/L)	inicijalno	254,60±67,90	NS
	nakon 6 mjeseci	261,30±144,19	
	nakon 12 mjeseci	245,72±95,06	
TSH (mIU/L)	inicijalno	2,13±0,72	NS
	nakon 6 mjeseci	2,10±0,76	
	nakon 12 mjeseci	1,81±0,96	

FSH- folikulostimulišući hormon LH- luteinizujuć hormon TSH-tireostimulišući hormon SV- srednja vrijednost , NS- nesignifikantno(statistički)

Nije utvrđen statistički značajan uticaj vremena na vrijednosti prolaktina kod ispitanica na paranteralnoj terapiji, kao ni statistički značajan uticaj vremena na vrijednosti TSH kod ispitanica na paranteralnoj terapiji (Tabela 26).

Statistički značajan uticaj vremena utvrđen je na vrijednosti FSH kod ispitanica na paranteralnoj terapiji, gdje se bilježi značajan pad vrijednosti FSH nakon 6 mjeseci od početka uvođenja terapije kao i nakon 12 mjeseci od početka uvođenja terapije ($p < 0,05$) (Tabela 26).

Statistički značajan uticaj vremena utvrđen je na vrijednosti estradiola kod ispitanica na paranteralnoj terapiji, gdje se bilježi značajan rast vrijednosti estradiola tokom 6 mjeseci od početka uvođenja terapije, koji se nastavlja do 12 mjeseci od početka uvođenja terapije ($p < 0,05$) (Tabela 27).

Nije utvrđen statistički značajan uticaj vremena na vrijednosti progesteronakod ispitanica na paranteralnoj terapiji, kao ni statistički značajan uticaj vremena na vrijednosti testosterona kod ispitanica na paranteralnoj terapiji (Tabela 27).

Nađen je statistički značajan pad vrijednosti DHEAS tokom 6 mjeseci od početka uvođenja terapije kao i statistički značajan pad vrijednosti DHEAS tokom 12 mjeseci od početka uvođenja terapije ($p < 0,05$) (Tabela 27).

Nađen je statistički značajan rast vrijednosti SHBG tokom 6 mjeseci od početka uvođenja terapije, kao i statistički značajan rast vrijednosti SHBG tokom 12 mjeseci od uvođenja terapije ($p < 0,05$) (Tabela 27).

Tabela 27. Vrijednosti steroidnih hormona ispitanica na paranteralnoj terapiji u odnosu na vrijeme uvođenja terapije

Varijabla	Vrijeme	SV	p
ESTRADIOL (pmol/L)	inicijalno	11,13±6,59	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	71,50±30,82	
	nakon 12 mjeseci	93,18±33,46	
PROGESTERON (mIU/L)	inicijalno	3,10±0,58	NS
	nakon 6 mjeseci	2,58±1,05	
	nakon 12 mjeseci	2,98±0,85	
TESTOSTERON (mIU/L)	inicijalno	1,09±0,70	NS
	nakon 6 mjeseci	0,97±0,48	
	nakon 12 mjeseci	1,24±0,94	
DHEAS (µmol/L)	inicijalno	2,36±1,08	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	2,08±0,97	
	nakon 12 mjeseci	1,83±0,86	
SHBG (nmol/L)	inicijalno	46,03±17,66	p<0,05
	nakon 6 mjeseci	59,98±22,33	
	nakon 12 mjeseci	62,96±22,32	

DHEAS- dehidroepiandrosteron sulfat, SHBG-seks humani binding globulin, SV-srednja vrijednost, NS- nesignifikantno(statistički)

5. DISKUSIJA

U svijetu endokrinološke nauke i njenih novijih saznanja, sve je očiglednija važna uloga koju estrogeni imaju, i to ne samo u regulaciji signalnih puteva koji djeluju na tonus zida krvnog suda, nego i na nivou metaboličkih puteva lipidnog metabolizma i insulinske senzitivnosti. Međutim, ova uloga je često pokrivena kontroverznim informacijama koje potiču iz brojnih kliničkih studija, vezanih za primjenu estropogestronske supstitucije u menopauzi. Ove kontroverze potiču iz brojnih razloga, koji se odnose na način primjene (peroralni, transdermalni), na estroprogesteronski koncentracioni odnos u samom preparatu, kao i na vrijeme otpočinjanja supstitucije (premenopauzalno, u odmakloj menopauzi). Estrogenska hipoteza sugerira da fiziološki nivo estrogenemije u reproduktivnom periodu života žene, smanjuje kardiovaskularni rizik. Kao podrška ovoj hipotezi, brojne studije dokazuju da kod žena u menopauzi raste kardiovaskularni rizik u odnosu na rizik kod žena u reproduktivnom periodu (121,122).

Značajan broj studija, sprovedenih od 70-ih do 90-ih godina prošlog vijeka, sugerira da primjena konjugovanih estrogena smanjuje rizik od kardiovaskularnog oboljevanja (123,124,125). Uz to, postoji podatak koji ukazuje da žene koje su u terapijskom protokolu koristile estrogene, imaju za 25 do 50% nižu incidenciju oboljevanja od infarkta miokarda (126).

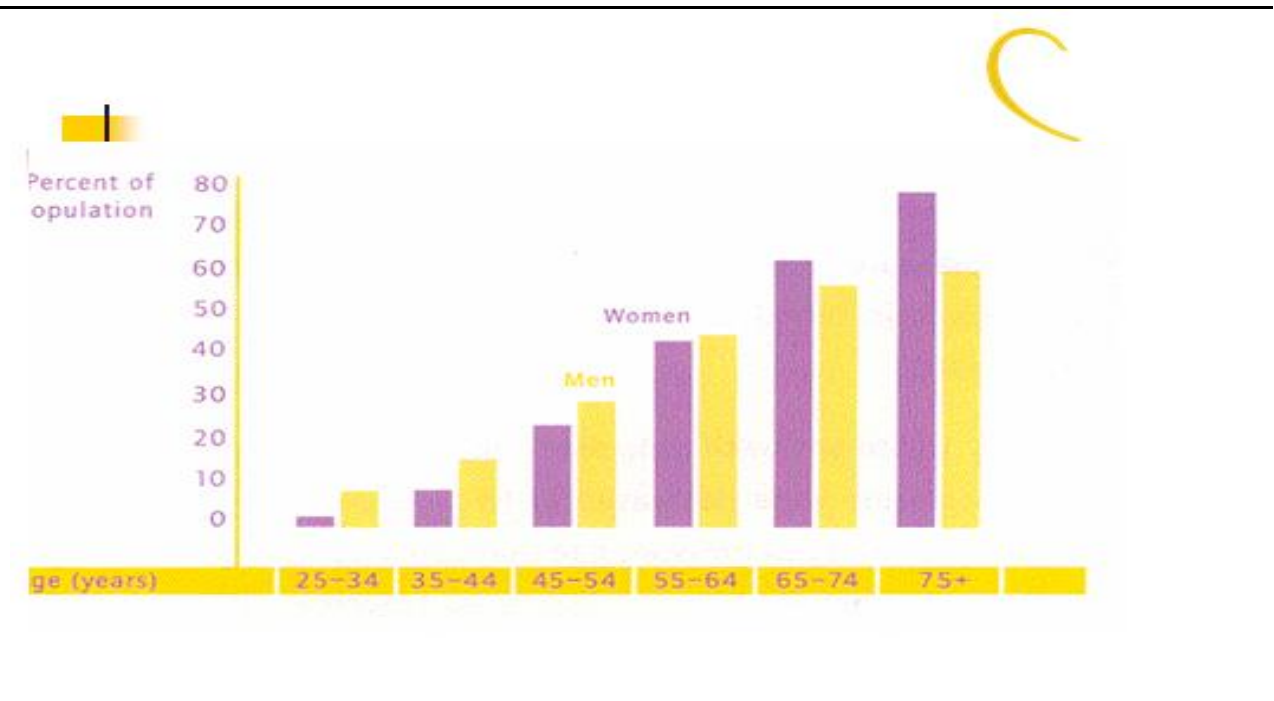
Kanel pronalazi da 27% žena i 37% muškaraca boluje od arterijske hipertenzije (127). Od ukupnog broja hipertenzivnih osoba ženskog pola, 37,8% njih je razvilo arterijsku hipertenziju upravo u periodu klimakterijuma i prvim godinama menopauze. Rahman dokazuje da ranija pojava menopauze (period 40-45 godina) povećava kardiološku patologiju za 40% (128). Brojne studije su potvrdile ovu činjenicu (129,130,131).

Arterijska hipertenzija kod osoba ženskog pola je veoma često neadekvatno tretirana, posebno u periodu menopauze, u kome se povećava rizik kardiovaskularnog oboljevanja. Kod žena u reproduktivnom periodu života, endogena produkcija estrogena održava vazodilatacijski mehanizam i na taj način održava krvni pritisak u fiziološkom opsegu. Starenje i gubitak endogene proizvodnje estrogena u menopauzi, prati povećanje krvnog pritiska, što doprinosi visokoj prevalenciji hipertenzije kod starijih žena (132). Smatra se da je oko 75% žena koje su u menopauzi, u Sjedinjenim Američkim Državama ima hipertenziju (133). Visoka prevalenca gojaznosti u tom periodu života, nedostatak redovne fizičke aktivnosti, uz neadekvatnu ishranu i unos soli, važni su faktori koji, uz deficit estrogena, pogoršavaju menopauzalnu hipertenziju. S obzirom na globalno starenje stanovništva u velikom dijelu svijeta, blagovremena dijagnostika i terapija arterijske hipertenzije kod menopauzalnih žena veoma je važna, kako bi se smanjilo opterećenje zdravstvenog sistema balastom kardiovaskularnih oboljenja i poboljšali ishodi potencijalno fatalnih komplikacija kao što su cerebrovaskularni i kardiovaskularni inzult.

Arterijska hipertenzija je pridružena uz druge kardiovaskularne faktore rizika, npr. gojaznost, dislipidemija i dijabetes melitus (134). Važno je napomenuti da je učestalost kardiovaskularnih komplikacija povezanih sa hipertenzijom veća kod žena u menopauzi nego kod muškaraca u istoj starosnoj grupi (135).

Prvu deceniju menopauze prati povećanje krvnog pritiska. U sedmoj deceniji života, učestalost hipertenzije među ženama je čak i veća nego kod muškaraca, bez obzira na etničku pripadnost (136,137).

Grafikon 1. Učestalost hipertenzije po polu tokom starenja.



Preuzeto od "American Heart Association",2005

Moramo se još jednom podsjetiti činjenica koje objašnjavaju patofiziološki mehanizam estrogenog deficita i u biološkom smislu opravdavaju pomenuta istraživanja.

Deficit estrogena smanjuje elasticitet zida krvnog suda u periodu od 5 do 20 godina (138), i na taj način, pored ostalog, dovodi do razvoja arterijske hipertenzije i periodu klimakterijuma i menopauze.

Važno je navesti i indirektni mehanizam djelovanja estrogena u regulaciji krvnog pritiska, obzirom na naučno dokazanu činjenicu da niži nivo estrogenemije indukuje hiperaldosteronizam, endotelijalnu disfunkciju, autonomnu neurološku disfunkciju, ventrikularne aritmije, retenciju natrijuma i gubitak kalijuma, dovodi do povećanja protrombozne aktivnosti, miokardijalne fibroze i nekroze. Mjenja se i baroreceptorska senzitivnost, što sve zajedno predstavlja podlogu za aterosklerozu. Supstituciona terapija estrogenima povećava nivo antioksidantnih enzima (katalaze, superoksid dizmutaze) (139).

Menopauza najavljuje značajan porast arterijske hipertenzije, što ukazuje na zaštitni efekat estrogena na krvni pritisak. Kod ženki pacova, dokazano da estrogeni smanjuju pražnjenje simpatikusnog nerva, kao i krvni pritisak. Međutim, efekat na simpatikus nije registrovan tokom estrogene terapije kod ljudi. Godine 2001. kod 12 normotenzivnih žena u menopauzi, sprovedena je randomizovana ukrštena, placebo-kontrolisana studija, u cilju testiranja efekata estrogene supstitucije na kontinuirano smanjenje krvnog pritiska i simpatikusnog efekta. Dvadesetčetvoročasovni ambulantni monitoring krvnog pritiska,

simpatikusni efekti i arterijska baroreceptorska osjetljivost, mjereni su prije i nakon 8 nedjelja primjene transdermalnog estradiola (200 mikrograma / 24h), oralnih konjugovanih estrogena (0,625 mg / 24h) ili placeba. Da bi se testirali akutni simpatikusni efekti estrogena, izvršene su dodatne studije kod istih žena koje su primale intravenozne konjugovane estrogene ili sublingvalni estradiol. Poslije 8 nedjelja transdermalne primjene estrogena, bazalni simpatikusni efekat je smanjen za 30% (sa 40 +/- 4 na 27 +/- 4 praznjenja /min , P = 0,0001) i ambulantni dijastolni krvni pritisak je pao za 5 +/- 2 mm Hg (P = 0,0003). Nasuprot tome, simpatikusni efekat i krvni pritisak nisu bili pogođeni 8-nedjeljnom peroralnom primjenom estrogena. Niti transdermalni niti oralni estrogeni nisu imali nikakve efekte na baroreceptorsku senzitivnost.

Zaključak je bio da kod normotenzivnih žena u menopauzi, hronična primjena transdermalnih estrogena smanjuje simpatikusni efekat bez povećanja arterijske baroreceptorske senzitivnosti i uzrokuje malo, ali statistički značajno smanjenje arterijskog krvnog pritiska. Simpatikusna inhibicija je očigledna samo sa hroničnom, ali ne i sa akutnom administracijom estrogena, što ukazuje na genomski mehanizam djelovanja. Budući da su efekti transdermalnih naglaseniji od efekata peroralnih estrogena, put primjene može biti važan faktor u optimalizaciji estrogenih efekata na arterijski krvni pritisak i ukupni kardiovaskularni status (140).

Prethodna studija ukazuje na već navedenu konstataciju o dualitetu estroprogesteronskog djelovanja, obzirom da estrogeni samostalno ne mogu ostvariti puni kardiovaskularni efekat u smislu zdravstvenog poboljšanja.

Drugi hormon u pomenutom estroprogesteronskom dualitetu, progesteron, takođe obavlja važnu funkciju u vaskularnim strukturama. On je inhibitor kalcijumskih kanala u membrani endotelih ćelija (141), i na taj način aktivni učesnik u relaksaciji endotelne strukture. Uz to, ima i natriuretski efekat. Naime, visok nivo progesterona, kakav se u fiziološkim uslovima nalazi u lutealnoj fazi menstrualnog ciklusa, dovodi do natriureze, putem blokiranja aldosteronske akcije na nivou bubrežnih tubula.

Slično estrogenim efektima, progesteron indukuje vaskularnu relaksaciju zavisnu od endotela. U koronarnim arterijama kod pasa koji su prethodno tretirani estradiolom, endotelno-zavisna relaksacija pojačana je progesteronom (142). Ovi nalazi ukazuju da prirodni progesteron ima povoljan ili neutralan, ali ne i štetan uticaj na krvni pritisak

I ostali podaci iz studija na ljudima i na animalnom modelu pokazuju da progesteron ima ili neutralan ili depresorski efekat na nivo krvnog pritiska. Na primjer, smanjenje krvnog pritiska sa napredovanjem trudnoće je u pozitivnoj korelaciji sa povećanjem nivoa progesterona (143).

Takođe slično estradiolu, progesteron inhibiše mitogeni efekat i proliferaciju srčanih fibroblasta (144), ćelija vaskularnih glatkih mišića (145) i glomerularnih mezangijalnih ćelija (146), što doprinosi vaskularnom i glomerularnom remodelovanju, povezano sa hipertenzijom, aterosklerozom i glomerulosklerozom.

Značajan nalaz naše studije bio je da je primjena DRSP-a (2mg) u kombinaciji sa E2 (1mg) bez drugih antihipertenzivnih lijekova, efektivno snižava sistolni i dijastolni 24-časovni krvni pritisak kod žena u ranoj menopauzi. Mada je poznato da DRSP/E2 može pojačati antihipertenzivni efekat enalapрила, odnosno ACE- inhibitora (147,148), naši rezultati ukazuju

da kada se daje kao jedini lijek, pruža visok stepen efikasnosti i bezbjednosti u pogledu snižavanja krvnog pritiska, što je u skladu sa literaturnim podacima (149).

U cilju pojašnjenja sinergizma efekata estroprogesteronske supstitucije, poslužićemo se rezultatima PEPI studije (150). Radi se o trogodišnjoj, multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko slijepoj, placebo-kontrolisanoj studiji. Ispitivanje sa ukupno 875 zdravih žena u menopauzi, starosti od 45 do 64 godine koje nisu imale kontraindikacije za primjenu estroprogesteronske hormonske supstitucije. Učesnice su raspoređene u brojčano jednake sljedeće grupe: 1) placebo; 2) konjugovani ekvini estrogen (CEE), 0,625 mg / 24h; 3) CEE, 0,625 mg / 24h plus ciklični medroksiprogesteron acetat (MPA), 10 mg / 24h za 12 dana / mjesec; 4) CEE, 0,625 mg / 24h plus uzastopni MPA, 2,5 mg / 24h; ili (5) CEE, 0,625 mg / 24h plus ciklični mikronizovani progesteron (MP), 200 mg / 24h za 12 dana / mjesec. Cilj: izabrane su četiri krajnje tačke koje predstavljaju četiri biološka sistema vezana za rizik od kardiovaskularnih bolesti: 1) lipoproteinski holesterol visoke gustine (HDL-holesterol), 2) sistolni krvni pritisak, 3) serumski insulin i 4) fibrinogen. Rezultati ove studije ukazuju da estrogen sam ili u kombinaciji sa progestinom poboljšava lipoproteine i snižava nivo fibrinogena bez detektabilnih efekata na insulin ili krvni pritisak nakon primjene. Estrogen je optimalni režim za povećanje HDL-holesterola, ali visoka stopa hiperplazije endometrijuma ograničava upotrebu na histerektomisane žene. Kod žena sa uterusom, CEE sa cikličnim MP ima najpovoljniji efekat na HDL-holesterol i bez rizika je za hiperplaziju endometrijuma (150).

U našoj studiji, u kojoj je primjenjen estradiol sa drospirenonom, kod žena sa blagom hipertenzijom, vrijednosti krvnog pritiska su značajno snižene, dok je u lipidnom statusu vidljiv pad LDL holesterola i porast HDL holesterola. Ovi podaci ukazuju na činjenicu da estrogen-progestagenska terapija sa DRSP2mg/E2 1mg predstavlja efektanu hormonsku kombinovanu terapiju koja može biti inicirana u ranoj menopauzi kod pacijentkinja sa prvim stadijumom arterijske hipertenzije u cilju prevencije kardiovaskularnog oboljevanja i popravljavanja kvaliteta života.

Progesteronski receptori su prisutni u arterijskom zidu i stoga je logično da su arterijski efekti progestina posredovani progesteronskim receptorima, kao i putem nishodne regulacije estrogenog receptora. Terapija progestinom utiče na arterijsku funkciju, jer može stabilizovati arterije u stanju vazomotorne nestabilnosti, što je karakteristično za klimakterijum, ali može izazvati i vazokonstrikciju estrogenizovanih krvnih sudova. Kardiovaskularni efekti progestina mogu uticati na kardioprotektivni efekat estrogena. Postoji određena zabrinutost da kombinovana terapija estro-progestogenima može poništiti neke od pozitivnih efekata estrogena na kardiovaskularno zdravlje. Ovo je odraz samo nekih dosadašnjih epidemioloških studija. Na osnovu rezultata PEPI studije, estroprogesteronska hormonska supstitucija ima pozitivne efekte na ključne faktore rizika za srčane bolesti i tkivo endometrijuma, što je zaključak naše studije.

Rosano i Fini (151) su pokazali da različiti estrogeno-progestinski tretmani imaju različite efekte na vaskularnu reaktivnost i da je pažljiv odabir progestina koji se dodaje estrogenu od najveće važnosti za očuvanje ili čak poboljšanje pozitivnih vaskularnih efekata estrogena, što je u sglasnosti sa našim rezultatima.

Može se izvesti zaključak da je u ranijim studijama kombinovana estroprogesteronska supstitucija kontroverzna, ali novije studije, kao što je PEPI, afirmišu kombinovani pristup. Treba imati u vidu, da estroprogestine ne treba posmatrati samo u svijetlu direktnog kardiovaskularnog benefita, nego i indirektnog, koji se odnosi na lipidni status i insulinsku

senzitivnost. Osim toga, ne smijemo zaboraviti i progesteronski efekat na endometrijalnu sluznicu i tkivo dojki, što je u svijetlu savremenih onkoloških istraživanja od velikog značaja.

Postoje snažni dokazi, koji upućuju na činjenicu da terapija estrogenima ima kardioprotektivno djelovanje, tim prije ukoliko je primjenjena u periodu klimakterijuma („window of opportunity“) (152).

Sa druge strane, estrogeni i indirektno utiču na vaskularni tonus, putem racionalizacije baroreceptorske funkcije, popravljajući lipidnog statusa i na taj način prevencije ateroskleroze i konsenzivne intimalne fibroze zida krvnog suda.

Mehanizmi indirektnog djelovanja estrogena na zid krvnog suda su brojni, a jedan od važnijih je djelovanje na lipidni metabolizam, čiji poremećaj predstavlja uvod u intimalnu fibrozu i kasniju sklerozu zida krvnog suda.

Estrogeni regulišu ponašanje u ishrani, direktnim djelovanjem preko estrogenih receptora ER alfa, odnosno snižavaju nivo oreksinogenih peptida i samim tim unos hrane. Uz to, povećavaju nivo serumske lipaze, potenciraju lipolitičke efekte adrenalina, štite od hepatske steatoze i popravljaju insulinsku senzitivnost (153).

U studiji autora Simoncig–Netjasov i saradnika (154), dokazana je negativna korelacija indeksa tjelesne mase i obima struka sa koncentracijom HDL-holesterola, i pokazala se značajnom kod gojaznih žena u odnosu na žene kontrolne grupe. Međutim, kod žena iz kontrolne grupe dužina trajanja menopauze bila je u značajnoj negativnoj korelaciji sa vrijednostima HDL-holesterola, dok je dejstvo interakcije indeksa tjelesne mase i dužine menopauze na koncentraciju HDL-holesterola bilo značajno kod svih ispitanica. Ovi podaci su u saglasnosti sa rezultatima nekih studija, po kojima u menopauzi dolazi do opadanja koncentracije HDL-holesterola (155).

U istraživanju Zadegan i saradnika (156) dokazano je da postoji statistički značajna veza između indeksa tjelesne mase i povećane koncentracije triglicerida i niske koncentracije HDL-holesterola sa druge strane kod žena u menopauzi. Mjerenje ukupnog holesterola ne odražava u potpunosti promjene u metabolizmu HDL holesterola u menopauzi. U tom slučaju opada koncentracija antiaterogenijeg HDL 2 -holesterola, dok koncentracija HDL 3-holesterola raste (156). Podaci iz literature sugerišu da je koncentracija triglicerida u značajnoj vezi sa povećanim sadržajem abdominalnog masnog tkiva i insulinskom rezistencijom u periodu menopauze (157). Uočeno je, takođe, da kod žena premenopausalno postoji značajna povezanost indeksa tjelesne mase i odnosa struk/kuk sa lipidnim metabolizmom. U jednoj studiji sa ženama prije menopauze, indeks tjelesne mase i odnos struk/ kuk bili su u pozitivnoj korelaciji sa koncentracijom triglicerida i LDL-holesterola, dok je indeks tjelesne mase bio u negativnoj korelaciji sa nivoom HDL-holesterola (158).

Upadljiva je činjenica da u se u periodu klimakterijuma i prvim godinama menopauze pojavljuju elementi metaboličkog sindroma, tako da možemo sa prilično sigurnosti izjaviti da su klimakterijum i menopauza ekvivalentni metaboličkog sindroma. Uzimajući u obzir opšte prihvaćen fakticitet da je metabolički sindrom uvod u kardiovaskularnu patologiju, neizbježno se nameće logičan zaključak da je menopausalni hipogonadizam zapravo uvod u aterosklerozu, odnosno generalizovano oboljenje vaskulature. Pojava arterijske hipertenzije, u početku oscilatorne, a potom fiksne, samo je jedan (ali vjerovatno presudan) element ovog procesa.

Tabela 28. Komparativne karakteristike metaboličkog sindroma i menopause. Preuzeto iz Vujović S, 2017.

METABOLIČKI SINDROM	MENOPAUAZA
Centralna gojaznost	Centralna gojaznost
Insulinska rezistencija	Insulinska rezistencija
Dislipidemija	Dislipidemija
Hipertenzija	Hipertenzija
Hiperkoaguabilnost	Hiperkoaguabilnost
Proinflamacijsko stanje	Proinflamacijsko stanje

Preuzeto od S.Vujović: Menopauza. Poslediplomska nastava iz uze specijalizacije iz endokrinologije, 2020.

Žene u menopauzi obično primjećuju povećanje tjelesne težine i obima struka, uzrokovanih androidnom redistribucijom masnog tkiva (159), dok su u našoj studiji ispitanice imale indeks tjelesne mase (ITM) u fiziološkom opsegu.

Gojaznost kod žena menopauzi pripisuje se djelovanju dva faktora: genetskom (160) i faktoru okruženja, udruženo sa nepovoljnim životnim navikama, a glavni klinički reprezent ove patološke pojave je povećanje indeksa tjelesne mase (ITM) i obima struka (161,162).

Studija koju je izveo Gambacciani sa saradnicima (163), nedvosmisleno ukazuje da hipoestrogenija vodi do porasta tjelesne težine, što je tipično za menopauzu, dok na terapiji estroprogestagenima nema promjene u tom smislu, što je u saglasnosti sa rezultatima naše studije.

Tabela 29. Hipoestrogenija i tjelesna težina. Preuzeto iz Gambacciani M 2001.

Parametar	Prije	Poslije
Težina (kg)	63.5±2.0	68.7±2.1
Ukupno masno tkivo	23.4±2.1	29.2±2.1
Trup (kg)	10.1±0.4	12.7±0.4
Ruke (kg)	2.4±0.2	2.9±0.2
Noge (kg)	6.5±0.4	7.7±0.4

Preuzeto: Maturitas 2001; 39 (2): 125-132

Na terapiji estro-progestagenima nema promjene u tjelesnoj težini. Žene u menopauzi, sa povišenim indeksom tjelesne mase (ITM), imaju izrazito negativne kliničke nalaze u smislu nepovoljnog uticaja ovog faktora na krvni pritisak, glikemiju i profil lipida, koji je reprezentovan povišenim trigliceridima i sniženim HDL holesterolom (164). Utvrđeno je da kod ove grupe žena, sa povećanjem obima struka, dolazi do značajnog porasta incidence metaboličkog sindroma (165,166), što vremenski utiče na razvoj arterijske hipertenzije. U meta-analizi više od 100 randomizovanih studija obavljenih na ispitanicama kod kojih je primjenjena hormonska supstitucija menopauze, konstatovano je da je kod žena u menopauzi bez dijabetesa, primjenom estrogena, bilo oralnim, bilo transdermalim putem, postignuta redukcija visceralne masti i popravljena insulinska senzitivnost, poboljšan lipidni profil i smanjen krvni pritisak, dok je kod žena sa dijabetesom smanjen stepen insulinske rezistencije i glikemija natašte (167).

Činjenica je da su dislipidemija i poremećaj insulinske senzitivnosti neizostavni parametri u razvoju metaboličkog sindroma. Opšte poznata je premisa da su metabolički sindrom, odnosno konsenkventni dijabetes melitus tip 2, ekvivalenti kardiovaskularnog oboljenja, čiji je trigger arterijska hipertenzija. Dakle, faze u razvoju kardiovaskularne bolesti su veoma postepene.

Podsjetićemo se nekih fizioloških, odnosno patofizioloških mehanizama koji predstavljaju konekciju hipoestrogenije sa metaboličkim sindromom.

Estrogeni su steroidni hormoni koji su u više navrata razmatrani kao terapijska opcija u terapiji gojaznost i dijabetesa tipa 2 (168). Poznato je da navedeni hormoni modulišu energetske potrošnju i ponašanje u ishrani, i to putem leptinskih efekata u hipotalamusu (169).

Sa druge strane, jedna od najefikasnijih terapijskih opcija savremene dijabetologije, koje se odnose na liječenje dijabetesa tipa 2, uključuje aktivaciju receptora za inkretinske hormone, konkretno glucagon like peptid (peptid nalik glukagonu), GLP-1. Metabolički profil GLP-1 uključuje inkretinske efekte i djelovanje na centar za sitost, što je koordinisano istovremenim djelovanjem na više ciljeva, uključujući endokrini pankreas i centre za kontrolu metabolizma u centralnom nervnom sistemu (CNS) (170).

Kao jedan od dokaza, koji ukazuju na povoljne estrogene efekte u prevenciji metaboličkog sindroma, navešćemo internacionalnu studiju grupe autora, čiji su rezultati objavljeni 2012.godine.

Studija ukazuje da globalno, selektivna aktivacija estrogenskih receptora u GLP-1-ciljanim tkivima potencira naglašenu efikasnost, u smislu popravljavanja metaboličkih benefita GLP-1 agonizma. Ovaj primjer usmjeravanja estrogenih efekata na metabolički sindrom predstavlja otkriće nove klase terapeutika, koja omogućava sinergistički ko-agonizam putem selektivne isporuke malih molekula na bazi peptide (171).

Imajući u vidu temu našeg istraživanja, osvrnućemo se na činjenicu da nije došlo do značajnije promjene u antropometrijskim karakteristikama. Opštepoznata je činjenica da porast tjelesne težine utiče na razvoj hipertenzije. Ova činjenica se objašnjava redistribucijom vaskularnih struktura u masnom tkivu, što predstavlja opterećenje za kardiovaskularni sistem. U periodu perimenopauzalne tranzicije, odvija se proces pada nivoa, odnosno kvantiteta, ali i kvaliteta estrogenih hormona, pojave anovulatornih ciklusa, sa konsektivnim padom nivoa gestagena, što sve zajedno utiče na redistribuciju masnog tkiva.

Shodno zakonitostima u endokrinologiji, u takvim okolnostima dolazi do pojave ushodne regulacije estrogenskih i progesteronskih receptora, koji ostaju bez svog biološkog supstrata. Period perimenopauzalne tranzicije traje različito dugo, i predstavlja individualnu karakteristiku, koja je veoma varijabilna. U svakom slučaju, ima višegodišnje trajanje.

Primjena estroprogesteronske supstitucije, shodno već navedenoj endokrinološkoj zakonomjernosti, uslovljava nishodnu regulaciju estrogenskih i progesteronskih receptora. Kao što je poznato, receptori (što se posebno odnosi na steroidne receptore), su proteinske strukture, sa velikim brojem modifikacija, i njihova sinteza zahtjeva vremenski period, barem toliko dugo, koliko traje i njihova degradacija. Period od godinu dana je previše kratak, da bismo mogli procijeniti realni efekat ove terapije na tjelesnu težinu. U svakom slučaju, primjetno je da nije došlo do njenog porasta, koji je inače veoma impresivan u prvim godinama perimenopauze.

Brojni podaci iz literature podržavaju činjenicu da estroprogesteronska supstitucija onemogućava porast u tjelesnoj težini, tipično za neliječenu menopauzu (172, 173). Uz to, navešćemo i jednu RCT studiju (randomizovana placebo kontrolisana studija), sprovedenu u Francuskoj, uz primjenu terapije estradiol plus normogestrol acetat, koja takođe podržava navedene dokaze o neutralnom efektu estroprogesteronske supstitucije na tjelesnu težinu (174).

Novija studija iz 2018.godine, Giannini-a i grupe saradnika, sugerise da hormonska terapija menopauze može djelimično spriječiti antropometrijske i pridružene metaboličke promjene, karakteristične za menopauzu, uz neophodne sugestije o važnosti poboljšanja stila života, promjene prehrambenih navika i sprovođenja režima fizičke aktivnosti (175).

Ovdje ćemo navesti da je naša studija takođe pokazala da estroprogesteronska supstitucija nije imala značajniji uticaj na antropometrijske karakteristike ispitanica, ali je upadljivo da je u prvih 6 mjeseci supstitucione primjene parenteralnim putem, došlo do porasta tjelesne težine i indeksa tjelesne mase. Međutim, ova tendencija se nije nastavila do 12-og mjeseca. Ovaj podatak mogao bi se objasniti činjenicom da parenteralni put primjene prirodno zaobilazi gastrointestinalni trakt, te samim tim izostaje djelovanje estrogenog molekula na inkretinski mehanizam. Osim toga, biohemizam je sporiji i vremenski period nedovoljan da hormonska supstituciona terapija koriguje ranije nastale metaboličke poremećaje. Uzevši u obzir i vremensku ograničenost studije, teško je prognozirati daljnje tendencije u pogledu navedenog parametra posmatranja. Prema podacima iz literature DRSP/E2 u komparaciji sa drugim vidovima hormonske supstitucije, ima povoljniji učinak na tjelesnu težinu (176). Nadalje, neki rezultati ukazuju na činjenicu da terapija DRSP/E2 ne utiče na tjelesnu težinu u periodu nakon njegove inicijacije u terapijski režim (177).

Sa druge strane, efekat estroprogesteronske supstitucije na pad nivoa FSH i LH bio je intenzivan u prvih 6 mjeseci primjene, da bi se potom usporio do 12-og mjeseca. Na animalnom modelu je dokazano da je negativni efekat povratne sprege na FSH i LH sekreciju naglašen na nivou ventralnog hipotalamusa i prednjeg režnja hipofize, zajedno, ali su kod ljudi tačni lokusi estrogensker povratne sprege na pomenutim regijama manje poznati. U svakom slučaju, akcija se odigrava putem receptorskog sinergizma, te je moguće da inicijalni period primjene dovodi do ubrzanog receptorskog zasićenja, koje se u narednom periodu, shodno nishodnoj receptorskoj regulaciji, postepeno usporava. Evidentno je da je primjena estroprogesteronske supstitucije značajnije smanjila vrijednosti FSH nego vrijednosti LH. Objasnjeno ovog mehanizma bi moglo biti u pulzatilnosti LH sekrecije, koja kao takva otežano podliježe egzogenom mehanizmu supresije.

U pogledu puteva primjene supstitucione terapije, statistički značajna razlika je pronađena u vrijednostima hormona FSH nakon 6 mjeseci primanja terapije između ispitanica na transdermalnoj i ispitanica na paranteralnoj terapiji, u smislu superiornosti primjene parenteralne u odnosu na transdermalnu terapiju. Statistički značajna razlika utvrđena je i u vrijednostima FSH nakon 12 mjeseci primjene terapije između ispitanica na oralnoj terapiji i ispitanica na transdermalnoj terapiji, gdje se pokazuje prednost oralne terapije u odnosu na transdermalnu primjenu.

Očekivano je da transdermalni način primjene, mada komforniji i tolerantniji u smislu gastrointestinalnih nuspojava, ipak ima drugačija farmakodinamska i farmakokinetička svojstva, sporije postizanje maksimalnog koncentracionog gradijenta i samim tim sporiji odgovor u feed back mehanizmu

Ovakvo tumačenje kinetike moglo bi se do određene mjere odnositi i na kretanje LH. U tom pogledu, statistički značajna razlika utvrđena je u njegovim vrijednostima nakon 6 mjeseci primanja terapije, u smislu prednosti parenteralne u odnosu na transdermalnu primjenu, što bi mogli objasniti prethodno opisanim biomehanizmom, ali se nakon 12 mjeseci supstitucije, gubi svaka statistička značajnost vezano za način administracije lijeka. Poznato je da ovarijumska funkcija počiva na hipotalamo-hipofizno-ovarijalnoj osovini, koja je utemeljena na pulzatilnosti sekrecije. Imajući u vidu ovulatorni mehanizam u reproduktivnoj fazi života žene, izvodi se zaključak da je LH hormon u većoj mjeri podložan pulzatilnom biohemizmu. Svakako da parenteralna u odnosu na transdermalnu terapiju brže postigne koncentracioni maksimum, i ostvaruje supresiju hipofizne produkcije, ali tokom više mjeseci estroprogesteronske supstitucije, gubi se pulzatilnost nativne sekrecije, koja je uslovljena nadređenim, još uvijek nedovoljno poznatim hipotalamičkim i kortikalnim centrima, koji se sa starenjem gube i nisu toliko zavisni od same supstitucione primjene. Ovakvi biološki mehanizmi biće predmet ispitivanja u medicini skorije budućnosti i nadati se da će biti savršenstvo futurističke steroidne supstitucije.

Nivo testosterona se nije značajnije promijenio. Kinetika u periodu od 6 i 12 mjeseci nije pokazala nikakvu statističku značajnost u pogledu puteva primjene supstitucione terapije. Globalno, pad je statistički nesignifikantan, ali je primjetan, što bi se moglo objasniti prepoznatljivom činjenicom da se mijenja odnos estradiol/testosteron, odnosno da primjena estrogena smanjuje nivo testosterona, prevashodno putem inhibicije LH sekrecije, koja je osnovni stimulus za endogenu sintezu testosterona.

U skladu sa ovim, mogli bismo objasniti pad nivoa DHEAS. Naime, humana biologija poznaje homeostazne mehanizme, a jedan od njih mogao bi biti i ukupni steroidni kvantum, potreban ne samo za funkcionisanje polne sfere, nego i metaboličkih procesa. Opadanje nivoa testosterona, uslovljeno padom LH sekrecije, što je posljedica estrogene supstitucije, kompenzatorno dovodi do ubrzane konverzije primitivnijeg steroida (DHEAS) u potentnije androgene, da bi se pomenuti steroidni kvantum sačuvao i obavljao svoje biološke uloge. Ovome u prilog ide i činjenica da ne postoji statistički značajna razlika u pogledu načina primjene lijeka, što podržava ideju o endogenoj biosintezi ovog hormona, alternativnim putevima, koji samo indirektno, kao što smo gore naveli, zavise od estroprogesteronske supstitucije.

Naša studija je pokazala da se vrijednosti prolaktina nisu značajno mjenjale tokom primjene estroprogesteronske supstitucije, što znači da nije nađena statistički značajna razlika niti tokom perioda praćenja, niti u pogledu različitih terapijskih modaliteta supstitucije. Naime, hipofiza proizvodi prolaktin i njegova se sekrecija nalazi pod kontrolom

hipotalamusnog inhibišućeg faktora (PIF-prolaktin inhibišući faktor), koji je supresor lučenja prolaktina. Prolaktin ima brojne biološke uloge u humanim tkivima, u pogledu reproduktivnih i metaboličkih efekata, ali i centralnih, u smislu djelovanja na neurofiziološke mehanizme. Aktuelna saznanja ukazuju na oko 300 funkcija u organizmima različitih živih vrsta (178). Međutim, i do danas je nedovoljno poznat značaj prolaktina u humanoj biologiji.

Tireotropni stimulativni hormone (TSH) predstavlja hormon prednjeg režnja hipofize. Predstavlja kompozit dva lanca, alfa i beta. TSH ima pulzatilnu sekreciju i cirkadijarni ritam, i njegova sekrecija je pod uticajem drugih hormona: tireotropni releasing homon (TRH), tiroksin i tri jod tironin, estradiol, somatostatin, dopamin i glikokortikoidi. Vrijednosti TSH su bile u fiziološkom opsegu, nije se odigrala statistički značajna promjena tokom cijelog perioda praćenja, bez obzira na vrijeme trajanja i put primjene estroprogesteronske supstitucije.

Globulin koji veže gonadne hormone (sex-humani binding globulin ili SHBG) predstavlja glikoprotein koji se vezuje za androgene i estrogene. Ostali steroidni hormoni, kao progesteron, kortizol i ostali kortikosteroidi, vezuju se za transkortin.

SHBG se uglavnom proizvodi u jetri i sekretuje u krvotok. Ostale lokacije sinteze SHBG-a, predstavljaju mozak, uterus, testise i placenta (179).

Testosteron i estradiol koji cirkulišu u vaskularnom sistemu, slabim vezama su konektovani za albumine u serumu (oko 54%), i u nešto manjoj mjeri stabilnije vezani za SHBG (oko 44%). Veoma mali dio, između 1 i 2% je nevezan, ili "slobodan", te tako biološki aktivan može ući u ćeliju i dovesti do aktivacije intracelularnog receptora. Prema tome, može se reći da na bioraspodjelivost gonadnih steroida utiče nivo SHBG. Dehidroepiandrosteron (DHEA) se slabo vezuje za SHBG, ali dehidroepiandrosteron sulfat nije uopšte vezan na SHBG (180), dok je manje od 1% progesterona vezano za SHBG (181).

Nivo SHBG-a prosječno je oko dva puta višiji kod ženskog u odnosu na muški pol. Kod žena, SHBG predstavlja faktor koji limitira ekspoziciju tkiva androgenim i estrogenim steroidima. Snižen nivo SHBG kod žena povezan je sa hiperandrogenizmom i karcinomom endometrijuma, upravo zbog navedene činjenice neograničene ekspozicije tkiva androgenom i estrogenom djelovanju (182).

Veoma je važna činjenica da je još ranije nivo SHBG prepoznat kao nezavisni faktor rizika za kardiovaskularna oboljenja, i to nezavisno od nivoa HDL holesterola, triglicerida i Apo-B (183). Studija Kim-a i Halter-a iz 2014. godine ukazuje nedvosmisleno na povezanost sniženog nivoa SHBG sa povećanim kardiovaskularnim rizikom u sklopu metaboličkog sindroma (184). Iz navedenog izlaganja može se zaključiti da bioraspodjelivost seksualnih steroida zavisi od nivoa SHBG, dok koncentracije SHBG u cirkulaciji rastu sa porastom koncentracije estrogena i tiroksina. Sa druge strane, nivo SHBG u cirkulaciji opada sa porastom nivoa testosterona, DHEAS, insulina, IGF 1 i prolaktina (185).

U skladu sa navedenim studijama, i naše iskustvo podržava navedene činjenice, odnosno ukazuje na kontinuirani, i važno je istaći, veoma uravnotežen porast nivoa SHBG tokom primjene supstitucione terapije. Objašnjenje ovog fakticiteta moglo bi biti dvojako, u smislu aktivacije estrogenih receptora tokom administracije estrogenskog supstrata, i konsektivno tome indukcije mikrosomalnog sistema jetre, odgovornog za proteinsku sintezu globalno, pa samim tim i za sintezu binding globulina. Pridruzićemo tome statistički

značajnu razliku u smislu superiornosti oralnog i parenteralnog puta primjene lijeka u odnosu na transdermalni, analogno kinetici FSH. Već je navedeno da direktna aplikacija lijeka u subkutanom i gastrointestinalnom mikrovaskularnom sistemu akcelerantno dostiže koncentracijski maksimum i putem negativne povratne sprege djeluje na gonadotropine, posebno FSH. Opadanje nivoa FSH u cirkulaciji dovodi do ushodne regulacije estrogenskih receptora, čija aktivacija podiže nivo SHBG.

Od posebnog je značaja tumačenje kretanja nivoa estradiola i progesterona tokom primjene supstitucione terapije, uzimajući u obzir da su ova dva hormona ključni elementi ovog vida terapije. Vrijednosti estradiola su bile u fazi kontinuiranog porasta, prateći serumski nivo FSH-naime, estradiol je imao liniju značajnog, brzog porasta u prvih 6 mjeseci primjene, i navedena tendencija se u sljedećih 6 mjeseci usporila. Ovo bi se moglo objasniti istim mehanizmom kojim se objašnjava pad nivoa FSH, u istom ritmu kao i porast nivoa estradiola-incipijalno, akcelerirano zasićenje estrogenskih receptora, što je rezultovalo obrnutim smjerom negativnog feedback mehanizma u željenom pravcu. Vrijednosti estradiola su kontinuirano rasle i u našoj studiji nije utvrđena statistički značajna razlika bez obzira na put primjene supstitucione terapije. Farmakokinetička svojstva ovog tipa supstitucije su takva, da u svakom slučaju nakon 4 do 6 nedjelja primjene dostiže koncentracijski maksimum i u narednim mjesecima održava terapijski ekvilibrijum, nevezano za inicijalni način aplikacije.

Drugi sastojak estroprogesteronske supstitucione terapije-progesteron-primarno se luči u žutom tijelu, i odgovoran je prvenstveno za fiziološko održavanje graviditeta. Osim toga, djeluje na glandularni epitel dojke, ali i na lipidni metabolizam. Progesteron, putem svojih receptora ima u određenoj mjeri mineralokortikoidno i glikokortikoidno djelovanje.

U sklopu estroprogesteronske supstitucije, progestageni imaju ulogu da stabilizuju endometrijum i onemogućavaju estro- indukovano hiperplaziju endometrijalne sluznice.

Noviji stavovi u endokrinologiji sugeriraju da je svim ženama nakon reproduktivne faze života, bez obzira na činjenicu da li su histerektomisane ili ne, neophodno dodati progesteron. Opravdanje za ovakvo stanovište je činjenica da su u endotelnoj strukturi difuzno prisutni receptori za progesteron kao i receptori za estrogene. Analogno činjenici da su ova dva hormona nerazdvojni članovi uterusnog ciklusa, može se reći da balansiraju međusobno vaskularne i metaboličke efekte u svim tkivima i organima, pa i u kardiovaskularnom sistemu, što je predmet naše studije.

U našem istraživanju, vrijednosti progesterona su imale opadajuću tendenciju. Slično kao i u slučaju DHEAS, tendencija pada je bila uravnotežena, tokom 6 i 12 mjeseci primjene estroprogesteronske supstitucije, za razliku od nivoa estradiola, koji je imao akcelerantan porast u prvih 6 mjeseci primjene terapije, a potom usporen, do dvanaestog mjeseca.

Moguće objašnjenje pada nivoa progesterona moglo bi biti, pojednostavljeno rečeno, da je egzogeni progestagen suprimovao endogenu produkciju progesterona.

Sličnost u kinetici pada nivoa DHEAS i progesterona moglo bi biti objašnjeno činjenicom o njihovom zajedničkom prekursoru u biosintezi-pregnenolon-čijom supresijom je ishodovao pad oba hormona.

Pregnenolon, inače, kao supstrat u svojoj biosintezi, koristi holesterol, i ta činjenica bi nam bila povod za nastavak tumačenja rezultata studije u pogledu promjena lipidnog statusa.

Klimakterijum i menopauzu karakteriše opadanje koncentracije estradiola, dok u lipidnom statusu rastu koncentracije ukupnog holesterola, lipoproteina niske gustoće (low-density lipoproteins, LDL), triglicerida, apolipoproteina B (Apo-B) i lipoproteina(a) (Lp(a)), dok opadaju koncentracije lipoproteina visoke gustoće (high-density lipoproteins, HDL), u poređenju sa vrijednostima kod žena u reproduktivnom periodu života (186,187). Već duži period je opšteprihvaćena činjenica da promjena lipidnog statusa povećava rizik kardiovaskularnog oboljevanja u globalnoj populaciji, što je dokazano većim brojem naučnih studija (188,189,190).

Nakon završetka reproduktivnog perioda života žene, u strukturi lipida, preovladavaju LDL čestice, sklone oksidativnim procesima, i na taj način povećavaju rizik ateroskleroze i konsektivnog generalizovanog vaskularnog oboljevanja (191,192).

Promjena lipidne strukture praćena je padom koncentracije estradiola, koji sa prosječnih 40-400 pg/ml u reproduktivnoj fazi života žene, opada na serumske koncentracije 5-20 pg/ml u menopauzi.

U skladu sa ovim činjenicama, objavljen je veliki broj naučnih studija, koji je nedvosmisleno dokazao da primjena hormonske terapije u menopauzi smanjuje rizik od oboljenja koronarnih krvnih sudova kod zdravih žena u tom period života (193,194).

U našoj studiji, upadljivo je da je tokom primanja estroprogesteronske supstitucije kod ispitanica došlo do statistički značajnog smanjivanja vrijednosti ukupnog holesterola, LDL -holesterola, LP(a), kao i vrijednosti Apo-b. Vrijednosti HDL-holesterola, kao i vrijednosti Apo-a tokom primanja terapije su statistički značajno rasle. Sa druge strane, vrijednosti triglicerida su ostale bez statistički značajne promjene.

Poznato je da supstitucija estrogenima dovodi do snižavanja nivoa LDL holesterola i LP(a), pri čemu raste nivo triglicerida i HDL- holesterola, ali ovo zavisi od načina administracije supstitucione terapije. Činjenica je da su trigliceridi indikator insulinske rezistencije, koja je u suštini proces, čija je patofiziologija etiopatogenetski dugotrajna. Sa druge strane, noviji stavovi sugerišu da u poremećaju insulinske senzitivnosti važnu ulogu igraju inkretinski hormoni, kao što smo već naveli u diskusiji. Direktni kontakt estrogenskog molekula sa inkretinima u gastrointestinalnom traktu, neophodan je da bi došlo do GLP agonizacije, insulinske ekscitacije i na taj način, kvantitativnim mehanizmom nastale hiperinsulinemije, do deblokade insulinskog receptora, te samim tim i popravljanja insulinske senzitivnosti. Konsektivno tome, dolazi do pada glukagonemije i supresije glikoneogeneze, te pada nivoa triglicerida. Međutim, potreban je duži period praćenja da bismo mogli realno sagledati rezultate supstitucione terapije u pogledu ovog segmenta lipidnog statusa.

U studiji koju su izveli Anagnostis i saradnici (195) dokazana je superiornost oralne u odnosu na transdermalnu primjenu estrogene supstitucije, u smislu snižavanja koncentracije LP(a).

Budući da je naša studija pokazala da DRSP/E2 značajno snižava vrijednosti LDL holesterola, te povećava HDL holesterol nakon 6 i 12 mjeseci terapije, ovi rezultati sugerišu

da DRSP/E2 može smanjiti kardiovaskularni rizik i stopu mortaliteta promjenom lipidnog profila. Svi parametri statusa lipida predstavljaju biomarker aterosklerotskog procesa, posebno LDL, koji je posljedica menopause, odnosno smanjenja nivoa stradiola. Nekoliko studija pokazalo je neke korisne efekte DRSP/E2 na metabolizam lipida. Naši rezultati slažu se sa nalazima drugih autora koji ukazuju na značajno smanjenje LDL-a, ali ne i kada je u pitanju povećanje nivoa HDL-C u ovom istraživanju. Takođe smo ukazali da je liječenje DRSP/E2 rezultovala značajnim smanjenjem Apo-B i povećanjem nivoa Apo-A nakon 6 i 12 mjeseci terapije (196, 197, 198).

U studiji koju su izveli Omodei i saradnici, konstatovano je da je nakon 6 mjeseci primjene supstitucione terapije, sa estradiol valeratom u dozi od 2 mg, 1-21 dan ciklusa i ciproteron acetatom u dozi od 1 mg, 12-21 dan ciklusa, sa pauzom od 7 dana, došlo do pada holesterola, LDL-holesterola i Apo-b, sa blagim porastom nivoa triglicerida, ali je ukupni efekat supstitucione terapije bio kardioprotektivan (199).

Sintetički progestini, posebno oni koji imaju naglašeno androgenizujuće djelovanje (kao što je norethindron i levonorgestrel), mogu da imaju potentne metaboličke efekte, posebno u pogledu smanjenja nivoa triglicerida, mada ovaj biološki mehanizam nije sasvim jasan (200).

U našoj studiji je dokazano da tek nakon 12 mjeseci primjene estroprogesteronske supstitucije, transdermalni put aplikacije pokazuje statistički značajnu prednost u odnosu na oralni put, u pogledu pada nivoa triglicerida.

Ovu činjenicu nije jednostavno obrazložiti,uzimajući u obzir činjenicu o inkretinskom konceptu insulinske rezistencije,ali je moguće objašnjenje da transdermalni terapijski pristup omogućava sporiji, ali stabilniji terapijski koncentracioni ekvilibrijum, koji, osim toga, zaobilazi hepatički mikrozomalni sistem, i na taj način mu omogućava dovoljan vremenski period da sintetiše fosfatidil-inozitol, komponentu glikoznih transportera, koji potpomažu utilizaciju glikoze u hepatocitima i kompenzatorno snižavaju nivo triglicerida.

Naši rezultati su, dakle, pokazali da različiti načini primjene supstitucione terapije, kao i dužina trajanja njene administracije,imaju i različite efekte na lipidni metabolizam.

Ipak, potrebno je naglasiti činjenicu da je u svim načinima primjene supstitucione terapije vidljiv statistički značajan pad nivoa Apo-b .

Prethodnom diskusijom je obrazloženo indirektno djelovanje estroprogesteronske supstitucije na vaskularni sistem, odnosno njeno djelovanje na vaskularne strukture putem metaboličkih, dislipidemijskih promjena koje infiltrišu zid krvnog suda i tako modifikuju njegovu fiziološku funkcionalnost.

U našoj studiji nađeno je statistički značajno smanjenje sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska tokom dana zahvaljujući primjeni hormonske supstitucione terapije menopause,ali se ta statistička značajnost nije ponovila u noćnim časovima. Potrebno je napomenuti da se ova činjenica odnosi na sva tri vida primjene supstitucione terapije.

Nekoliko studija je pokazalo da su noćna hipertenzija i smanjena razlika između dnevne i noćne tenzije važni prognostički markeri kardiovaskularnog rizika (201,202,203).

Kod bolesnika sa povišenim krvnim pritiskom niskog i srednjeg stepena rizika, ispitivanje granice optimalnog krvnog pritiska konstatovalo je maksimalnu kardiovaskularnu korist kada je krvni pritisak smanjen na vrijednost 139/83 mmHg (204). Podaci kliničkih studija koje se bave populacionim ispitivanjem sugerišu da dostignute niže vrijednosti krvnog pritiska, snižavaju stopu kardiovaskularnih događaja (205). U populacionoj grupi starosti preko 55 godina veći je značaj sistolnog krvnog pritiska (206), pa je primarni cilj antihipertenzivne terapije sniziti sistolni krvni pritisak na 140 mmHg ili poželjno i manje.

U studiji koju su izveli Musameh i saradnici (207) ispitivana je razlika u krvnom pritisku zavisnom od ritma dan-noć (nezavisni faktor kardiovaskularnog rizika), mada postoje ograničene informacije o determinantama varijacije krvnog pritiska tokom 24 časa. Istraživani su faktori koji utiču na dnevne i noćne razlike u sistolnom i dijastolnom krvnom pritisku i analizom značajne populacije identifikovani su specifični klinički, životni i biohemijski faktori koji doprinose inter i intraindividualnim varijacijama, tokom dana, odnosno noći, kao i varijacije između dnevnih i noćnih ritmova. Zaključak je bio da u prvom slučaju, koji se odnosi na dnevne i noćne varijacije, uticaj imaju egzogeni faktori okruženja i genetski potencijal. U drugom slučaju, koji se odnosi na varijacije između dana i noći, nije bilo genetskog uticaja.

Evidentno je da postoje 24-časovne varijacije u ritmu sna, i te varijacije su posebno naglašene u smislu dnevno-noćnih ritmova.

Krvni pritisak se smanjuje za vrijeme spavanja, dok redukcija u snižavanju krvnog pritiska tokom spavanja povećava kardiovaskularni rizik. Skraćeno trajanje spavanja povezano je sa hipertenzijom, posebno u srednjoj životnoj dobi. Nesanica je takođe povezana s povećanim rizikom od hipertenzije (208).

Problemi koji nastupaju sa periodom klimakterijuma i menopauze, u svakom slučaju se odnose i na kvalitet sna i spavanja. U svakom slučaju, seksualni steroidi imaju značajan uticaj na fiziologiju sna. Estradiol i progesteron imaju suprotne efekte na organizam i moraju biti uravnoteženi za optimalno funkcionisanje, što se odnosi i na ovu problematiku.

Efekat estrogena na san je složeniji od progesteronskog efekta. Na eksperimentalnom animalnom modelu je utvrđeno da estrogene skraćuju REM fazu spavanja, ali kod ljudi povećavaju REM cikluse. Estrogeni su involvirani u metabolizam norepinefrina, serotonina i acetilholina (209). Dokazano je da estrogene skraćuju latenciju sna, smanjuju broj buđenja tokom spavanja, ukupno vrijeme spavanja i smanjuju broj cikličnih spontanih buđenja (210).

Uobičajeno je da su u menopauzalnoj endokrinologiji estrogene primarno u fokusu pažnje, ali ne smijemo zanemariti činjenicu da i progesteron ima izražene i kompleksne efekte na ritam sna spavanja. Progesteron stimuliše produkciju receptora gama-aminobuterne kiseline (GABA) (211). Kao GABA agonist, progesteron je anksiolitik, mada je precizniji mehanizam nedovoljno objašnjen, obzirom da nije pokazao efekat u liječenju zavisnosti od benzodiazepin (212).

Osvrnućemo se na hormon koji je u endokrinologiji prepoznat kao ključni po pitanju endokrinologije sna. Melatonin, glavni hormon koji u toku noći luči pinealna žlijezda, igra važnu ulogu u regulaciji reproduktivne fiziologije i utiče na seksualno sazrijevanje na animalnom modelu. Kod ljudi su ti odnosi manje jasni. Dokazi koji podržavaju odnos melatonin-reproduktivni hormoni, potkrijepljeni su nalazom patološke sekrecije melatonina kod poremećaja reproduktivnog sistema. Dokaz o prisustvu melatoninskih receptora u mozgu i reproduktivnim organima, zajedno sa lokalizacijom receptora za seksualne steroide u pinealnoj žlijezdi, dodatno učvršćuju ovu povezanost (213).

Dokaz o funkcionalnoj interakciji između melatonina i seksualnih steroida iznijeli su Cagnacci i grupa autora, u studiji koja je ukazala na rezistenciju progesterona u odnosu na hipotermičke efekte melatonina tokom lutealne faze menstrualnog ciklusa (214).

Navedene činjenice ukazuju na složenu interakciju ketosteroida i melatonina, koja ishodi fiziološkom ritmu sna i spavanja. Poremećaji u bilo kojem segmentu ovog endokrinog sistema ishode poremećaju ritma sna. Međutim, ketosteroidi i melatonin nisu jedini odgovorni u ovom mehanizmu.

Neuronska mreža funkcioniše preko sistema neurotransmitera, kao što je GABA, acetil holin ili kateholamini, koji biološki djeluju putem svojih specifičnih ili manje specifičnih receptora.

Pod uslovom da klimakterijum, i posebno menopauzu, shvatimo kao proces sistemske dezintegracije endokrinog sistema, razumjećemo da se taj biološki pad odnosi ne samo na opadanje proste hormonske produkcije, već i na degradaciju hormonskih i neurotransmiterskih receptora, koji su proteinske strukture i čije funkcionisanje zavisi od kvantuma odgovarajućeg supstrata.

Estroprogestronska supstitucija je najvažnija karika u obnovi tog hormonskog kvantuma, ali je svakako potreban duži vremenski period da bi eventualno došlo do restitucije receptorskog i neurotransmiterskog sistema.

Moguće je da je vremenska distanca od 6, odnosno 12 mjeseci nedovoljan period praćenja u kome bi se ti procesi finalizovali.

U pogledu efekta na srčanu frekvencu, u našoj studiji utvrđen je statistički značajan uticaj vremena na vrijednosti pulsa tokom dana kod ispitanica na oralnoj terapiji gdje se bilježi značajan pad vrijednosti pulsa tokom dana, nakon 6 i 12 mjeseci od uvođenja terapije, kao i na vrijednosti pulsa tokom noći, u istim vremenskim intervalima.

Da se podsjetimo-srčana frekvencija predstavlja brzinu smjene srčanih ciklusa, mjereno brojem kontrakcija srca u minutu. Frekvencija srca varira zavisno od fizičkih potreba, uključujući i potrebu apsorpcije kiseonika i eliminacije ugljendioksida. Obično je jednak ili približan pulsu, mjenom u bilo kojoj perifernoj tački. Faktori koji mogu izazvati promjene u srčanoj frekvenciji, odnosno pulsu, odnose se na fizičko opterećenje, san i spavanje, anksioznost, stres, bolesti, kao i medikamente (215,216).

Pod fiziološkim uslovima, dok je srčani ritam vođen iz sinoatrijalnog čvora, broj otkucaja srca regulisan je simpatikusnom i parasimpatikusnom inervacijom.

Nervus accelerans obezbjeđuje simpatikusnu stimulaciju oslobađanjem norepinefrina na ćelije sinoatrijalnog čvora (SA čvora), a nervus vagus daje parasimpatikusnu stimulaciju oslobađanjem acetil holina. Dakle, stimulacija nervus acceleransa povećava broj otkucaja srca, a stimulacija vagusa ga smanjuje (217).

Navešćemo jednu češku studiju, objavljenu 2013. godine, koja na impresivan način odslikava varijabilnost srčane akcije, u perimenopauzalnom periodu života žene. Rezultati ove studije sugerišu da naglašenija vagusna modulacija srčane akcije, koja je tipična za mlađe žene, postaje u klimakterijumu i menopauzi slična onoj kod muškaraca. Dokazan je i pozitivan efekat parametara varijabilnosti srčane akcije prema kardiovaskularnom benefitu kod žena u klimakterijumu i menopauzi, liječenih hormonskom supstitucionom terapijom (218).

Kao potvrdu ovih rezultata navešćemo i jednu švajcarsku studiju grupe autora, objavljenu tri godine kasnije, 2016. godine, u kojoj je ispitivana povezanost između varijabilnosti srčane akcije u reproduktivnoj fazi života žene i nakon primjene hormonske supstitucione terapije u menopauzi. Pregled literature izvršen je korištenjem Medline baze podataka, i izdvojeno je 45 studija. Kvalitativne komparacije većine studija pokazale su smanjenje vagusne predominacije na srcu, od folikularne faze do faze lutealnog ciklusa, mada su neke studije sugerisale da nema promjene. Sva istraživanja su se usaglasila u smislu simpatikusne predominacije u menopauzi. Različiti pristupi u hormonskoj terapiji menopauze ukazuju na njen pozitivan uticaj na varijabilnost srčane akcije u većini studija (219).

Nesanica se smatra poremećajem, koji je posljedica više psihofizioloških mehanizama, uključujući autonomni nervni sistem, koji su prenaplašeno aktivisani, što potencijalno doprinosi povećanom riziku od kardiovaskularnih oboljenja. Ova studija je imala intenciju da utvrdi da li se nesanica koja se razvija u kontekstu prelaska u menopauzu (menopauzalna tranziciona nesanica), može okarakterisati kao autonomna disfunkcija. Uzeta je u obzir modulacija autonomnog nervnog sistema hormonalnim promjenama menstrualnog ciklusa, faktorom koji se prije nije razmatrao u studijama nesaničice. Dvadeset i jedna žena sa nesanicom, prosječne starosti ($49,0 \pm 3$ god) i 25 žena iz kontrolne grupe, prosječne starosti ($48,8 \pm 2,6$ god), takođe u period perimenopauzalne tranzicije, imale su tokom noći odrađene polisomnografske snimke, uključujući i elektrokardiografske, tokom folikularne i lutealne faze menstrualnog ciklusa. Izračunate su mjere varijabilnosti srčane akcije tokom noći. Srčana frekvencija bila je značajno viša kod žena koje su patile od nesaničice u komparaciji sa kontrolnom grupom. Nesanicu u menopauzalnoj tranziciji karakteriše noćna autonomna hiperaktivnost, što bi mogao biti njen etiološki faktor, kao i potencijalni faktor kardiovaskularnog rizika (220).

Objašnjenje mehanizma kojim hormonska supstituciona terapija menopauze utiče na srčanu frekvenciju nije jedostavno. Najvjerojatnije je multietološkog karaktera, putem djelovanja na autonomne mehanizme, na sam kvalitet sna i spavanja, kao i direktno na srčanu ekscitabilnost.

Moglo bi biti uslovljeno i indirektnim mehanizmom, putem, kao što je već navedeno, popravljanja parametara lipidnog statusa, što predstavlja benefit za same miocite. Poznato je

da su ishemijske promjene u koronarnim krvnim sudovima uslovljene metaboličkim promjenama lipidnog profila, i da relativno rano dovode do smanjenja globalne snage srčane kontraktilnosti (221). Ubrzanje srčanog ritma predstavlja kompenzatorni mehanizam, kojim srce nadvladava insuficijentnu kontraktilnost. Djelovanje estroprogesteronske supstitucije na više tačaka, moglo bi biti reparacioni faktor, u smislu kardiovaskularnog benefita.

U prilog prethodnoj konstataciji, nedavna studija (2018.god.), autora Sanghvi-a i grupe saradnika, dolazi do zaključka da primjena estroprogesteronske supstitucije, ne samo da nije bila povezana sa bilo kakvim negativnim ishodima, nego su zapažene promjene u srčanoj strukturi (u lijevoj komori i lijevoj pretkomori), koje su u vezi sa povoljnim kardiovaskularnim ishodima. Ovi nalazi sugerišu novi pristup ispitivanju uticaja estroprogesteronske supstitucije na kardiovaskularni sistem (222).

U pogledu rezultata naše studije, upadljiva je činjenica da je samo oralni vid primjene estroprogesteronske supstitucije uticao na srčanu frekvencu, i u dnevnom, i u noćnom ritmu, dok transdermalni i parenteralni put primjene nisu pokazali efekat u smislu njenog snižavanja. U prilog ovoj konstataciji ide i jedna njemačka studija, iz već davne 2002. godine, na manjem populacionom uzorku, koja je u saglasnosti sa našim rezultatima u pogledu načina primjene estroprogesteronske supstitucione terapije menopauze (223).

Saglasno sa tom činjenicom, najnoviji podaci pokazuju da se kardioprotektivni efekat može postići čak i uz primjenu niskih supstitucionih doza oralnog preparata (efekat 0,3 mg dnevno oralnog konjugovanog ekvinog estrogena bio je sličan onome koji je zabilježen kod standardne doze od 0,625 mg na dan (224).

Objašnjenje ove činjenice moglo bi biti u farmakodinamskim i farmakokinetičkim karakteristikama primjene lijeka. Naime, kontakt estroprogesteronske supstance sa bogato vaskularizovanom i inervisanom sluznicom gastrointestinalnog trakta, omogućava bržu resorpciju lijeka, dok hepatička pasaža, koja je neizbježna u ovom tipu primjene, omogućava produkciju estroprogesteronskih degradacionih metabolita (225). Ovakvi metaboliti neminovno imaju manju metaboličku potentnost, ali mogu imati kumulativni efekat, koji se reperkutuje metaboličkim, pa samim tim, indirektno, i kardiovaskularnim pozitivnim konsekvencama.

U endokrinološkoj nauci, često se postavlja i pitanje otpočinjanja estroprogesteronske supstitucione terapije menopauze, kao i pitanje eventualnih riziko-faktora za primjenu supstitucije.

Kao reziime ovog izlaganja, moramo navesti da je primjena estroprogesteronske supstitucije u menopauzi predmet brojnih kontroverzi i neslaganja u svijetu medicinske nauke današnjice. Rezultati brojnih studija često su oprečni i nesaglasni, ali noviji podaci, koji dolaze sa raznih meridijana, upućuju na kardiovaskularni benefit, direktnim ili indirektnim mehanizmom. Naftolin, sa saradnicima, 2019.godine, na osnovu podataka iz prospektivnih randomizovanih studija Women's Health Initiative (WHI) and the Early Versus Late Intervention Trial (ELITE), donosi zaključak da je započinjanje hormonske supstitucione terapije prvih 5 do 10 godina menopauze bitno za uspjeh u smislu kardiovaskularnog benefita, bez štetnih efekata. Starosna stratifikacija podataka WHI pokazala je da je

započinjanje liječenja hormonima u prvoj dekadi menopauze i sigurno i efikasno. Naime, kod zdravih žena u menopauzi, blagovremeno započinjanje supstitucione terapije je bezbjedno, u poređenju sa komplikacijama menopauze koje liječi ili sprečava (226). Prema najnovijoj referenci International society for gynecological endocrinology, Genazzani isar. ističu da hormonska terapija ne otklanja samo simptome koji smanjuju kvalitet život, nego i rizik za nastajanje kardiovaskularnih bolesti, frakturu kosti, osteoporozu, a smanjuje kolorektalni karcinom (227). Neophodno je započeti terapiju čim menstruacije postaju neredovne, odnosno već u klimakterijumu, i ne postoji vremensko ograničenje za terapiju koja popravljaja kvalitet života i sprečava bolesti (228).

Uzimajući u obzir naše istraživanje, podaci iz nama dostupne literature i rezultati naše studije, sugerišu da postoji visok stepen komplementarnosti, ali i izvjesni stepen neslaganja dobijenih rezultata i zaključaka drugih istraživanja. Pomenuti stepen nepodudarnosti može se opravdati razlikama u metodološkom pristupu prilikom dizajniranja studija. Tu je, prije svega, neophodno navesti velike razlike u populacionom uzorku, prvenstveno u pogledu veličine uzorka i njegove strukture (broj žena, etnička pripadnost, indeks tjelesne mase, sociokulturološki status i sl.), ali je od velikog značaja i način primjene estroprogesteronske supstitucije (oralni, transdermalni, parenteralni put primjene, različit odnos estrogenog i gestagenog kompartenta u preparatima). Sigurno je da su navedeni faktori uticali na određeni stepen nepodudarnosti među dobijenim rezultatima. Po svom karakteru, naša studija je retrospektivna i uz to sa relativno malim populacionim uzorkom, što bi moglo da predstavlja njen nedostatak. Međutim, možemo konstatovati da je, kao studija paralelnih grupa, omogućila komparaciju efekata različitih formulacija estroprogesteronske supstitucije, ne samo na kardiovaskularne parametre, reprezentovane sistolnom i dijastolnom tenzijom i srčanom frekvencom, u različitim dnevnim ritmovima, već i na brojne metaboličke parametre lipidnog statusa. Podsjetimo se da je etiologija kardiovaskularnog oboljenja u metaboličkom poremećaju, dok je pojava hipertenzije i poremećaj srčanog ritma njegova posljedica. Studijsko praćenje većeg broja parametara predstavlja prednost našeg istraživanja, koje pokušava da istakne veću ili manju prednost različitih vidova estroprogesteronske supstitucije u kauzalnom tretmanu arterijske hipertenzije, nastale u klimakterijumu i menopauzi. U rezimeu ovog izlaganja, možemo ukazati na nepodudarnosti koje postoje u svijetskoj literaturi, kao i pojedine diskrepance sa rezultatima naše studije, ali sve zajedno, ovo u suštinskom smislu doprinosi savremenim tendencijama u endokrinološkoj nauci, koja ovim putem pokušava da kauzalno tretira kardiovaskularno oboljevanje žena srednjeg životnog doba, i na taj način da ne samo produži životni vijek, nego i popravi njegov kvalitet. Uzimajući u obzir navedene fakticitete, naša studija nije pretendovala da pruži krucijalni dokaz ove intencije, ali je realizovana sa namjerom da doprinese demistifikaciji ove problematke u savremenoj endokrinološkoj nauci.

6. ZAKLJUČCI

Iz rezultata ove doktorske disertacije mogu se izvesti sledeći zaključci:

1) Utvrđen je statistički značajan rast tjelesne mase i indeksa tjelesne mase u prvih 6 mjeseci nakon uvođenja paranteralnog puta primjene estroprogesteronske supstitucije, ali se tendencija nije nastavila do 12-og mjeseca primjene. Ostali vidovi terapijskih puteva nijesu ukazivali na takvu tendenciju kroz cijelo vrijeme primjene hormonske supstitucione terapije.

2) Oralni put primjene ishodovao je statistički značajnim smanjenjem sistolne i dijastolne tenzije i srčane frekvence tokom dana i tokom noći, dok su transdermalni i parenteralni put primjene imali statistički značajan pad u pogledu sistolne i dijastolne tenzije tokom dana.

3) Nije utvrđena statistički značajna razlika u vrijednostima sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, tokom dana i noći, zavisno od puta primjene terapije. Registrovana je statistički značajno niža vrijednost srčane frekvence inicijalno, tokom dana, na transdermalnoj u odnosu na peroralnu terapijsku primjenu.

4) Nađen je statistički značajan pad vrijednosti FSH i LH, kao i pad vrijednosti progesterona i DHEAS, tokom primjene supstitucije i rast vrijednosti SHBG i estradiola, uz činjenicu da je pad vrijednosti DHEAS, FSH i LH, kao i rast estradiola i SHBG ostvaren nezavisno od načina primjene.

5) Statistički značajniji pad vrijednosti FSH i porast vrijednosti SHBG ostvaren je na oralnoj u odnosu na transdermalnu primjenu supstitucije. Uz to, oralni putu primjene ostvaruje statistički značajan pad nivoa testosterona kod ispitanica.

6) LDL holesterol i apo B je pokazao tendenciju statistički značajnog pada, a apo A tendenciju rasta, u sva tri tipa supstitucione primjene.

7) HDL holesterol je statistički značajno rastao oralnim putem supstitucije.

8) Transdermalni put primjene pokazao je statistički značajan pad nivoa triglicerida u odnosu na oralni put primjene.

LITERATURA

1. R.J.Baber, N.Panay, A.Fenton and the IMS Writing Group IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*, 2016; 19:109-150.
2. de Kleijn MJ, van der Shouw YT, Verbeek AL, et al. Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*, 2002; 155:339-45.
3. Vujovic S. Menopauza. Kosmos. Ur.M.Medic, Beograd, 1998.
4. Hall J. Neuroendocrine control of the menstrual cycle. In: *Reproductive endocrinology*. 8th ed. Yen and Jaffe's, Strauss, Barbieri: Elsevier; 2019. p. 149-167.
5. Narayan P. Gonadotropin hormones and their receptors. In: *Reproductive endocrinology*. 8th ed. Yen, Jaffe's, Strauss, Barbieri: Elsevier; 2019. p. 25-58.
6. Slijepcevic D, Vujovic S, Nenezic Z. *Humana klinicka endokrinologija*. Beograd: Obelezja; 2002.
7. Donald Voet, Judith G. Voet. *Biochemistry*. 3rd ed. Wiley; 2005;
8. Whirledge S. Steroid hormone Action. In: *reproductive endocrinology*. 8th ed. Yen and Jaffe's. Strauss, Barbieri: Elsevier; 2019. p. 115-132.
9. Marker RE, Krueger J. Sterols. CXII. Sapogenins. XLI. The Preparation of Trillin and its Conversion to Progesterone. *J Am Chem Soc*, 1940; 62 (12): 3349—3350. doi:10.1021/ja01869a023
10. Numazawa M, Nagaoka M, Kunitama Y. Regiospecific deoxygenation of the dihydroxyacetone moiety at C-17 of corticoid steroids with iodotrimethylsilane. *Chem Pharm Bull*, 1986; 34 (9): 3722—6. PMID 3815593.
11. Johnson WS, Gravestock MB, McCarry BE. Acetylenic bond participation in biogenetic-like olefinic cyclizations. II. Synthesis of dl-progesterone. *J Am Chem Soc*, 1971; 93 (17): 4332—4. PMID 5131151. doi:10.1021/ja00746a062
12. Dahlman-Wright K, Cavailles V, Fuqua SA, Jordan VC, Katzenellenbogen JA, Korach KS, et al. International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors. *Pharmacol Rev*, 2006; 58 (4): 773—81. doi:10.1124/pr.58.4.8. PMID 17132854.
13. Levin ER. Integration of the extranuclear and nuclear actions of estrogen. *Mol Endocrinol*, 2005; 19 (8): 1951—9. PMID 15705661.
14. Li X, Huang J, Yi P, Bambara RA, Hilf R, Muyan M. Single-chain estrogen receptors (ERs) reveal that the ERalpha/beta heterodimer emulates functions of the ERalpha dimer in genomic estrogen signaling pathways. *Mol Cell Biol*, 2004; 24 (17): 7681—94. doi:10.1128/MCB.24.17.7681-7694.2004. PMC 506997. PMID 15314175.
15. Nilsson S, Mäkelä S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Andersson G, et al. Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev*, 2001; 81 (4): 1535—65. PMID 11581496.

16. Leung YK, Mak P, Hassan S, Ho SM. Estrogen receptor (ER)-beta isoforms: a key to understanding ER-beta signaling. *PNAS*, 2006; 103 (35): 13162–7. PMID 16938840.
17. Hawkins MB, Thornton JW, Crews D, Skipper JK, Dotte A, Thomas P. Identification of a third distinct estrogen receptor and reclassification of estrogen receptors in teleosts. *PNAS*, 2000; 97 (20): 10751–6. doi:10.1073/pnas.97.20.10751. PMC 27095. PMID 11005855
18. Couse JF, Lindzey J, Grandien K, Gustafsson JA, Korach KS. Tissue distribution and quantitative analysis of estrogen receptor-alpha (ERalpha) and estrogen receptor-beta (ERbeta) messenger ribonucleic acid in the wild-type and ERalpha-knockout mouse. *Endocrinol*, 1997; 138 (11): 4613–21. doi:10.1210/en.138.11.4613. PMID 9348186.
19. Yaghmaie F, Saeed O, Garan SA, Freitag W, Timiras PS, Sternberg H. Caloric restriction reduces cell loss and maintains estrogen receptor-alpha immunoreactivity in the pre-optic hypothalamus of female B6D2F1 mice (PDF). *Neuro Endocrinol Lett*, 2005; 26 (3): 197–203. PMID 15990721.
20. Hess RA. Estrogen in the adult male reproductive tract: a review. *Reprod Biol Endocrinol*, 2003; 1 (52): 52. PMID 12904263.
21. Babiker FA, De Windt LJ, van Eickels M, Grohe C, Meyer R, Doevendans PA. Estrogenic hormone action in the heart: regulatory network and function. *CVR*, 2002; 53 (3): 709–19. doi:10.1016/S0008-6363(01)00526-0. PMID 11861041.
22. Htun H, Holth LT, Walker D, Davie JR, Hager GL. Direct visualization of the human estrogen receptor alpha reveals a role for ligand in the nuclear distribution of the receptor. *Mol Biol Cell*, 1999; 10 (2): 471–86. doi:10.1091/mbc.10.2.471. PMC 25181. PMID 9950689.
23. Pfeiffer U, Fecarotta E, Vidali G. Coexpression of multiple estrogen receptor variant messenger RNAs in normal and neoplastic breast tissues and in MCF-7 cells. *Cancer Res*, 1995; 55 (10): 2158–65. PMID 7743517.
24. Ascenzi P, Bocedi A, Marino M. Structure-function relationship of estrogen receptor alpha and beta: impact on human health. *Mol Asp Med*, 2006; 27 (4): 299–402. doi:10.1016/j.mam.2006.07.001. PMID 16914190.
25. Bourguet W, Germain P, Gronemeyer H. Nuclear receptor ligand-binding domains: three-dimensional structures, molecular interactions and pharmacological implications. *Trends Pharmacol Sci*. 2000, 21 (10): 381–8. doi:10.1016/S0165-6147(00)01548-0. PMID 11050318.
26. Zhu BT, Han GZ, Shim JY, Wen Y, Jiang XR. Quantitative structure-activity relationship of various endogenous estrogen metabolites for human estrogen receptor alpha and beta subtypes: Insights into the structural determinants favoring a differential subtype binding. *Endocrinol*, 2006; 147 (9): 4132–50. doi:10.1210/en.2006-0113. PMID 16728493.
27. Kansra S, Yamagata S, Sneade L, Foster L, Ben-Jonathan N. Differential effects of estrogen receptor antagonists on pituitary lactotroph proliferation and prolactin release. *Mol Cell Endocrinol*, 2005; 239 (1–2): 27–36. doi:10.1016/j.mce.2005.04.008. PMID 15950373.

28. Bakas P, Liapis A, Vlahopoulos S, Giner M, Logotheti S, Creatsas G, et al. Estrogen receptor alpha and beta in uterine fibroids: a basis for altered estrogen responsiveness. *Fertil Steril*, 2008; 90(5): 1878–85. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.09.019. PMID 18166184.
29. Shang Y, Brown M. Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs. *Sci*, 2002; 295 (5564): 2465–8. doi:10.1126/science.1068537. PMID 11923541.
30. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest*, 2006; 116 (3): 561–70. doi:10.1172/JCI27987. PMC 2373424 . PMID 16511588.
31. Wang C, Fu M, Angeletti RH, Siconolfi-Baez L, Reutens AT, Albanese C, et al. Direct acetylation of the estrogen receptor alpha hinge region by p300 regulates transactivation and hormone sensitivity. *J Biol Chem*, 2001; 276 (21): 18375–83. doi:10.1074/jbc.M100800200. PMID 11279135.
32. Zivadinovic D, Gametchu B, Watson CS. Membrane estrogen receptor-alpha levels in MCF-7 breast cancer cells predict cAMP and proliferation responses. *Breast Cancer Res*, 2005; 7 (1): R101–12. doi:10.1186/bcr958. PMC 1064104 . PMID 15642158.
33. Björnström L, Sjöberg M. Estrogen receptor-dependent activation of AP-1 via non-genomic signalling. *Nucl Recep*, 2004; 2 (1): 3. doi:10.1186/1478-1336-2-3. PMC 434532 . PMID 15196329.
34. Lu Q, Pallas DC, Surks HK, Baur WE, Mendelsohn ME, Karas RH. Striatin assembles a membrane signaling complex necessary for rapid, nongenomic activation of endothelial NO synthase by estrogen receptor alpha. *PNAS*, 2004; 101 (49): 17126–31. doi:10.1073/pnas.0407492101. PMC 534607. PMID 15569929.
35. Kato S, Endoh H, Masuhiro Y, Kitamoto T, Uchiyama S, Sasaki H, et al. Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen-activated protein kinase. *Sci*, 1995; 270 (5241): 1491–4. doi:10.1126/science.270.5241.1491. PMID 7491495.
36. Prossnitz ER, Arterburn JB, Sklar LA. GPR30: A G protein-coupled receptor for estrogen. *Mol Cell Endocrinol*, 2007; 265-266: 138–42. doi:10.1016/j.mce.2006.12.010. PMC 1847610 . PMID 17222505.
37. Otto C, Rohde-Schulz B, Schwarz G, Fuchs I, Klewer M, Brittain D, et al. G protein-coupled receptor 30 localizes to the endoplasmic reticulum and is not activated by estradiol. *Endocrinol*, 2008; 149(10):4846–4856. doi: 10.1210/en.2008-0269
38. Misrahi M, Atger M, d'Auriol L, Loosfelt H, Meriel C, Fridlansky F, et al. Complete amino acid sequence of the human progesterone receptor deduced from cloned cDNA. *Biochem Biophys Res Commun*, 1987; 143 (2): 740–8. doi:10.1016/0006-291X(87)91416-1. PMID 3551956.
39. Law ML, Kao FT, Wei Q, Hartz JA, Greene GL, Zarucki-Schulz T, et al. The progesterone receptor gene maps to human chromosome band 11q13, the site of the mammary oncogene int-2. *PNAS*, 1987; 84 (9): 2877–81. doi:10.1073/pnas.84.9.2877. PMC 304763 . PMID 3472240.
40. ensembl.org, Gene:ESR1(ENSG00000091831). <https://www.google.com/search?client=firefox-bd&q=ensembl.org%2C+Gene%3A+ESR1+%28ENSG00000091831%29>.

41. Gadkar-Sable S, Shah C, Rosario G, Sachdeva G, Puri C. Progesterone receptors: various forms and functions in reproductive tissues. *Front Biosci*, 2005; 10: 2118–30. doi:10.2741/1685. PMID 15970482.
42. Kase NG, Speroff L, Glass RL. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; ISBN 0-683-30379-1.
43. Fritz MA, Speroff L. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; ISBN 0-7817-4795-3.
44. Jacobsen BM, Horwitz KB. Progesterone receptors, their isoforms and progesterone regulated transcription. *Mol Cell Endocrinol*, 2012; 357 (1–2): 18–29. doi:10.1016/j.mce.2011.09.016. PMC 3272316 . PMID 21952082.
45. Tommaso Falcone; William W. Hurd. *Clinical Reproductive Medicine and Surgery: A Practical Guide*. Springer Science & Business Media. 2013. ISBN 978-1-4614-6837-0.
46. Kastner P, Krust A, Turcotte B, Stropp U, Tora L, Gronemeyer H, Chambon P. Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *EMBO J*, 1990; 9 (5): 1603–14. PMC 551856 . PMID 2328727.
47. Terry KL, De Vivo I, Titus-Ernstoff L, Sluss PM, Cramer DW Genetic variation in the progesterone receptor gene and ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol*, 2005; 161 (5): 442–51. doi:10.1093/aje/kwi064. PMC 1380205 . PMID 15718480.
48. De Vivo I, Huggins GS, Hankinson SE, Lescault PJ, Boezen M, Colditz GA, et al. A functional polymorphism in the promoter of the progesterone receptor gene associated with endometrial cancer risk. *PNAS*, 2002; 99 (19): 12263–8. doi:10.1073/pnas.192172299. PMC 129433 . PMID 12218173.
49. Feigelson HS, Rodriguez C, Jacobs EJ, Diver WR, Thun MJ, Calle EE. No association between the progesterone receptor gene +331G/A polymorphism and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004; 13 (6): 1084–5. PMID 15184270.
50. Dossus L, Canzian F, Kaaks R, Boumertit A, Weiderpass E. No association between progesterone receptor gene +331G/A polymorphism and endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006; 15 (7): 1415–6. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0215. PMID 16835347.
51. Vujovic S. Menopauza. *Acta clinica. Ur .MiAkad.Micic D*; 2013.
52. National Institute on Aging. Health Information. Publications. Age Page. Osteoporosis: The Bone Thief Accessed; 2015.
53. Archer DF Postmenopausal skin and estrogen. *Gynecol Endocrinol*, 2012; 28 Suppl 2:2-6.
54. Christopher A Natale, Elizabeth K Duperret,Junqian Zhang, Rochelle Sadeghi, Ankit Dahal, et al. Sex steroids regulate skin pigmentation through nonclassical membrane-bound receptors Published online, 2016 Apr 26; doi: 10.7554/eLife.15104.

55. Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 2001; 58(6):529–534.
56. Deepak P. Srivastava, Elizabeth M. Waters, Paul G. Mermelstein, Enikö A. Kramár, Tracey J. Shors, et al. Rapid Estrogen Signaling in the Brain: Implications for the Fine-Tuning of Neuronal Circuitry. *J Neurosci*, 2011; 31(45): 16056–16063. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4097-11.2011
57. Antonella Lavelanet . Ovarian cysts found during pelvic examination in 11 (22%) subjects ... *Int J Gynecol Obstet*, 2018.
58. Klair JS, Yang JD, Abdelmalek MF, Guy CD, Gill RM, Yates K, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network A longer duration of estrogen deficiency increases fibrosis risk among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2016; 64(1):85-91. doi: 10.1002/hep.28514. Epub 2016 Apr.
59. Kastner P, Krust A, Turcotte B, Stropp U, Tora L, Gronemeyer H, et al. Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *EMBO J*, 1990; 9 (5): 1603–14. PMC 551856 . PMID 2328727.
60. Hallam SZ, Osuch JR. *Hormones and Breast Cancer in Post-Menopausal Women*. IOS Press., 1 January 2006; p. 69. ISBN 978-1-58603-653-9.
61. Johnson LR. *Essential Medical Physiology*. Academic Press. p., 2003; 770. ISBN 978-0-12-387584-6.
62. Coad J, Dunstall M. *Anatomy and Physiology for Midwives*, with Pageburst online access, 3: *Anatomy and Physiology for Midwives: Elsevier Health Sciences*; 2011; p. 413. ISBN 0-7020-3489-4.
63. Landau RL, Bergenstal DM, Lugibihl K, Kascht ME. The metabolic effects of progesterone in man. *J Clin Endocrinol Metabol*, 1955; 15 (10): 1194–215. doi:10.1210/jcem-15-10-1194. PMID 13263410.
64. Vujovic S, Tancic Gajic M, Marina Lj, Djogo A et al. How to prevent cardiovascular disorders. Influence of gonadal steroids on the heart. *Front Gynecol endocrinol*, 2018; 195-205.
65. Canpolat U. The association of premature ovarian insufficiency with ventricular repolarization dynamics by QT dynamicity. *Europace*, 2013;15:1657-1663.
66. Gianini A, Genazzani AR, Simoncini T. The long-term risks of premature ovarian insufficiency. In: Genazzani AR, Tarlatzis B . Ed. Genazzani AR. *Frontiers in Gynecological endocrinology*, vol 3. *Ovarian Function and Reproduction – from need to possibilities*. Springer, 2016; p.61-66.
67. Gerval MO, Stevenson John. Establishing the risk related to hormone replacement therapy and cardiovascular disease in women. *Clinical Pharmacist*, 2017; 5:7-24.

68. Kumar, Abbas. Fausto, Aster. "11". Pathologic Basis of Disease (8th ed.). Saunders Elsevier, 2010; p.493. ISBN 978-1-4160-3121-5.
69. Yee AH, Burns JD, Wijdicks EF. Cerebral salt wasting: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurosurg Clin N Am*, 2010; 21 (2): 339–52. doi:10.1016/j.nec.2009.10.011. PMID 20380974.
70. High Blood Pressure: Heart and Blood Vessel Disorders. Merck Manual Home Edition.
71. Solomon, Scott D. Anavekar, Nagesh. A Brief Overview of Inhibition of the Renin–Angiotensin System: Emphasis on Blockade of the Angiotensin II Type-1 Receptor. *Medsc Cardiol*, 2005; 9 (2).
72. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin–angiotensin systems. *Physiol Rev*, 2006;86 (3): 747–803. doi:10.1152/physrev.00036.2005. PMID 16816138.
73. Rogerson FM, Chai SY, Schlawe I, Murray WK, Marley PD, Mendelsohn FA. Presence of angiotensin converting enzyme in the adventitia of large blood vessels. *J Hypertens*, 1992; 10 (7): 615–20. doi:10.1097/00004872-199207000-00003. PMID 1321187.
74. Vujovic S, Iovic M, Tancic Gajic M et al. Gender specific hypertension. In : Genazzani AR, Tarlatzis : *Frontiers in Gynecological endocrinology. Ovarian function, and reproduction – from needs to possibilities*. 2016; (3):195-203;
75. Kobori H, Nangaku M, Navar L.G, Nishiyama A. The Intrarenal Renin–Angiotensin System: From Physiology to the Pathobiology of Hypertension and Kidney Disease. *Pharmacol Rev*, 2007; 59 (3): 251–287. doi:10.1124/pr.59.3.3. PMC 2034302 . PMID 17878513.
76. Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR, Scherbaum WA, Vinson GP. Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis (PDF). *Endocrine Rev*, 1998; 19 (2): 101–43. doi:10.1210/edrv.19.2.0326. PMID 9570034.
77. Nguyen G. Renin, (pro)renin and receptor: an update. *Clin Sci*, 2011; 120 (5): 169–78. doi:10.1042/CS20100432. PMID 21087212.
78. Kumar R, Singh VP, Baker KM. The intracellular renin–angiotensin system: implications in cardiovascular remodeling. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2008; 17 (2): 168–73. doi:10.1097/MNH.0b013e3282f521a8. PMID 18277150.
79. Kumar R, Singh VP, Baker KM. The intracellular renin–angiotensin system in the heart. *Curr hypertens Rep*, 2009; 11 (2): 104–10. doi:10.1007/s11906-009-0020-y. PMID 19278599.
80. McKinley MJ, Albiston AL, Allen AM, Mathai ML, May CN, McAllen RM, et al. The brain renin–angiotensin system: location and physiological roles. *Inter J Biochem Cell Biol*, 2003; 35 (6): 901–18. doi:10.1016/S1357-2725(02)00306-0. PMID 12676175.
81. Patil J, Heiniger E, Schaffner T, Mühlemann O, Imboden H. Angiotensinergic neurons in sympathetic coeliac ganglia innervating rat and human mesenteric resistance blood vessels. *Regul. Pept.*, April 2008; 147 (1–3): 82–7. doi:10.1016/j.regpep.2008.01.006. PMID 18308407.

82. Guidelines Sub-Committee.1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertension*. 1999; 17:151-83.
83. High Blood Pressure Fact Sheet. CDC. 19 February 2015. Archived from the original on 6 March 2016. Retrieved 6 March 2016
84. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhäger WH. Essential hypertension. *Lancet*. 2003; 361:1629– 41.
85. Lobo R. Menopause and aging. In *Reproductive endocrinology*. Yen and Jaffe's. 8th ed. Atrass, Barbieri. Elsevier.2019; 322-357.
86. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*. 1956; 11:298–300.
87. Hansen J. M., Go Y. M., Jones D. P. Nuclear and mitochondrial compartmentation of oxidative stress and redox signalling. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2006;46:215–34.
88. Miquel J, Economos AC, Fleming J, Johnson JE Jr. Mitochondrial role in cell aging. *Exp Gerontol*. 1980; 15(6):575-91.
89. Zs.-Nagy I. An attempt to answer the questions of theoretical gerontology on the basis of the membrane hypothesis of aging. *Adv Biosci*. 1987; 64: 393–413.
90. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Experimental Cell Research*. 1965;37: 614–23.
91. Chen W, Yu X, Wu Y, Tang J, Lv X, Zha Z et al. The SESAME complex regulates cell senescence through the generation of acetyl-CoA. *Nature Metabol*. 2021;3:983-1000.
92. Calado RT, Young NS. Telomere diseases. *N Engl J Med*. 2009; 361(24):2353-65.
93. Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, Abedin MJ, Abeliovich H, Acevedo Arozena A, et al. The Endothelial Cell. *Brit. med. J*.1966; 2: 487-490.
94. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 288(5789):373-6.
95. Bath PM, Hassall DG, Gladwin AM, Palmer RM, Martin JF. Nitric oxide and prostacyclin.Divergence of inhibitory effects on monocyte chemotaxis and adhesion to endothelium in vitro. *Arterioscler. Thromb*. 1991;11:254–60.
96. Rajendran P, Nandakumar N, Rengarajan T, Palaniswami R, Gnanadhas EN, Lakshminarasaiiah U. Antioxidants and human diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2014;436:332–47.
97. Halliwell B. Oxydants and human disease: some mew concepts.FFASEBJ. 1987; 1: 358-64.

98. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105:1135–43.
99. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340(8828):1111-5.
100. Thogersen AM, Jansson J, Boman K, Nilsson TK, Weineall L, Huhtasaari F et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator level in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation*. 1998; 98:2241–7.
101. Prasad A, Zhu J, Halcox JP, Waclawiw M, Epstein ES, Quyyumi AA. Predisposition to atherosclerosis by infections: Role of endothelial dysfunction. *Circulation*, 2002; 106:184–90.
102. Slijepcevic D, Vujovic S. Srpska medicinska enciklopedija. Ateroskleroza. Medicinska knjiga. Beograd, 2011.
103. Trenti A, Tedesco S, Boscaro C, Trevisi L, Bolego C, Cignarella A. Estrogen, Angiogenesis, Immunity and Cell Metabolism: Solving the Puz zle. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(3). pii: E859.
104. Benko AL, Olsen NJ, Kovacs WJ. Estrogen and Telomerase in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 364(1-2): 83–8.
105. Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, Biancotto A, Weinstein B, Chen C et al. Danazol treatment for telomere diseases. *N Engl J Med* 2016; 374:1922-1931
106. Calado RT, Yewdell WT, Wilkerson KL, Regal AJ, Kajigaya S, Young NS. Sex Hormones Modulate the Length of Telomeres of Normal and Telomerase-Mutant Leukocytes through the Estrogen Receptor Pathway. *Blood*. 2006; 108:82;
107. Cha Y, Kwon SJ, Seol W, Park KS. Estrogen receptor-alpha mediates the effects of estradiol on telomerase activity in human mesenchymal stem cells. *Mol Cells*. 2008; 26(5):454-8.
108. Lin J, Kroenke HC, Epel E, Kenna HA, Wolkowitz OM, Blackburn E, et al. Greater endogenous estrogen exposure is associated with the telomere maintenance in postmenopausal women at risk for cognitive decline. *Brain Res*. 2011; 1379: 224–231.
109. DeNardo DG, Kim H-T, Hilsenbeck S, Valerie C, Tsimelzon A, Brown H P. Global gene expression analysis of estrogen receptor transcription factor cross talk in breast cancer: identification of estrogen-induced/activator protein-1-dependent genes. *Mol Endocrinol*. 2005; 19:362–78.
110. Cheng ASL, Jin VX, Fan M, Smith TL, Liyanarachchi, Yan SP et al. Combinatorial analysis of transcription factor partners reveals recruitment of c-MYC to estrogen receptor-[alpha] responsive promoters. *Mol Cell*. 2006; 21:393–404.
111. Bayne S, Liu JP. Hormones and growth factors regulate telomerase activity in ageing and cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 2005; 240:11–22.

112. Bayne S, Jones ME, Li H, Liu JP. Potential roles for estrogen regulation of telomerase activity in aging. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1114:48–55.
113. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Surron Turrell K. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation Arch Intern Med. 2008; 168:1568-75.
114. International Diabetes Federation. The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2006.
115. Lobo RA, Davis SR, de Villiers TJ, Gompel A, Henderson VW, Hodis NH et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric.* 2014;17:540-56.
116. Genevieve A Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Mackey RH, Matthews AK, Sutton-Tyrrelet K. Lipids, menopause and early atherosclerosis in SWAN Heart Women. *Menopause.* 2011; 18:376-84.
117. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:2404–11.
118. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, JoAnn V Pinkerton JVI. Women's Health Initiative Investigators Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia.* 2004; 47:1175–87.
119. Wada T, Hori S, Sugiyama M, Fujisawa E, Nakano T, Tsuneki H et al. Progesterone inhibits glucose uptake by affecting diverse steps of insulin signaling in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;298(4):E881-8.
120. Russell VL. Some Practical guidelines for effective sample size determination. *American Statisticians.* 2001; 55:187-193.
121. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1987; 316(18):1105-10.
122. van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, Eijkemans JC, Banga JD. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet.* 1996;347(9003):714-8.
123. Criqui MH, Suarez L, Barrett-Connor E, McPhillips J, Wingard DL, Garland C. Postmenopausal estrogen use and mortality. Results from a prospective study in a defined, homogeneous community. *Am J Epidemiol.* 1988; 128(3):606-14.
124. Hammond C B, Jelovsek F R, Lee K L, Creasman W T, Parker R T. Effects of long-term estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1979; 133:525.
125. Sullivan JM, Vander Zwaag R, Hughes JP, Maddock V, Kroetz FW, Ramanathan KB, et al. Estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 1990; 150(12):2557-62.
126. Lufkin EG, Ory SJ. Postmenopausal Estrogen Therapy. Elsevier Science Inc. 1995;6:50-54.

127. Kannel WB. Prevalence and implications of uncontrolled systolic hypertension. *Drugs Aging*, 2003; 20(4):227-86.
128. Pullen LC. Early menopause may increase heart failure risk. *Medscape medical news*, May 19, 2014.
129. Hayasaka S, Shibata Y, Ishikawa S, Kayaba K, Gotoh T, Noda T, et al. Physical activity and all-cause mortality in Japan: the Jichi Medical School (JMS) Cohort Study. *J Epidemiol*. 2009; 19(1):24-7.
130. Gallagher L G, Davis L B, Ray RM, Psaty BM, Gao DL, Checkoway H et al. Reproductive history and mortality from cardiovascular disease among women textile workers in Shanghai. *Int J Epidemiol*. 2011 Dec;40(6):1510-8.
131. Gudmundsdottir S L, Flanders W D, Augestad LB. Physical activity and cardiovascular risk factors at menopause: The Nord-Trøndelag health study. *Climacteric*, 2013;16(4):438-46
132. Barton M, Meyer RM. Postmenopausal Hypertension Mechanisms and Therapy. 2009; 54:11–18.
133. Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP, Lam KS. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004. *Hypertension*. 2007; 49: 69–75.
134. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42: 1206–125.
135. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007; 115: 69–171.
136. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension*. 1995; 25: 305–13.
137. Landahl S, Bengtsson C, Sigurdsson JA, Svanborg A, Svardsudd K. Age-related changes in blood pressure. *Hypertension*, 1986; 8: 1044–9.
138. Reckelhoff JF. Sex steroids, cardiovascular disease, and hypertension: unanswered questions and some speculations. *Hypertension*, 2005; 45(2):170-4.
139. Goldmeyer S. Cardiovascular autonomic dysfunction in primary ovarian insufficiency: clinical and experimental evidence. *Am J Trans Res*. 2014; 6:91-101.
140. Vongpatanasin W, Tuncel M, Mansour Y, Arbique D, Victor RG. Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women. *Circulation*. 2001; 103(24):2903-8.
141. Ayaz O, Howlett SE. Testosterone modulates cardiac contraction and calcium homeostasis: cellular and molecular mechanism. *Biol Sex Differ*. 2015; 6:9.

142. Miller V.M, Vanhoutte P.M. Progesterone and modulation of endothelium-dependent responses in canine coronary arteries. *Am J Physiol.* 1991; 261.
143. Kristiansson P1, Wang JX. Reproductive hormones and blood pressure during pregnancy. *Hum Reprod.*, 2001; 16(1):13-17.
144. Dubey RK1, Gillespie DG, Jackson EK, Keller PJ. 17Beta-estradiol, its metabolites, and progesterone inhibit cardiac fibroblast growth. *Hypertension.* 1998; 31(1):522-8.
145. Dubey RK , Jackson KE, . Gillespie GD , Zacharia CL, Imthurn B, KellerJP. Clinically used estrogens differentially inhibit human aortic smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase activity. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2000;20:964-972.
146. Dubey RK1, Jackson EK, Rupprecht HD, Sterzel RB. Factors controlling growth and matrix production in vascular smooth muscle and glomerular mesangial cells. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1997; 6(1):88-105.
147. Preston RA, Alonso A, Panzitta D, Zhang P, Karara AH. Additive effect of drospirenone/17-beta-estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving enalapril. *Am J Hyperten.* 2002; 15: 816-22.
148. Preston RA. Comparative effects of conventional vs. novel hormone replacement therapy on blood pressure in postmenopausal women. *Climacteric.* 2009; 12: 66-70.
149. Zhao X, Zhang XF, Zhao Y, Lin X, Li NY, Paudel G, et al. Effect of combined drospirenone with estradiol for hypertensive postmenopausal women: a systemic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2016; 32: 685-9.
150. Miller VT, LaRosa J, Barnabei V, Kessler C, Levin G; Roth AS et al. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen Progestin Interventions. *JAMA.* 1995;273(3):199-208.
151. Rosano GM1, Fini M. Comparative cardiovascular effects of different progestins in menopause. *Int J Fertil Womens Med.* 2001;46(5):248-56.
152. Hodis HN, Collins P, Mack WJ. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric.* 2001; 46(5):248-56.
153. Stubbins RE, Najjar K, Holcomb VB, Hong J, Núñez NP. Oestrogen alters adipocyte biology and protects female mice from adipocyte inflammation and insulin resistance *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14(1):58-66.
154. Simoncic-Netjasov A, Vujovic S, Iovic M, Tancic-Gajic M, Drezgic M: Uticaj trajanja menopauze, antropometrijskih i hormonskih parametara na mteabolički sindrom. *Med Preg.* 2010; (1-2): 33-39.
155. Do K, Green A, Guthrie .I. Dudley E. Burger H. Dennerstein L. Longitudinal study of risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition. *Am .I Epidemiol.* 2000; 6:584-93.

156. Sarraf-Zadegan N, Mohammadifard N. The effect of menopause on the relation between high triglyceride and low HDL-cholesterol with obesity. Proceedings of 12th International Symposium on Atherosclerosis: :WOO: Stockholm. Sweden. Stockholm: Atherosclerosis Society, 2000.
157. Carr M. The Emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 6:2404-11.
158. Lamon-Fava S, Barnett J, Woods M, Cormack CM, Namara J, Schaefer EJ, et al. Differences in serum sex hormone and plasma lipid levels in caucasian and African-American premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(8):4516-20.
159. Stachowiak G, Pertyński T, Pertyska-Marczewska M. Metabolic disorders in menopause. *Prz Menopauzalny.* 2015; 14: 59-64.
160. Kelemen LE, Atkinson EJ, de Andrade M, Pankratz VS, Cunningham JM, et al. Linkage analysis of obesity phenotypes in pre- and postmenopausal women from a United States mid-western population. *BMC Med Genet.* 2010; 11: 156.
161. Bray GA, Bellanger T. Epidemiology, trends, and morbidities of obesity and the metabolic syndrome. *Endocrine.* 2006; 29: 109-117.
162. Gravena AA, Brischiliari SC, Lopes TC, Agnolo CM, Carvalho MD, et al. Excess weight and abdominal obesity in postmenopausal Brazilian women: a population-based study. *BMC Womens Health.* 2013; 13: 46.
163. Gambacciana M, Ciaponia B, Cappaglia L, De Simone R, Orlandi A, Genazzani R. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy *Maturitas.* 2001, 39(2):125-132.
164. Bagnoli VR, Fonseca AM, Arie WM, Das Neves EM, Azevedo RS, et al. Metabolic disorder and obesity in 5027 Brazilian postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol,* 2014; 30: 717-720.
165. Jouyandeh Z, Nayebzadeh F, Qorbani M, Asadi M. Metabolic syndrome and menopause. *J Diabetes Metab Disord.* 2013; 12: 1.
166. Marjani A, Moghasemi S H. Metabolic Syndrome among Postmenopausal Women in Gorgan. *Int J Endocrinol.* 2012; 953627.
167. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab,* 2006; 8: 538-554.
168. Mauvais-Jarvis F. Estrogen and androgen receptors: regulators of fuel homeostasis and emerging targets for diabetes and obesity. *Trends Endocrinol Metab.,* 2011; 22(1):24-33.
169. Musatov S, Chen W, Pfaff DW, Mobbs CV, Yang XJ, Clegg DJ, et al. Silencing of estrogen receptor alpha in the ventromedial nucleus of hypothalamus leads to metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104(7):2501-6.
170. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006; 3(3):153-65.

171. Finan B, Yang B, Ottaway N, Stemmer K, Müller DT, Yi CH, et al. Targeted estrogen delivery reverses the metabolic syndrome. *Nat Med*. 2012; 18(12): 1847–1856.
172. Reubinoff BE, Wurtman J, Rojansky N, Adler D, Stein P, Chenker JG, et al. Effect of hormone replacement therapy on weight, body composition, fat distribution, and food intake in early postmenopausal women: a prospective study. *FertilSteril*. 1995;64(5):963–8.
173. Sites CK, L'Hommedieu GD, Toth MJ, Brochu M, Cooper BC, Fairhurst PA. The effect of hormone replacement therapy on body composition, body fat distribution, and insulin sensitivity in menopausal women: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *J ClinEndocrinolMetab*. 2005;90(5):2701-7.
174. Conard J, Basdevant A, Thomas JL, Ochsenein E, Denis C, Guyene TT et al. Cardiovascular risk factors and combined estrogen-progestin replacement therapy: a placebo-controlled study with norethisterone acetate and estradiol. *FertilSteril*. 1995;64(5):957-62.
175. Andrea G, Marta C, Andrea R, Tommaso S. Menopause, Hormone Replacement Therapy (HRT) and Obesity. *Curre Res Diabetes &Obes J*. 2018; 7(1): 555704.
176. Guang-Sheng F, Mei-Lu B, Li-Nan C, Xiao-Ming C, Zi-Rong H, Zi-Yan H, et al. Efficacy and safety of the combined oral contraceptive ethinylestradiol/drospirenone (Yasmin) in healthy Chinese women: a randomized, open-label, controlled, multicentre trial. *Clin Drug Investig*. 2010; 30: 387-96.
177. Junge W, El-Samalouti V, Gerlinger C, Schaeffers M. Effects of menopausal hormone therapy on hemostatic parameters, blood pressure, and body weight: open-label comparison of randomized treatment with estradiol plus drospirenone versus estradiol plus norethisterone acetate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 147: 195-200
178. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2014;28(5):421-53.
179. Hammond GL, Bocchinfuso WP. Sex hormone-binding globulin: gene organization and structure/function analyses. *Hormone Research*. 1996; 45 (3–5): 197-01.
180. Somboonporn W, Davis SR. Testosterone effects on the breast: implications for testosterone therapy for women. *Endocrine Reviews*. 2003; 25(3):374–88.
181. Fritz MA, Speroff L (28 March 2012). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lippincott Williams & Wilkins. pp.44–. ISBN978-1-4511-4847-3.
182. Winters SJ, Huhtaniemi IT (25 April 2017). *Male Hypogonadism: Basic, Clinical and Therapeutic Principles*. Humana Press. 307. ISBN978-3-319-53298-1.
183. Burphen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J ClinEndocrinolMetab*. 1980; 50(1):113-6.
184. Kim C, Halter JB. Endogenous sex hormones, metabolic syndrome, and diabetes in men and women. *CurrCardiol Rep*. 2014;16(4):467.

185. Grisanti R, Weatherby D. The endocrine system: adrenals, thyroid, parathyroid and sex hormones. Available on <http://www.FunctionalMedicineUniversity.com>.
186. Saha KR, Rahman MM, Paul AR, Das S, Haque S, Jafrin W et al. Changes in lipid profile of postmenopausal women. *Mymensingh Med J*. 2013; 22(4):706-11.
187. Dopsaj V, Šumarac Z. Changes in biochemical parameters in menopause. *Arh Farm*. 2005; 55(2):76-90.
188. Jouyandeh Z, Nayebzadeh F, Qorbani M, Asadi M. Metabolic syndrome and menopause. *J Diabetes MetabDisord*. 2013;12(1):1.
189. Gravena AA, Brischiliari SC, Lopes TC, Agnolo CM, Carvalho MD, Pelloso SM. Excess weight and abdominal obesity in postmenopausal Brazilian women: a population-based study. *BMC women's health*. 2013;13:46.
190. Arthur FK, Adu-Frimpong M, Osei-Yeboah J, Mensah FO, Owusu L. The prevalence of metabolic syndrome and its predominant components among pre-and postmenopausal Ghanaian women. *BMC Res Notes*. 2013; 6:446.
191. Gotto AM. Fundamentals of blood lipid metabolism and concepts in atherogenesis. In: Gotto AM editor. *Contemporary Diagnosis and Management of Lipid Disorders*. 2nd edition. Pennsylvania, USA: Handbooks in Health Care Company; 2001. p. 27-55.
192. Carr M. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J ClinEndocrinolMetab*. 2003;6:2404-11.
193. Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA, Perez-Guthann S, Duque-Oliart A. Hormone replacement therapy and incidence of acute myocardial infarction. A population-based nested case-control study. *Circulation*. 2000; 101(22): 2572-8.
194. Hodis NH. Postmenopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Disease in Perspective. *ClinObstet Gynecol*. 2008; 51(3):564–80.
195. Anagnostis P, Galanis P, Chatzistergiou V, Stevenson JC, Godsland IF, Lambrinoudaki I, et al. The effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017; 99:27-36.
196. Villa P, Suriano R, Ricciardi L, Tagliaferri V, De Cicco S, De Franciscis P, et al. Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on glycoinsulinemic metabolism and other cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 2011; 95: 158-63.
197. White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta- estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2008; 2: 20-7.
198. White WB. Drospirenone with 17beta-estradiol in the postmenopausal woman with hypertension. *Climacteric*. 2007; 10: 25-31.

199. Omodei U, Boccuti AM, Ruggeri C, Fallo, L. New Hormone Replacement Therapy Regimen Using Estradiol Valerat and CiproteronAcetat: Impact on Lipid Metabolism. *Menopause*. 1995; 2(4):270-4.
200. Yifan J, Weijie T. The effects of progesterones on blood lipids in hormone replacement therapy. *Lipids Health Dis*. 2017;16:219.
201. Brotman DJ, Davidson MB, Boumitri M, Vidt DG. Impaired diurnal blood pressure variation and all-cause mortality. *Am J Hypertens*. 2008; 21: 92–7.
202. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008; 51: 55–61.
203. de la Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR, Segura J, de la Cruz JJ, Ruilope LM. Nocturnal hypertension or nondipping: which is better associated with the cardiovascular risk profile? *Am J Hypertens* 2014; 27: 680–7.
204. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S G, Dahlöf B, Elmfeld D t, Julius S, Ménard J , Rahn K H, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998;351:1755–62.
205. Gamble G, MacMahon S, Culpan A, Ciobo C, Whalley G, Sharpe N. Atherosclerosis and left ventricular hypertrophy: persisting problems in treated hypertensive patients. *J Hypertens* 1998; 16:1389–95.
206. Kannel WB. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*. 2000; 85:251–5.
207. Musameh M D, Nelson C P, Gracey J, Tobin M, Tomaszewski M, Samani N J. Determinants of day–night difference in blood pressure, a comparison with determinants of daytime and night-time blood pressure. *J Hum Hypertens*. 2017; 31(1): 43–8.
208. Calhoun AD, Harding SM. Sleep and Hypertension *Chest*. 2010; 138(2): 434–43.
209. Janowsky DS, Halbreigh U, Hamilton JA, et al. *Psychopharmacology and women: sex, gender, and hormones*. Washington DC: American Psychiatric Press, Inc. 1996; 929-35.
210. Scharf MB, McDonald MD, Stover R, Zaretsky N, Berkowitz D. Effects of estrogen replacement therapy on rates of cyclic alternating patterns and hot-flash events during sleep in postmenopausal women: a pilot study. *ClinTher* 1997;19:304-11.
211. Manber R, Armitage R. Sex, steroids, and sleep: a review. *Sleep* 1999;22:540-55.
212. Schweizer E, Case WG, Gracia-Espana F, Greenblatt DJ, Rickels K. Progesterone coadministration in patients discontinuing longterm benzodiazepine therapy: effects on withdrawal severity and taper outcome. *Psychopharmacology* 1995;117:424-9.
213. Peretz Lavie. Melatonin and Sex Hormone Interrelationships. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM* 12(3):355-62.

214. Cagnacci A, Arangino S, Tuveri F, Paoletti AM, Volpe A. Regulation of the 24h body temperature rhythm of women in luteal phase: role of gonadal steroids and prostaglandins. *Chronobiology International*. 2002;19(4):721–730.
215. Campbell N. A. et al. (2008). *Biology*. 8th Ed. Person International Edition, San Francisco. ISBN 978-0-321-53616-7.
216. Međedović S., Maslić E., Hadžiselimović R. (2002). *Biologija 2*. Svjetlost, Sarajevo. ISBN 9958-10-222-6.
217. Schmidt-Nielsen, Knut (1997). *Animal physiology: adaptation and environment* (5th iz.). Cambridge: Cambridge Univ. Press. str. 104. ISBN 978-0-521-57098-5.
218. Yang SG, Mlček M, Kittnar O. Estrogen can modulate menopausal women's heart rate variability. *Physiol Res*. 2013;62(1):S165-71.
219. von Holzen JJ, Capaldo G, Wilhelm M, Stute P. Impact of endo- and exogenous estrogens on heart rate variability in women: a review. *Climacteric*. 2016;19(3):222-8.
220. de Zambotti M, Trinder J, Colrain IM, Baker FC. Menstrual cycle-related variation in autonomic nervous system functioning in women in the early menopausal transition with and without insomnia disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;75:44-51.
221. Robert H. Nelson. Hyperlipidemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease *Prim Care*. 2013; 40(1): 195–211.
222. Sanghvi M M, Aung N, Cooper AJ, Paiva JM, LeeMA, Zemrak F, et al. The impact of menopausal hormone therapy (MHT) on cardiac structure and function: Insights from the UK Biobank imaging enhancement study. *PLOS ONE*, 2018; 13 (3): e0194015.
223. Schuchert A, Liebau M, Behrens G, Mueck AO, Meinertz T. Are the acute effects of transdermal estradiol in postmenopausal women with coronary disease related to changes of the autonomic tone? *Z Kardiol*. 2002; 91(2):156-60.
224. Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad S, Brown E, Pellegrino Baena C, Chadni M, et al. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review *Hum Reprod Update*. 2019 ;25(2):257-271.
225. Whirl-Carrillo M, McDonagh E M, Hebert J M, Gong L, Sangkuhl K, Thorn C F, Altman R B et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2012.
226. Naftolin F, Friedenthal J, Nachtigall R, Nachtigall L. Cardiovascular health and the menopausal woman: the role of estrogen and when to begin and end hormone treatment. *F1000Res*. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-1576.
227. Genazzani AR, Monteleone P, Gianini A, Simoncini T. Hormone therapy in postmenopausal year: considering benefits and risks in clinical practice. *Hum Reprod Update*, 2021;1-30.

228. Panay N, Anderson R, Nappi R, Vincent A, Vujovic S. Premature ovarian insufficiency an International menopause society white paper. *Climacteric*, 23:426

BIOGRAFIJA

Aleksandar Đogo diplomirao je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 1994.godine.Nakon položenog državnog ispita,radio je u Domu zdravlja Podgorica,kao ljekar u Službi za zaštitu školske djece.

Specijalizaciju iz Interne medicine dobio je 1998. godine,za potrebe Regionalne bolnice u Nikšiću.

Specijalistički ispit iz Interne medicine položio je 5.decembra 2002.godine,na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu,nakon čega je radio na Internom odjeljenju bolnice u Nikšiću,u Koronarnoj jedinici.

Rad uže specijalizacije iz oblasti endokrinologije,pod nazivom „UTICAJ INSULINA I GRELINA NA VEZUJUĆE PROTEINE ZA INSULINU SLIČAN FAKTOR RASTA KOD PACIJENATA SA TOTALNOM GASTREKTOMIJOM“, odbranio je 12.juna2008.godine.

Od 2008. godine zaposlen je na Internoj klinici Kliničkog Centra Crne Gore,i to u Metaboličkoj jedinici,potom na Odjeljenju endokrinologije.

Odlukom Vijeća za specijalističku nastavu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,od 2011.godine je imenovan za mentora dijela specijalističkog staža iz oblasti endokrinologije u referentnoj zdravstvenoj ustanovi KC Crne Gore.

Član je Nacionalne komisije za dijabetes Crne Gore, stručni konsultant Crnogorske agencije za lijekove i medicinska sredstva (CALIMS) ,kao i osnivač i predsjednik Crnogorske asocijacije za menopauzu i andropauzu (CAMA).Autor je i koautor velikog broja naučnih i stručnih radova,objavljenih u časopisima i prezentovanih na domaćim i međunarodnim skupovima. U objavljenim radovima je prvi autor u 4 rada, koautor u 14 radova. Takođe je koautor u dva poglavlja u međunarodnim udžbenicima.

Pohađao je i uspješno završio međunarodnu školu ginekološke i reproduktivne endokrinologije u Madoni di Campiglio-(Italija), januara 2017.godine i u Briselu-(Belgija), februara 2019.godine.

Od marta 2021.godine je član Upravnog odbora Kliničkog centra Crne Gore

U postupku je zakazivanje termina za odbranu doktorske disertacije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора ALEKSANDAR ĐOĐO
Број индекса 5117/2016.

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

ESTROPROGESTAGENI U TERAPIJI SEKUNDARNE
HIPERTENZIJЕ И NEHORMONI

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

У Београду, 17.09.2021.

Потпис аутора

Aleksandar Đođo

образац изјаве о коришћењу

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Истраживање о терапији секундарне
hipertenzije и меморији

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

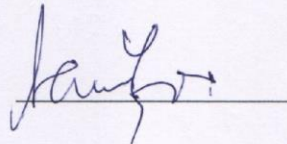
Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 17.09.2021



Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора ALEXANDAR DOGO

Број индекса 5117/2016

Студијски програм ЕНДИКРИТОЛОГИЈА

Наслов рада ESTROPROGESTAGENI U TERAPIJI SEKUNДАРNE HIpERTENzIJE I STEНОRTИЧИ

Ментор PROF DR SREJANA KUPVIC, PROF DR IVAN DOZIC

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 17.09.2021

