

*Arh.farm 2005;55: 76 – 90*

## **Promene biohemijskih parametara u menopauzi**

**Violeta Dopsaj<sup>1,2</sup>, Zorica Šumarac<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Institut za Medicinsku biohemiju KC Srbije,  
<sup>2</sup>Farmaceutski fakultet, Beograd, SCG

---

### **Kratak sadržaj**

Fiziološke promene u menopauzi odraz su promena u cirkulišućim koncentracijama steroidnih hormona. Promene u menstrualnom ciklusu koje nastaju neposredno pre menopauze najbolje se mogu registrovati kroz povišene koncentracije FSH, normalne vrednosti LH i blago povišeni estradiol. Potpuni gubitak menstrualnog ciklusa obično se dešava kada koncentracija FSH premaši 40 IU/L u dva pojedinačna određivanja. U menopauzi se kao posledica izmenjenog hormonskog statusa dešavaju metaboličke promene u različitim tkivima i organima. Menopauza donosi ženi veći rizik za nastanak kardiovaskularne bolesti, osteoporoze, tromboembolijskih poremećaja, poremećaja kognitivnih funkcija, autoimunih bolesti i dr. Prestanak ovarijalne sinteze estrogena s jedne, a povećana produkcija proinflammatoryh citokina (TNF, IL-1, IL-6) sa druge strane stvaraju uslove za razvoj inflamatornog odgovora koji se nalazi u osnovi mnogih patoloških procesa. U menopauzi i posle menopauze žene imaju izmenjen lipidni status: povećane koncentracije holesterola, triglicerida, apo-B i LDL holesterola i smanjen HDL-holesterol. Koštana gustina se smanjuje sa starošću i zavisi od trajanja estrogenskog deficita kod žena posle menopauze što povećava rizik od nastanka osteoporoze. Menopauzu takođe karakterišu protrombotički efekti koji se manifestuju porastom aktivnosti FVII, FVIII i fibrinogena. Promene u produkciji hormona duž hipotalamus-hipofiza-ovarijum ose u menopauzi, i odgovori različitih nereproduktivnih somatskih tkiva i nervnog tkiva na te promene predmet su velikog broja istraživanja.

**Ključne reči:** menopauza, estrogeni, kardiovaskularna bolest, osteoporoza, hemostaza

---

e-mail: violetap@eunet.yu

## Uvod

U toku života žena prolazi kroz više perioda čije je poznavanje neophodno da bi se prepoznali simptomi i fiziološki mehanizmi koji ih opisuju. Klimaks, termin koji se danas retko koristi, označava kraj ovarijalne funkcije udružen sa neregularnim menstrualnim ciklusom i vazomotornim simptomima. Perimenopauza predstavlja vreme između početka klimaksa i godinu dana nakon zadnje menstruacije. Prelazni period označen kao menopauza zamenjuje termine perimenopauza i klimaks kao bolji naziv koji opisuje fiziološke promene koje prate prekid ovarijalne funkcije. Premenopauza je reproduktivni period žene pre početka menopauze, dok postmenopauza predstavlja period života žene posle menopauze (1, 2). Promene u produkciji hormona duž hipotalamus-hipofizna-ovarijum ose u menopauzi, i odgovori različitih nereproduktivnih somatskih tkiva i nervnog tkiva na te promene tokom menopauze predmet su velikog broja istraživanja. Današnja saznanja govore da je objašnjenje da se u osnovi menopauzalnih promena nalazi samo gubitak sinteze estrogena u jajnicima suviše je jednostavan (3). U prilog tome govore sledeće činjenice: incidenca osteoporotičnih fraktura kod žena dva puta je veća nego kardiovaskularne bolesti, broj žena obolelih od diabetesa tip 2 se naglo povećava posle 45. god., a broj srčanih oboljenja posle 55. god. života.

Menopauza počinje sa prvim progresivnim promenama i prekidima u menstrualnim ciklusima. U normalnom menstrualnom ciklusu premenopauzalne žene produkcija estrogena i progesterona odvija se ciklično. Oko 35. godine života kod žene počinju hormonske promene praćene sniženjem fertiliteta, što je 10-15 godina pre menopauze. Posle četrdesete godine života, nekoliko godina pre menopauze, progresivno opada broj folikula jajnika, sve veći broj menstrualnih ciklusa je anovulatoran, a dužina menstrualnog ciklusa se produžava. Srednja vrednost godina za menopauzu je 51, a tranzicija od normalnog funkcionisanja jajnika do gubitka menstruacije, može trajati 1-10 godina (4).

Menopauza predstavlja optimalan period za ispitivanje opšteg zdravlja žene i praćenje udarnih fizioloških promena koje dolaze sa menopauzom. Dugoročni ciljevi ovakvog pristupa bi se sastojali u održavanju optimalnog kvaliteta fizičkog i mentalnog zdravlja žene, ali i u ranom otkrivanju hroničnih bolesti koje nastaju u ovom periodu.

## Hormonske promene u menopauzi

Fiziološke promene u menopauzi odraz su promena u cirkulišućim koncentracijama steroidnih hormona. Steroidni hormoni obuhvataju hormone

kore nadbubrega (kortizol, aldosteron, i adrenalne seksualne hormone) i polne hormone (estrogeni, androgeni i progesteron). Supstrat za sintezu steroidnih hormona je holesterol koji se sintetise u skoro svim tkivima humanog organizma (2, 5). U većim količinama holesterol se sintetise u jetri, crevima, kori nadbubrega i reproduktivnim organima (ovarijumi i testisi). Od ukupne količine holesterola u organizmu polovina je *de novo* sintetisana. Za sintezu holesterola koristi se acetil-KoA nastao u metaboličkim procesima u mitohondrijama: beta oksidacije dugolančanih masnih kiselina, oksidacije piruvata i oksidacije ketogenih amino kiselina leucina i izoleucina.

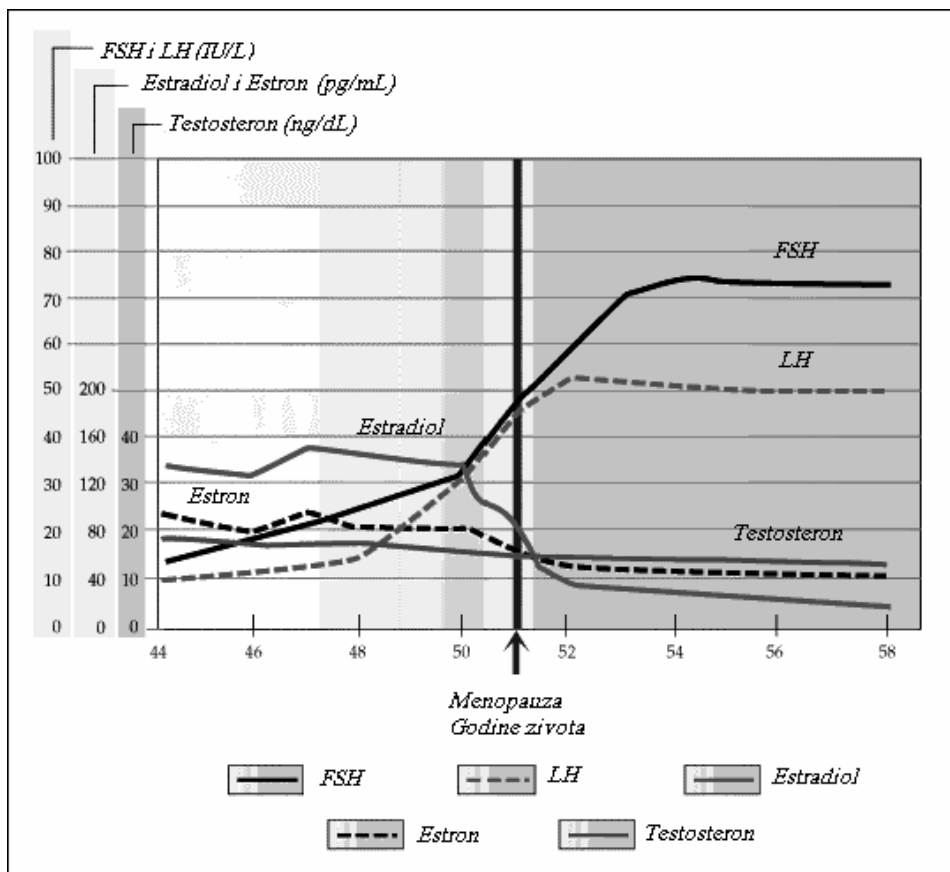
U reproduktivnom periodu, estradiol ( $E_2$ ) je najmoćniji estrogen prisutan u najvećoj količini, estron ( $E_1$ ) je prisutan u značajnoj količini ali manje aktivan u odnosu na estradiol, estriol je slab estrogen i metabolit je estrona i estradiola. Postoje najmanje 2 tipa estrogenskih receptora  $ER\alpha$  i  $ER\beta$ , koji su široko rasprostranjeni u različitim tkivima (uterus, jajnici, testisi, vaskularni zid, bubrezi, prostata, kosti, CNS, srce) i dva progesteronska receptora (6). Estradiol, kao i ostali hormoni, pošto se sintetise u jajnicima krvotokom dospeva do drugih tkiva, uključujući uterus i dojke. U dojkama estradiol nakon vezivanja za specifična receptorska mesta povećava deobu ćelija, dok u materici dovodi do zadebljavanja endometrijuma. Promene u menstrualnom ciklusu koje nastaju neposredno pre menopauze najbolje se mogu registrovati kroz povišene koncentracije FSH i snižene vrednosti inhibina, normalne koncentracije LH i blago povišeni estradiol. Serumski estradiol se ne smanjuje sve do godinu dana pre menopauze. Blago povećanje koncentracije FSH predstavlja najraniju i najpostojaniju klinički merljivu hormonsku promenu u reproduktivnom periodu žene (5, 7). Ako je FSH u ranoj folikularnoj fazi menstrualnog ciklusa žene veći od srednje koncentracije FSH žene u reproduktivnom periodu uvećan za 2 standardne devijacije, to je prvi znak da žena neminovno ulazi u menopauzu (4). Koncentracija LH na početku menopauze može biti normalna, ali i povišena, prateći već smanjenu produkciju steroidnih hormona ovarijuma i povećane koncentracije GnRH (8). Prvo rano selektivno povećanje FSH izazvano je smanjenom sekrecijom inhibina B koji je rani marker folikularne atrezije i redukovanog broja folikula a sintetišu ga granulozne ćelije folikula. Inhibin A i B su prvi put opisani 1990.g i predstavljaju hormone koji direktno utiču na razvoj folikula tako što suprimiraju produkciju FSH (2, 4, 9). Pored inhibina B smanjuje se i nivo inhibina A (sintetišu ga luteinizovane granulozne ćelije i corpus luteum), koncentracija progesterona i testosterona.

Ove promene u serumskim koncentracijama hormona odražavaju smanjenje ovarijalne rezerve i najpouzdanije se mogu detektovati praćenjem hormonskog statusa kroz 2-3 ciklusa. Kako sve više dominiraju anovulatorni

ciklusi, FSH i LH postaju hronično povišeni (10-20 puta se povećava FSH, a 3-5 puta LH, estradiol ispod 50 pg/mL). U početnom periodu menopauze povišene su vrednosti FSH uz normalne koncentracije LH. Potpuni gubitak menstrualnog ciklusa obično se dešava kada koncentracija FSH premaši 40 IU/L u dva pojedinačna određivanja (2). Tada sinteza FSH i LH više nije regulisana negativnom feedback vezom od strane estrogena i progesterona, pa koncentracije FSH i LH dostižu pik u pedesetim godinama života žene. Visoke koncentracije FSH i LH ostaju nekoliko godina posle menopauze a zatim vrednosti opadaju. U postmenopauzi vrednosti LH i FSH mogu biti iznad 100 IU/L. FSH je obično viši od LH zato što se LH eliminiše iz krvi brže i verovatno zato što niske koncentracije inhibina u menopauzi selektivno dovode do povećane FSH sekrecije. Ipak, povišen LH je važan faktor koji održava ovarijalnu sekreciju androstendiona i testosterona, iako produkcija steroida posle menopauze opada (5, 10). Posle menopauze, produkcija estradiola opada za 90% a male koncentracije estradiola nakon menopauze nastaju konverzijom estrona u perifernim tkivima. Estron, dominantni estrogen posle menopauze, nastaje konverzijom adrenalnog androstendiona u perifernim tkivima pod uticajem aromataze, pre svega u adipoznim tkivima. Primarni steroidni hormoni u postmenopauzalnom ovarijumu su androstenedion i testosteron.

Premenopauzalna produkcija androstenediona od 3 mg dnevno opada na 1.5 mg. Ovo smanjenje produkcije je primarno zbog redukovano učešća ovarijuma u cirkulišućem pulu androstendiona. Najveći deo produkcije androstendiona kod postmenopauzalnih žena odvija se u nadbubregu, a samo manji deo potiče iz ovarijuma. Sa starenjem, koncentracija androgena se smanjuje, androstendion se smanjuje za 50%, testosteron za 30% (i dalje ga sekretuje stroma ovarijuma pod uticajem LH). Testosteron je prekurzor u sintezi ostalih polnih hormona. Oko 4% cirkulišućeg testosterona se pretvara u dihidrotestosteron (DHT) dok se oko 0.2% cirkulišućeg testosterona pretvara u estrogene u različitim tkivima koja sadrže enzim aromatazu. Masno tkivo dojke je glavno mesto aktivnosti aromataze, ali istu aktivnost imaju mišići, mozak, jetra (7, 11). Ovako nastali estrogene imaju više androgeno nego antiandrogeno dejstvo, pa otuda i širok spektar fizioloških dejstava nastalih androgenih steroida. Oko 2% od ukupnog testosterona u krvi je u slobodnoj, lako difuzibilnoj formi. Ovaj slobodan testosteron je biološki najaktivnija forma u odnosu na vezani testosteron zbog njegove sposobnosti da pasivnom difuzijom ulazi u citozol ciljnih ćelija. Najveći deo frakcije ukupnog testosterona u plazmi sačinjava testosteron vezan za globulin (sex hormon-binding globulin - SHBG) i predstavlja pul za difuzibilnu slobodnu frakciju. Pored testosterona, SHBG se vezuje za estrogen i progesteron i njegova koncentracija u plazmi utiče na biološku aktivnost seksualnih hormona (4, 12). U reproduktivnom periodu

glavni izvor progesterona je corpus luteum, a male količine se stvaraju u nadbubregu posle menopauze.



**Slika 1.**

Hormonski status žene u reproduktivnom periodu i menopauzi

Različite metaboličke promene u menopauzi kao posledica izmenjenog hormonskog statusa dovode do promena u distribuciji masnog tkiva i rezistencije na insulin. Povećaju se adipocitni citokini (adiponektin), plazminogen aktivator inhibitor-1 (PAI-1), proinflamatorni citokini (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) i time se stvaraju uslovi za razvoj metaboličkog sindroma koji uključuje povećanje gojaznosti, razvoj rezistencije na insulin, dislipidemiju, povišenje krvnog pritiska, hiperkoagulaciju i proinflamaciju. Incidenca

metaboličkog sindroma se povećava sa godinama kod muškaraca i žena, ali žene pokazuju veći rizik posle menopauze (4).

## **Metabolizam lipida, ateroskleroza i kardiovaskularne bolesti u menopauzi**

Normalan metabolizam lipida u organizmu žene u reproduktivnom periodu je pod značajnim uticajem estrogena što se može videti u razlici u koncentraciji LDL-holesterola kod žena u odnosu na muškarce (13). Estrogeni povećavaju hepatičnu sekreciju VLDL, ali istovremeno utiču i na dalji katabolizam ovih čestica u LDL i njihovo efikasno ukljanjanje preko LDL-receptora. Estrogeni pojačavaju sintezu LDL-receptora i njihovo efikasno ukljanjanje putem jetre. Takođe, estrogeni pojačavaju izlučivanje holesterola u vidu žučnih kiselina putem žuči, stimulišu sintezu HDL čestica i na ovaj način ukljanjaju holesterol iz perifernog tkiva. Zbog svega navedenog, žene u reproduktivnom periodu imaju povoljniji lipidni status, niži LDL-holesterol i viši HDL holesterol, niže vrednosti triglicerida, odnosa ukupan holesterol/HDL i apo-B, i više vrednosti Lp A-I, veće HDL čestice i veći procenat HDL<sub>2</sub> / HDL<sub>3</sub> odnosa u poređenju sa ženama u postmenopauzi i muškarcima. U postmenopauzi zbog prestanka lučenja estrogena, rastu koncentracije ukupnog holesterola i LDL-holesterola, dok HDL-holesterol kod žena i po prestanku lučenja estrogena ostaje viši za 20% u odnosu na muškarce. Posle menopauze žene imaju značajno povećan nivo svih lipoproteina koji sadrže apo-B (14, 15).

Kardiovaskularne bolesti (KVB) kod mladih žena i žena srednjih godina se ređe javljaju u poređenju sa muškarcima istih godina, posebno ako nemaju drugih faktora rizika (pušenje, hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes). Posle menopauze, u pedesetim godinama života, žena ima verovatnoću 46% da će razviti KVB i 35% da će od nje umreti (16, 17). Rizik od ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti povećava se posle menopauze što je navelo na pretpostavku da estrogeni štite od pojave KVB. Brojne kliničke studije potvrdile su ovu pretpostavku, ali tačan mehanizam još uvek nije poznat. Estrogeni mogu da deluju na bilo koju fazu u razvoju ateroskleroze, mada većina studija ukazuje na efekat estrogena u najranijoj fazi tako što moduliraju proces koji dovodi do ateroskleroze. Pored već pomenute povećane ekspresije apo B/E receptora u jetri, jedan od mogućih mehanizama antiteratogenog delovanja estrogena je i njihova sposobnost da deluju antioksidativno zbog prisustva fenolne grupe u molekulu, preko povećanja količine HDL. Svojim antioksidativnim delovanjem estrogeni inhibiraju aktivaciju endotela krvnih sudova proizvodima oksidacije lipida, sprečavaju adheziju monocita i T-limfocita na endotelne ćelije i razvoj

inflamatornog odgovora (18, 19). Veoma malo se zna o dejstvu progestina, androgena i aktivina. Metabolit 27-hidroksiholesterol koji se u visokim koncentracijama nalazi u aterosklerotičnim krvnim sudovima, interferira sa sa dejstvom estrogena čime se može objasniti slabiji protektivni efekat estrogenske terapije kod pacijentkinja sa vaskularnom bolešću (19, 20, 21).

Mehanizam koji dovodi do povećanja rizika za pojavu KVB posle menopauze još nije objašnjen na zadovoljavajući način. Najverovatnije objašnjenje je da gubitak funkcije ovarijuma ima za posledicu nedostatak endogenih estrogena koji utiču na nivo lipida i apolipoproteina u krvi, kao i na krvni pritisak, što u kombinaciji sa drugim faktorima rizika za pojavu ateroskleroze može dovesti do nastanka KVB. Određene stečene navike i način života utiču na lipidni status i predstavljaju faktore rizika za nastanak ateroskleroze. Epidemiološke studije su pokazale nepovoljan efekat pušenja i alkohola na lipidni status, pri čemu ove navike pokazuju dozna zavisni efekat. Utvrđeno je da umerene doze alkohola povoljno deluju na lipidni status i povećavaju HDL-holesterol (zbog indukcije u sintezi apo-A). Smanjena fizička aktivnost i gojaznost mogu dovesti do hiperlipidemije. Aterogena ishrana sa visokim sadržajem životinjske masti deluje nepovoljno na lipidni status i povećava rizik od ateroskleroze (16, 19).

Značajno smanjenje rizika za pojavu KVB postiže se davanjem egzogenih hormona i to kombinacije estrogena i progestina, kojima se postiže smanjenje koncentracije lipida koji učestvuju u procesu aterogeneze. Efekat terapije oralnim kontraceptivima i hormonskom supstitucijom na lipidni status žene zavisi od oblika, odnosa estrogena i progestina u primenjenim preparatima (21). Efekat progestina je suprotan efektima estrogena tj povećavaju LDL- i ukupan holesterol. Progestini stimulišu sintezu lipoproteina u jetri, ali ne i njihovu eliminaciju. Kontraceptivi novije generacije nemaju nepovoljan efekat na lipidne parametre. Najnovija istraživanja pokazuju da u proceni rizika od KVB veliki značaj ima određivanje visoko osetljivog CRP: vrednosti koje su < 1, od 1 do 3 i > 3mg/L odgovaraju grupama sa niskim, srednjim i visokim rizikom. Takođe je nađeno da je CRP superiorniji marker u odnosu na LDL-holesterol i da su žene koje imaju visok CRP i nizak HDL-holesterol pod većim rizikom od nastanka KVB od onih koje imaju visok LDL-holesterol i nizak CRP, a da je vaskularni rizik približno isti i kod žena koje uzimaju i ne uzimaju HRT (22).

## Biohemijski parametri za ispitivanje lipidnog statusa i rizika od nastanka KVB

U kliničkoj praksi lipidi i lipoproteini se određuju u cilju:

- postavljanje dijagnoze dislipidemije,
- utvrđivanje rizika od KVB i
- utvrđivanje terapije.

Biohemijska ispitivanja dislipoproteinemija zasnivaju se na određivanju:

- lipidnih komponenti (holesterola i triglicerida) u sastavu lipoproteinskih čestica
- apolipoproteina.

### U okviru lipidnog statusa najčešće se određuju:

- ukupni holesterol, HDL- i LDL-holesterol i trigliceridi.

Određivanje ovih komponenti lipidnog statusa spada u osnovni nivo određivanja i dovoljan je za dijagnozu postojanja dislipidemije i povećanog rizika za KVB. Otkrivanje pravog uzroka dislipoproteinemije zahteva sledeća ispitivanja:

- određivanje apo A-I, apo B, Lp(a);
- kvantitativna elektroforeza lipoproteina;
- polimorfizam apo E, apo B-100, itd;
- određivanje oksidovanog LDL, malih gustih LDL, itd;
- određivanje aktivnosti enzima LPL, LCAT, CETP, itd.

### Uticaj hormonskih promena u menopauzi na koštano tkivo

Hormoni su neophodni za normalan metabolizam koštanog tkiva. Na homeostazu koštanog tkiva najveći uticaj imaju:

- **Kacitonin**, hormon tireoidne žlezde koji inhibira koštanu resorpciju,
- **Vitamin D** koji reguliše apsorpciju Ca i mineralizaciju kostiju,
- **Paratireoidni hormon** (PTH) koji stimuliše resorpciju kostiju i
- **Estrogen**, koji stimuliše formiranje kostiju povećavajući sekreciju kalcitonina i inhibirajući dejstvo paratireoidnog hormona.



Estrogeni deluju na koštano tkivo preko niza faktora rasta tako što stimulišu sintezu TGF- $\beta$  i velikog broja citokina. Na taj način indirektno, sekrecijom stimulatornih i inhibitornih citokina oslobođenih iz osteoblasta smanjuje se funkcija osteoklasta i inhibira razgradnja kosti. S druge strane estrogeni imaju i indirektan uticaj na metabolizam kostiju povećanjem osetljivosti ćelija štitne žlezde na hipokalcemiju, čime se stimuliše izlučivanje kalcitonina a smanjuje sekrecija PTH i vitamina D. Takođe, estrogeni smanjuju osetljivost koštanog tkiva od resorptivnog uticaja PTH, smanjujući osetljivost receptora za PTH i vitamin D, a istovremeno povećavaju osetljivost kalcitoninskih receptora na osteoblastima. Stimulacijom lučenja hormona rasta i insulinu sličnog faktora rasta-1 (IGF-1) pospešuju koštanu izgradnju. Kod žena u reproduktivnom periodu ovaj sistem je manje više u ravnoteži, dok kod žena u menopauzi pad estrogena potencira dejstvo PTH i povećava brzinu i obim resorpcije kosti. Nedostatak estrogena u periodu posle menopauze je u direktnoj korelaciji sa povećanim gubitkom koštane mase, pri čemu deficit estrogena ne izaziva kod svih žena isti efekat usled uticaja genetskih faktora ili razlike u osetljivosti receptorskog mehanizma (23, 24). Proces smanjenja koštane mase počinje još od 30-tih godina života kod oba pola i nastavlja se kontinuirano do kraja života, a žene su tri puta ugroženije od muškaraca za nastanak osteoporoze (20, 21).

U prvim godinama posle zadnje menstruacije gubitak koštane mase je 3-5% godišnje (kod nekih žena 5-10 %), da bi se kasnije smanjio na 1-2% godišnje. Imajući ovo u vidu žene mogu da izgube do 50 % koštane mase do 70-tih godina života dok muškarci izgube do 25 % sa 90 godina. Gubitak koštane mase za 10 % povećava rizik od fraktura dva puta. Preko 40 % žena ima najmanje jedan prelom izazvan osteoporozom (4, 19).

## **Biohemijski markeri procesa formiranja i razgradnje kostiju**

Klasični biohemijski parametri za ispitivanje koštanog tkiva su kalcijum, fosfor i alkalna fosfataza. Poslednjih godina je u naglom porastu razvoj i primena biohemijske dijagnostike, kako za rano otkrivanje tako i za praćenje promena na koštanom tkivu. Metabolizam kostiju je dugo godina bilo teško dijagnostikovati klasičnim biohemijskim parametrima, ali poslednjih nekoliko godina razvijeni su osetljivi postupci za određivanje markera formiranja i resorpcije kostiju (4, 24). Marker formiranja kosti nastaju u procesu osteoblastne sinteze novih proteina koštanog matriksa, i oni su specifični za formiranje kosti. U cirkulaciji se nalaze i markeri resorpcije kosti, kao proizvodi koji nastaju dejstvom osteoklasta na kost. Najbolji pokazatelji resorpcije kosti

su proizvodi razgradnje kolagena. Ovi biohemijski markeri imaju značajnu vrednost za skrining, dijagnostiku i praćenje osteoporoze s obzirom da odražavaju aktivnost ćelija koje su odgovorne za metabolizam kosti. Osteoklasti su resorptivne ćelije čijom aktivnošću se rastvara mineralni deo kostiju i razgrađuje organski matriks. Kao posledica ove njihove aktivnosti dolazi do oslobađanja kalcijuma, fosfora, brojnih enzima kao i degradacionih produkata iz koštanog matriksa koji se mogu određivati u serumu i u urinu.

### **Biohemijski markeri procesa formiranja kosti su:**

- koštana alkalna fosfataza, osteokalcin, C-terminalni propeptid kolagena tipa I, N-terminalni propeptid kolagena tipa I, osteonektin, osteopontin koštani sialoprotein II (BSP).

### **Biohemijski markeri procesa razgradnje kosti su:**

- tartarat rezistentna kisele fosfataze, kalcijuma u serumu i razgradni produkti kolagena, hidroksiprolin, piridinolin i deoksimiridinolin u urinu.

Procenat gustine koštane mase se smanjuje sa starošću i zavisi od trajanja estrogenskog deficita kod žena. Referentna metoda za merenje koštane gustine je osteodenzitometrija-DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry) koja meri gustinu koštane mase u kičmi i bedru. Preporučuje se da DEXA treba uraditi svake dve godine radi praćenja tretmana i progresije bolesti. Kod osteoporoze postoji paralelan porast aktivnosti svih markera procesa formiranja kosti, ali je različitog intenziteta u zavisnosti od različitog stadijuma razvoja osteoblasta i različitog uticaja aktivatora i inhibitora sinteze ispitivanih markera u različitim stadijumima bolesti. Idealan dijagnostički protokol u proceni nastanka, razvoja i praćenja osteoporoze i kao i uspešnosti terapije predstavljala bi DEXA u kombinaciji sa određivanjem još najmanje dva koštana biomarkera, jer bi se tako najsigurnije stekao uvid o promenama koje se dešavaju na nivou ćelije u koštanom tkivu (4, 19, 20, 24). Serumski Ca, P i ALP kod osteoporoze mogu poslužiti samo kao grubi biohemijski parametri u praćenju rizika od nastanka osteoporoze, jer imaju malu dijagnostičku osetljivost i specifičnost.

## **Hemostaza u menopauzi**

Promene u aktivaciji kaogulacionog i fibrinolitičkog puta mogu imati veliku ulogu u patogenezi koronarne bolesti. Veliki broj istraživanja je pokazalo da iako je menopauza udružena sa gubitkom kardiovaskularne zaštite, rizik od nastajanja tromboembolijskih poremećaja nije povećan (4, 20). Menopauzu karakterišu protrombotični efekti koji se manifestuju porastom aktivnosti FVII,

FVIII i fibrinogena. Nekoliko studija je potvrdilo povećanje koncentracije PAI-1 u plazmi, i time povećanje rizika od ateroskleroze i ishemičnih manifestacija u postmenopauzalnom periodu u odnosu na premenopauzu (25, 26). Nastale promene u faktorima koagulacije možda se mogu objasniti njihovom izmenjenom sintezom ili potrošnjom a koje su posledica hiperkoagulabilnosti usled nastale ateroskleroze. Na sve ove promene u hemostazi istovremeno mogu uticati i pušenje, gojaznost, lipidi, alkohol, dijabetes. Fibrinogen i PAI-1 pripadaju reaktantima akutne faze i mogu istovremeno reflektovati postojanje inflamacije i ateroskleroze i povećan rizik od nastanka tromboze. Fizičkim vežbanjem se povećava fibrinoliza pa otuda pozitivni efekti kod žena u menopauzi koje upražnjavaju redovnu fizičku aktivnost.

O uticaju hormonske supstitucione terapije (HRT) na tromboembolijske komplikacije postoje kontraverzni rezultati (26, 27). Rizik od nastanka tromboza tokom primene HRT je generalno mali, ali je zato neophodno detaljno ispitati žene koje su u rizičnoj grupi za nastanak venskih i arterijskih tromboza, kako bi im se eventualno preporučila ili ograničila upotreba hormonske terapije.

### **Preporučeni parametri hemostaze za praćenje efekata HRT**

Screening testovi: PT, APTT, fibrinogen

Inhibitori koagulacije: PS, PC, APC, AT III

Fibrinoliza i inhibitori fibrinolize: plazminogen, PAI-1 i  $\alpha_2$ -antiplazmin

Markeri aktivirane koagulacije i fibrinolize: D-dimer,  $F_{1+2}$ , TAT, FPA, PAP.

### **Hormonske promene u menopauzi i mentalne funkcije**

Hormonske promene u menopauzi udružene su sa vazomotornim simptomima koji su izazvani disfunkcijom u termoregulaciji preko hipotalamusa. Promene u dopaminu, norepinefrinu i serotoninu udružene su takođe sa koncentracijom estrogena i doprinose vazomotornim simptomima u menopauzi. Simptomi pored valunga i znojenja, uključuju osetljivost i svrab kože, ubrzani rad srca, i anksioznost. Druge patofiziološke alteracije dovode do promena u mentalnim funkcijama, raspoloženju, i spavanju, što nije još dovoljno ispitano (4, 19, 20). Veliki broj studija bavi se ispitivanjem veze između deficijencije estrogena i povećane incidence Alchajmerove bolesti kod postmenopauzalnih žena. Dokazano je da steroidni polni hormoni utiču na strukturu mozga i njegove funkcije u toku razvoja i reproduktivnog perioda. Ovarijalni hormoni utiču i na nereproduktivne funkcije, uključujući motorne funkcije, poremećaje raspoloženja, mentalne funkcije, bol i sl (2, 4, 19, 28).

## Dijagnostika menopauze

Dijagnoza menopauze kod žena preko 40 god života postavlja se na osnovu kliničkih simptoma i laboratorijskih analiza (21).

### Laboratorijski testovi

1. Određivanje  $\beta$ -hCG u evaluaciji potencijalne trudnoće.
2. Određivanje TSH hs u cilju ispitivanja disfunkcije tiroidne žlezde koja pokazuje slične simptome: menoragija, jako znojenje, neurokognitivne promene. Ukoliko klinička slika pokazuje sumnju na hemoragiju treba uraditi krvnu sliku sa trombocitima, PT i APTT. Dalje ispitivanje u sluključuje dijagnostiku koagulopatija.
3. Zbog neregularnosti menstruacije postoji široka varijabilnost u produkciji FSH, LH i estradiola, pa rezultati određivanja serumskih koncentracija ovih hormona u toku menopauzalne tranzicije nisu od velike pomoći. Povišeni FSH ukazuje da se ovarijalna funkcija smanjuje, ali se ne može predvideti kada će se dogoditi zadnja menstruacija.
4. Primena oralnih kontraceptiva u toku menopauze smanjuje menopauzalne simptome, maskira menopauzu i suprimira FSH. Ipak, određivanje FSH može pomoći u dijagnostici menopauze kod žena sa vazomotornim simptomima i histerktomijom bez uklanjanja jajnika. Takođe u kliničkim situacijama sa iznenadnim prekidom menstruacije kod žene pre 40 god., a sa negativnim  $\beta$ -hCG, određivanje FSH, prolaktina i TSH omogućava dijagnozu prematurnog ovarijalnog oštećenja, prolaktinoma (tumor hipofize) ili disfunkcije tiroidne funkcije.

### Diferencijalna dijagnoza

Kod žena između 45. i 55. godine života sa progresivnom oligomenorejom, sa velikom sigurnošću se može posumnjati na početak menopauze, pogotovu ako postoje i vazomotorni simptomi. U ovakvim situacijama diferencijalna dijagnoza nije potrebna. Kod mlađih žena kod kojih nema vazomotornih simptoma a došlo je do prekida menstruacije mora se uraditi šira diferencijalna dijagnostika. Diferencijalna dijagnoza oligomenoreje i sekundarne amenoreje uključuje trudnoću, prolaktinom, disfunkciju tiroidee, upotrebu lekova i druga endokrinološka ispitivanja. Za žene sa obilnim intermenstrualnim krvarenjima, diferencijalna dijagnoza uključuje ispitivanje hipotireoidizama, hipertireoidizama, polipe endometrijuma, neoplazmu endometrijuma i cerviksa, karcinom jajnika i sl (2).

## Literatura

1. Yen S. The biology of menopause. *J Reprod Med* 1977;18:287–96.
2. Serdar E Bulin, Eli Y Adashi. The physiology and pathology of the female reproductive axis in *Williams Textbook of Endocrinology*. 2003, Saunders, X th ed.
3. Mc Kinlay S, Brambilla D, Posner J. The normal menopause transition. *Maturitas*; 1998;14:103–115.
4. Biology of the perimenopause: impact on health and aging: Summary of an National instituts of Health workshop, 2004; Bethesda, Meryland, USA.
5. Santaro N, Brown J, Adel T, et al. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1495–501.
6. Stefan Nilsson, Sarin Makela, et al. Mehanism of estrogen action. *Physiological Reviews* 2002; vol 8 (4).
7. Adashi E. The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen-producing gland. *Fertil Steril* 1994;62:20–7.
8. Metcalf M, Livesay J. Gonadotropin excretion in fertile women: effect of age and the onset of the menopausal transition. *J Endocrinol* 1985;10:357–362.
9. Hee J, Mac Naughton J, Bangah M, et al. Perimenopausal patterns of gonadotrophins, immunoreactive inhibin, oestradiol and progesterone. *Maturitas* 1993;18:9–20.
10. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, et al: Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;84:4025.
11. Landgren BM, Collins A, Csemiczky G: Menopause transition: annual changes in serum hormonal patterns over the menstrual cycle in women during a nine-year period prior to menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2763.
12. Ranevik G, Jeppsson S, Johnell O, et al. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 1995;21:103–13.
13. McGill HC Jr, Stern MP. Sex and atherosclerosis. *Atheroscler Rev* 1979;4:157–242.
14. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993;98:83–6.
15. Brown SA, Hutchinson R, Morrisett J, et al. Plasma lipid, lipoprotein cholesterol and apoprotein distribution in selected US communities. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1139–42.
16. Spasić S. Menopauza, metabolizam lipida i kardiovaskularna bolest. *Arh.farm.* 6 (976–7) 1998

17. Campos H, McNamara J, Wilson P, et al. Differences in low density lipoprotein subfractions and lipoproteins in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:30–5.
18. Van der Graaf Y, de Klein MJ, van der Schouw YT. Menopause and cardiovascular disease. *Obstet Gynecol* 1997;18:113–20.
19. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al: Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertility and Sterility* 76:874, 2001.
20. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Stages of Reproductive Aging Workshop. *Climacteric* 4:267, 2001.
21. Sturdee, David W. The facts of hormone therapy for menopausal women. The Parthenon publishing group, 2004.
22. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative Observational Study. *JAMA* 2002;288:980–7.
23. Juliet E Compston. Sex and bone. *Physiological Reviews* 2201; vol 81.
24. Ilić M. Značaj kliničko biohemijskih parametara u praćenju osteoporoze. Doktorska disertacija. Farmaceutski fakultet, 1999, Beograd.
25. Conard J, Samama MM. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and haemostasis. *Blackwell Science Ltd Cephalalgia* 2000;20:175–82.
26. Koh KK, Horne MK III, Csako G, et al. Relation of fibrinolytic potentiation by estrogen to coagulation pathway activation in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1999;83:466–9.
27. Meade TW. Hormone replacement therapy and hemostatic function. *Thromb Haemostas* 1997;78(1):765–9.
28. Kaufert PA, Gilbert P, Tate R. The Manitoba Project: a re-examination of the link between menopause and depression. *Maturitas* 1992; 14: 143–55.

# Biochemical changes in menopause

Violeta Dopsaj<sup>1,2</sup>, Zorica Šumarac<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Medical Biochemistry, Clinical Center of Serbia,

<sup>2</sup> Faculty of Pharmacy, Belgrade

---

## Summary

Physiological changes in menopause are the reflection of changes of circulating steroid hormone concentrations. The changes of menstrual cycles occurring just before menopause may be recorded best by higher FHS, normal LH concentrations and slightly increased estradiol level. Cessation of menstruation usually occurs when FSH concentration exceeds 40 IU/L in two separate measurements. In menopause, an altered hormonal status results in metabolic changes of various tissues and organs. Menopause in women carries higher risk of cardiovascular diseases, osteoporosis, thromboembolic disorders, impairments of cognitive functions and autoimmune diseases, etc. Termination of ovarian synthesis of estrogen, on one hand, and increased production of proinflammatory cytokines (TNF, IL-1, IL-6), on the other, provide conditions for inflammatory response which underlies many pathological processes. During and after menopause, lipid status is changed in women, as follows: higher concentrations of cholesterol, triglycerides, apo-B and LDL cholesterol and reduced HDL cholesterol. Bone density becomes lower with aging and depends upon duration of estrogen deficit in women after menopause, what increases the risk of osteoporosis. Menopause is also characterized by prothrombotic effects manifested by higher activity of FVII, FVIII and fibrinogen. The changes of hormone production of hypothalamus-hypophysis-ovarium axis in menopause, and responses of different non-productive somatic and nervous tissue to these respective have been the issue of many investigations.

**Key words:** menopause, estrogens, cardiovascular diseases, osteoporosis, hemostasis

---