

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Goran Čitlučanin

**UTICAJ TERAPIJE
ESTROPROGESTAGENIMA U
MENOPAUI NA INSULINSKU
SENZITIVNOST I METABOLIZAM LIPIDA**

doktorska disertacija

Beograd, 2018

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Goran Čitlučanin

**THE INFLUENCE OF THERAPY OF
ESTROPROGESTAGENES IN
MENOPAUSE ON INSULATIC
SENSITIVITY AND LIPID METABOLISM**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018

MENTOR:

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

ČLANOVI KOMISIJE:

Prof. dr Dimitra Kalimanovska Oštrić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

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

Prof. dr Zoran Hajduković, profesor Medicinskog fakulteta VMA, Klinika za endokrinologiju, Vojnomedicinska Akademija, Beograd,

Koristim ovu priliku da se zahvalim svom mentoru prof. dr Svetlani Vujović, na svesrdnoj i veoma profesionalnoj podršci u svim fazama izrade ove disertacije. Ogromna radna energija, neiscrpne ideje, duhovna i intelektualna snaga, pretočeni u dobronamernost celog njenog stručnog tima, motivisali su me da istrajem na putu sticanja širokih znanja.

Veliku zahvalnost upućujem prof. dr Dimitri Kalimanovskoj Oštrić, koja mi je pružila priliku i ukazala poverenje da se zajedno sa ostalim članovima Katedre opšte medicine nađem na trasiranju staze njenih uspeha, što smatram privilegijom.

Posebnu zahvalnost dugujem dr Fadilu Canoviću na izuzetnom entuzijazmu, nesebičnoj stručnoj pomoći, izvanrednom metodološkom pristupu u rasvetljavanju mnogih aspekata ove doktorske disertacije a ponajviše na jačanju vere u onu Hipokratovu : "Moje kolege će biti braća".

Duboko odana profesiji, svesna svojih, uz prepoznavanje tuđih kvaliteta, sticanjem ali i davanjem svojih znanja, godinama šireći vidike naše struke, uz svoju bezgraničnu ljubav prema opštoj medicini, prim. dr Mirjana Lapčević i ovog puta, nije štedela pomoć za moj napredak, na čemu se od srca zahvaljujem.

Prim. dr Mirjana Mojković, gorostas ljudskosti i nenametljivosti, svojim prostranim znanjima i umećima, stvarala je vizije razvoja i uspona opšte medicine Srbije, uzdignuvši joj ugled i van granica, meni je uvek bila oslonac, koji se nekako podrazumevao. Verujem da i na nebu čuje zahvalnost za sve dobro što darivala mi je.

Zahvaljujem na saradnji i podršci osoblju RIA laboratorije Kliničkog centra Srbije, poštovanim ispitanicama, koje su uzele učešće u istraživanju i svim prijateljima koji su pomogli izradu ove teze.

A u t o r

Ovu doktorsku disertaciju posvećujem:

mojim roditeljima, Milanu i Miroslavki, koji su svojim poštenim i skromnim postojanjem pomogli da spoznam prave ljudske vrednosti i naučili me, kako se i u visine bez krila može,

mojim sestrama, Snežani i Gordani, uz zahvalnost na beskrajnoj podršci i nesebičnom davanju onog, što ne može na papir, al' ostaje zauvek u mom srcu,

mojoj porodici - ćerkama Dunji i Kruni, kao neiscrpnim izvorima inspiracije i bezuslovne ljubavi, i supruzi Dragani, uz zahvalnost na strpljenju i razumevanju u mojoj želji i težnji za novim saznanjima.

UTICAJ TERAPIJE ESTROPROGESTAGENIMA U MENOPAUI NA INSULINSKU SENZITIVNOST I METABOLIZAM LIPIDA

SAŽETAK

Uvod. Incidenca KVB kod žena se značajno povećava posle 50. godine a jedan od mogućih krivaca je i menopauza, koju prati pad vrednosti estrogena, što može biti upleteno u razloge brojnih metaboličkih poremećaja. Promena u distribuciji masnog tkiva, progresivan pad insulinske senzitivnosti praćen povećanom endogenom sekrecijom insulina, značajno povećanje ili smanjenje nivoa nekih lipida i lipoproteina u menopauzi prediktori su razvoja ateroskleroze i KVB. Hormonska terapija u menopauzi (HTM) ima značajan uticaj na metaboličke faktore rizika za razvoj KVB. Dokazano je blagotvorno dejstvo estrogena na metabolizam glukoze i insulina. Primena estrogena smanjuje LDL i Lp(a), uz povećanje triglicerida i HDL, što zavisi od doze i puta primene leka. Istovremena primena progestagena, zavisno od vrste, može imati različite efekte na lipide. Cilj rada je bio ispitivanje uticaja terapije estroprogestagenima na insulinsku senzitivnost i metabolizam lipida žena u menopauzi, zavisno od puta primene leka. Metode. Istraživanje je sprovedeno po tipu Retrospektivne Kliničke Interventne kontrolisane studije paralelnih grupa. Obuhvatilo je 64 žene u menopauzi podeljenih u tri grupe: grupa 1 (N=22), na oralnim estroprogestagenima (2 mg estradiola u obliku estradiol hemihidrata; 2 mg estradiola i 1 mg noretisteron acetata; 1 mg estradiola), grupa 2 (N=17), na transdermalnim estroproge-stagenskim flasterima (50 µg 17-β estradiola i 250 µg noretindron acetata dnevno) i grupa 3 (N=25), na intramuskularnim estroprogestagenima (4 mg estradiol valerata i 200 mg prasteron enantata). Za procenu lipidnog metaboličkog profila određivani su: ukupni holesterol (HOL) (mmol/L), HDL (mmol/L), LDL (mmo/L), TG (mmol/L), Lp(a) (g/L), apolipoprotein A (Apo-A) (g/L), apolipoprotein B (Apo-B) (g/L). Za ispitivanje insulinske senzitivnosti korišćen je standardni dvočasovni test oralne tolerancije glukoze (OGTT-Oral Glucose Tolerance Test) sa 75 gr. glukoze. Insulinska rezistencija je određivana HOMA (Homeostasis Model Assessment) metodom, Matsuda indeksom

insulinske senzitivnosti kao i površinom ispod krive (AUC- Area Under the Curve) insulinemija i ispod krive glikemija (izračunavano kao površina trapezoida). Hormonski status definisan je vrednostima folikulostimulišućeg hormona (FSH) (IU/L), luteinizujućeg hormona (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) ($\mu\text{mol/L}$), prolaktina (PRL)(mIU/L) i tireostimulišućeg hormona (TSH) (mIU/L). Metabolički i hormonski status procenjivani su pre primene HTM (inicijalno), tokom šestog meseca (prva kontrola) i tokom 2-5 god. primene HTM (druga kontrola). Statistička značajnost razlike vrednosti posmatranih parametara ispitivana je nezavisno i zavisno od puta primene HTM. Rezultati. Insulinska rezistencija se povećavala sa dužinom amenoroičnog perioda pre uvođenja HTM. Pri parenteralnoj HTM statistički značajno su padale vrednosti glikemije i insulinemije u odnosu na period pre HTM. Statistički značajan pad vrednosti AUC-insulinemija zabeležen je na sva tri terapijska puta primene HTM tokom 2-5 godina ali ne i tokom 6 meseci primene HTM. Parenteralni put HTM doveo je do statistički značajnog pada vrednosti HOMA-IR i porasta Matsuda indeksa tokom primene HTM u odnosu na period pre HTM. Vrednosti HOMA IR statistički značajno rastu sa porastom FSH a opadaju sa porastom vrednosti estradiola nezavisno od puta primene HTM. Sa porastom vrednosti estradiola statistički značajno raste vrednost Matsuda index-a. Površina ispod krive insulinemija (AUC insulinemija) statistički značajno raste sa porastom vrednosti FSH i DHEAS a opada s porastom vrednosti estradiola i SHBG, bez obzira na put primene HTM. Sa povećanjem dužine amenoroičnog perioda pre uvođenja HTM, statistički značajno padaju vrednosti Apo-A. Oralni i parenteralni put HTM, tokom 2-5 godina primene, statistički značajno povećavaju vrednosti Apo-A. Duža primena (2-5 godina) oralnih estroprogestagena statistički značajno povećava vrednosti HDL. U svim terapijskim rutama, tokom 2-5 godina primene HTM, zabeležen je statistički značajan pad Apo-B. Sa dužom transdermalnom primenom HTM postižu se statistički značajno niže vrednosti TG u odnosu na oralni put primene. Nezavisno od puta primene HTM, vrednosti LDL statistički značano rastu sa porastom vrednosti FSH, a opadaju sa porastom vrednosti estradiola i SHBG. Sa porastom estradiola značajno rastu vrednosti Apo-A i HDL a opada Apo-B, bez obzira na put primene HTM. Zaključak. HTM uvedena na vreme, bez

obzira na put primene, ima povoljne efekte na glikoregulaciju, insulinsku senzitivnost i lipidni status. Ovakvi nalazi doprinose akumulaciji dokaza da primena HTM smanjuje rizik za brojne KVB koje su vodeći uzrok smrtnosti.

Ključne reči: hormonska terapija u menopauzi i putevi primene, insulinska senzitivnost, lipidi, polni hormoni, hipofizni hormoni.

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast : endokrinologija

THE INFLUENCE OF THERAPY OF ESTROPROGESTAGENES IN MENOPAUSE ON INSULINIC SENSITIVITY AND LIPID METABOLISM

Abstract

Introduction. The incidence of CVD in women is significantly increased after 50 years, and one of the possible factors is menopause, which is followed by a decline in estrogen values, which itself can be involved in the occurrence of numerous metabolic disorders. A change in the distribution of fatty tissue, a progressive decline in insulin sensitivity followed by increased endogenous insulin secretion, a significant increase or decrease in levels of some lipids and lipoproteins in menopause are the predictors for the development of atherosclerosis and CVD. Menopausal hormone therapy (MHT) has a significant effect on metabolic risk factors for the development of CVD. The beneficial effect of estrogen on the metabolism of glucose and insulin has been demonstrated. The use of estrogen reduces LDL and Lp (a), and increases triglycerides and HDL, which depends on the dose and route of administration of the drug. Simultaneous application of progestagen, depending on the type, may have different effects on lipids. The aim of the study was to examine the effect of estroprogestagen therapy on insulin sensitivity and lipid metabolism in menopausal women, depending on the route of administration of the drug. Methods. The study was conducted as Retrospective Clinical Interventional Controlled Study of Parallel Groups. The study included 64 women in menopause divided into three groups: group 1 (N=22), on oral oestroprogestagens (2mg estradiol in the form of estradiol hemihydrate; 2 mg estradiol and 1 mg norethisterone acetate; 1 mg of estradiol), group 2 (N=17) on transdermal estroprogestagen patch (50µg of 17-β estradiol and 250 µg of norethindron acetate per day) and group 3 (N=25), on intramuscular estroprogestagens (4mg estradiol valerate and 200mg of prasterone enanthate). To evaluate the lipid metabolic profile we measured total cholesterol (HOL) (mmol/L), HDL (mmol/L), LDL (mmo/L), TG (mmol/L), Lp(a) (g/L) apolipoprotein A (Apo-A) (g/L), apolipoprotein B (Apo-B) (g/L).

A standard two-hour oral glucose tolerance test (OGTT - Oral Glucose Tolerance Test) with 75 g of glucose was used to examine insulin sensitivity. Insulin resistance was determined by the HOMA (Homeostasis Model Assessment) method, the Matsuda index of insulin sensitivity and the area under the curve (AUC-Area Under the Curve) of insulinemia and under the glycemic curve (calculated as the surface of the trapezoid). The hormone status is defined by the values of follicle-stimulating hormone FSH (IU/L), luteinizing hormone (LH) (IU/L), estradiol (E2) (pmol/L), progesterone (P) (nmol/L), testosterone (T) (nmol/L), sex binding globuline hormone (SHBG) (nmol/L), dehydroepiandrosteronesulphate (DHEAS) ($\mu\text{mol/L}$) prolactin (PRL) (mIU/L) and thyroid stimulating hormone (TSH) (mIU/L). Metabolic and hormonal status was assessed prior to administration of MHT (initially) during the sixth month (first control) and during 2-5 years of MHT applications (second control). The statistical significance of the difference in the values of the observed parameters was examined independently and depending on the route MHT administration.

Results. Before administration of HTM, insulin resistance increased with increasing duration of amenorrhea. In parenteral MHT, the values of glycemia and insulinemia significantly decreased compared to the period before the MHT administration. Statistically significant drop in AUC-insulinemia values was observed in all three MHT pathways during 2-5 years period but this drop was not observed during 6 months of MHT application. The MHT parenteral route led to a statistically significant drop in HOMA-IR values and an increase in the Matsuda index during MHT compared to the period prior to MHT application. The values of HOMA IR statistically significantly increase with the increase in FSH and fall with the increase in estradiol levels regardless of the time of MHT application. The value of the Matsuda index also significantly increased with the estradiol increase. The area under insulinemia curve (AUC insulinemia) increased statistically significant with an increase in FSH and DHEAS values and decreased with increase of estradiol and SHBG levels, regardless of the MHT pathway. Before administration of HTM the values of Apo-A significantly decreased with increasing length of amenorrhea. The oral and parenteral MHT pathway, over 2-5 years of administration, significantly increased Apo-A values. Long-term use (2-5 years) of oral estroprogestagens increased statistically significant HDL values. Statistically significant decline in Apo-B was observed in all therapeutic routes, during

2-5 years of HTM administration. Longer transdermal administration of HTM resulted in a statistically significantly lower TG values compared to oral route of administration. Independently of the HTM route, LDL values statistically significantly increased with an increase in FSH values and decreased with estradiol and SHBG increased values. With the rise of estradiol, the levels of Apo-A and HDL significantly increased while Apo-B decreased, regardless of the HTM pathway.

Conclusion. MHT introduced on time, regardless of the route of administration, has beneficial effects on glycoregulation, insulin sensitivity, and lipid status. Such findings contribute to the accumulation of evidence that the use of HTM reduces the risk of numerous CVDs which are the leading cause of mortality.

Key words: hormone therapy in menopause and route of administration, insulin sensitivity, lipids, sex hormones, pituitary hormones

Scientific area: Medicine

Narrow scientific field: Endocrinology

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.0. Hipofiza	1
1.1. Ovarijum	1
1.2. Estrogeni	2
1.3. Progesteron	2
1.4. Androgeni	3
1.5. Vezujući globulin za polne hormone - SHBG.....	3
1.6. Dehidroepiandrosteron (DHEA).....	4
1.7. Menstrualni ciklus	4
1.7.1 Folikulinska faza.....	5
1.7.2 Ovulacijska faza	5
1.7.3 Luteinska faza.....	6
1.8. Ovarijum u menopauzi	6
1.9. Menopauza, definicija i faze reproduktivnog starenja.....	7
1.10. Metabolički i vaskularni efekti estrogena.....	8
1.11. Menopauza i kardiovaskularni rizik	9
1.12. Hormonska terapija u menopauzi i kardiovaskularni rizik.....	10
1.13. Insulinska rezistencija.....	12
1.13.1 Koncept i definicija insulinske rezistencije	12
1.13.2 Genetika i spoljašnja sredina kao faktori insulinske rezistencije	12
1.14. Gojaznost, menopauza i insulinska rezistencija	15
1.15. Estrogen i insulinska rezistencija	15
1.16. Lipoproteini - definicija i klasifikacija	17
1.16.1 Hilomikroni	17
1.16.2 VLDL.....	17
1.16.3 HDL.....	18
1.16.4 LDL	19
1.16.5 Lp(a)	19
1.17. Hiperlipoproteinemije - definicija i klasifikacija.....	20
1.17.1 Apolipoproteini.....	21
1.18. Lipoproteinske promene tokom života žene.....	22
1.19. Uticaj polnih hormona na metabolizam lipida	22
1.20. Lipoproteini i koronarni rizik kod žena.....	23
1.21. Uticaj HTM na lipidni status	24
1.22. Hormonska terapija u menopauzi	26
2. CILJ	31
3. METODE.....	32
4. REZULTATI	36
4.1. Rezultati ispitivanih parametara pre uvođenja HTM (inicijalno).....	36
4.2. Rezultati ispitivanih parametara tokom primene HTM (prva kontrola).....	42
4.3. Rezultati ispitivanih parametara tokom primene HTM (druga kontrola).....	47
4.4. Rezultati ispitivanih parametara tokom oralne primene HTM.....	53
4.5. Rezultati ispitivanih parametara tokom parenteralne primene HTM	60

4.6. Rezultati ispitivanih parametara tokom transdermalne primene HTM	66
4.7. Rezultati ispitivanih parametara zavisno od amenoroičnog period pre primene HTM	72
4.8. Korelacije kod svih ispitanica nezavisno od puta primene.....	78
5. DISKUSIJA	80
6. ZAKLJUČCI	103
7. LITERATURA	107

1. UVOD

1.0. Hipofiza

Hipofiza je žlezda sa unutrašnjim lučenjem, dobro zaštićena kostima baze lobanje, u turskom sedlu. Sastavljena je iz adenohipofize, prednjeg režnja koji je veći i predstavlja oko 80% površine hipofize, i neurohipofize. Prosečne dimenzije hipofize su: 6 mm x 8 mm x 13 mm (u vertikalnom, anteroposteriornom i transverzalnom preseku).

Žlezdane ćelije adenohipofize, prema osobenostima građe i bojenja, dele se na somatotrope, laktotrope, kortikotrope, tireotrope i gonadotrope koji su bazofilni, čine 10-15 % ćelija hipofize i sačinjeni su od ćelija koje luče folikulostimulišući hormon (FSH) i onih koje luče luteinizujućii hormon (LH).

Najvažnije dejstvo FSH je u proliferaciji granuloza ćelija, formiranju ovocita, rasta folikula i nastajanju De Graf-ovog folikula. Osnovna uloga LH je u ovulaciji i luteinizaciji, pod uslovom da je ovarijum prethodno pripremljen dejstvom FSH. Neophodan je u transformaciji folikula u žuto telo. Svoje dejstvo LH ostvaruje tako što prepoznaje specifični receptor za LH, veza LH-receptor aktivira adenilciklazu koja transformiše adenzin trifosfat (ATP) u ciklični adenzinmonofosfat (cAMP). cAMP aktivira proteinkinaze, neophodne u aktiviranju steroidogenog lanca, što dovodi do konverzije holesterola u progesteron¹.

1.1. Ovarijum

Ovarijum, ženska polna žlezda, je parni organ sa endokrinom i egzokrinom funkcijom. Endokrina funkcija se manifestuje proizvodnjom polnih hormona, a egzokrini sa razvijanjem folikula i jajne ćelije. Ovarijum se sastoji od kore i srži. U kori ovarijuma locirani su primordijalni folikuli, a u svakom od njih je prisutna ženska oplodna ćelija. Na rođenju ženskog deteta ima oko 200 000 - 400 000 primordijalnih folikula dok ih u periodu od 36-40. godine žene ima 30 000 – 40 000. Smatra se da za ceo reproduktivni vek žene sazri samo oko 300 – 400 folikula¹.

1.2. Estrogeni

Univerzalni prethodnik svih steroidnih hormona ovarijuma je holesterol. Pod uticajem LH holesterol se transformiše u pregnenolon, koji je neposredni prethodnik progesterona. Pregnenolon i progesteron predstavljaju osnovne steroide od kojih vode dva puta u sintezi androgena i estrogena. Aromatizacijom A jezgra iz androstenediona i testosterona nastaju estrogeni. Estradiol i estron su osnovni hormoni estrogenske grupe koji prelaze jedan u drugi u jajnicima, drugim tkivima i krvi. Estron je najmanje potentan hormon iz grupe estrogenskih hormona. Najznačajniji hormon koji proizvodi ovarijum je estradiol.

Prirodni estrogeni vrlo brzo podležu metaboličkim promenama u jetri, zbog čega dugo nisu bili korišćeni u terapiji per os. Njihov efekat u jetri je praćen manjim porastom angiotenzinogena, triglicerida i lipoproteina male gustine¹.

1.3. Progesteron

Progesteron se stvara u luteinskim ćelijama, uglavnom žutog tela, koje nastaju u ćelijama ili iz ćelija zone granuloze i teke interne folikula koji je pretrpeo ovulaciju. Navedene ćelije su sposobne da proizvode progesteron i pre pojave ovulacije i formiranja žutog tela. Osnovni metabolit progesterona u urinu je pregnandiol.

Progesteron se sekretuje u pulsevima. Iako većini progesteronskih pulseva prethode LH pulsevi, u žena se mogu detektovati i diskretni, manji pulsevi progesterona kojima ne prethode LH pulsevi i koji mogu biti i četiri puta češći od pulseva LH.

Pod dejstvom progesterona povećava se procenat granuloza ćelija, a smanjuje procenat velikih luteinskih ćelija i na taj način se ostvaruje autokrini regulacija pulsne sekrecije progesterona.

Dejstvo progesterona na polne organe je u direktnoj vezi sa dejstvom estrogena na tom nivou, tako da na menstrualno-menstruacioni ciklus deluju sinhrono. Mehanizam dejstva ova dva hormona je u osnovi antagonistički¹.

1.4. Androgeni

Androgeni su steroidni hormoni sa 19 ugljenikovih atoma. Prve etape sinteze su iste za androgene, aldosteron i kortizol. Sinteza počinje od holesterola.

Osnovni androgen u ovarijumu je androstenedion. Stroma ovarijuma proizvodi najveće koncentracije androstenediona, a potom i folikul i korpus luteum. Njveća koncentracija androstenediona je u sredini ciklusa, a objašnjava se kumulacijom stimulativnog dejstva gonadotropina, posebno LH. Perifernom konverzijom androstenediona nastaje 50-60 % cirkulišućeg testosterona. Androstenedion difunduje kroz bazalnu membranu folikula u granulosa ćelije u kojima se aromatizuje u estron. Iz androstenediona nastaje oko 40% estrona. Tokom menstrualnog ciklusa testosteron i androstenedion se nalaze u najvećim koncentracijama u peri-ovulacijskom periodu. Androgeni imaju uticaj na razvoj folikula. U menopauzi dolazi do pada estrogena, dok u isto vreme stroma ovarijuma (stimulisana velikim koncentracijama gonadotropina) nastavlja da sintetiše androstenedion i testosteron¹.

1.5. Vezujući globulin za polne hormone - SHBG

SHBG (engl. Sex hormone-binding globulin) je glikoprotein koji vezuje polne hormone, posebno testosteron i estradiol. Ostali steroidni hormoni kao progesteron, kortizol i drugi kortikosteroidi vezani su za transkortin. SHBG se produkuje u ćelijama jetre. Ovaj hormon se može proizvoditi i u drugim tkivima kao što je mozak, uterus, placenta i vagina, a takođe i u tkivu testisa. SHBG produkovan u tkivu testisa ima naziv androgen-vezujući protein.

Bioraspoloživost polnih hormona zavisi od nivoa SHBG, jer SHBG inhibira funkciju hormona koje vezuje.

Porast nivoa inulina i IGF 1 (insulinu sličan faktor rasta) smanjuju nivoe SHBG kao inhibišući faktori. Takođe, inhibišući efekt na nivoe SHBG imaju i visoki nivoi andogenih hormona (testosteron, androstenedion i androstenediol kao i dehidroepiandrosteron), dok visoke koncentracije estrogena i tiroksina imaju stimulišući efekt na koncentracije SHBG. Na taj način, nivoi SHBG zavise od finog balansa inhibišućih i stimulišućih faktora.

Niže koncentracije SHBG registovane su kod žena sa sindromom policističnih jajnika, takođe i kod osoba sa hiperprolaktinemijom i hipotireozom. Takođe, niže vrednosti SHBG zabeležene su i kod gojaznih osoba. Rezultati nekih studija ukazuju da povećana produkcija masti u jetri smanjuje nivo SHBG.

U skladu sa navedenim, i u skladu sa podacima iz literature pokazano je da, prelaz sa transdermalnih na oralne estrogene generalno povećava nivo SHBG i obrnuto. S druge strane, progestageni sa androgenim dejstvom (npr. noretindron acetat) smanjuju nivo SHBG².

1.6. Dehidroepiandrosteron (DHEA)

DHEA je prirodni steroidni prekursor hormona (prohormon), nastao iz holesterola u adrenalnim žlezdama, gonadama, masnom tkivu, mozgu i koži. DHEA je prekursor androstenediona, koji dalje može da se konvertuje u testosteron i estrogene (estron – E1 i estradiol - E2). Nivoi DHEA su smanjeni u dislipidemiji i insulinskoj rezistenciji. Kod žena sa visokim vrednostima DHEAS (kao što su tumori nadbubrega) beleže se i visoke vrednosti testosterona. S druge strane, kod žena u menopauzi suplementacija DHEA može dovesti do smanjenja SHBG².

Posledica smanjenja koncentracije 17,20 dezmolaze je postepeni pad DHEA, koji započinje posle 25-30 godine života, dok u sedmoj deceniji života, koncentracije DHEA odgovaraju jednoj desetini od maksimalne koncentracije koje se inače beleže u periodu od 18 do 25 godina života.

U hiperandrogenim stanjima postoji obrnuta proporcionalnost između DHEAS i insulinske rezistencije što ukazuje na moguće efekte DHEAS na poboljšanje insulinske senzitivnosti. Sedamanaestčasovna infuzija DHEA dovela je do povećanja postreceptorske senzitivnosti insulina³.

1.7. Menstrualni ciklus

Menstrualni ciklus obuhvata sva ciklična zbivanja (psihičkog i fizičkog sadržaja) žena u fertilnom periodu. Za normalno odvijanje tih procesa neophodno je postojanje intaktne osovine hipotalamus-hipofiza-ovarijum, kao i indirektnih uticaja svih ostalih endokrinih

žlezda. Pod pojmom “redovni menstrualni ciklusi” podrazumevaju se oni ciklusi koji se odigravaju u intervalima od 21-35 dana.¹

1.7.1 Folikulinska faza

Ova faza menstrualnog ciklusa traje od prvog dana menstruacije pa sve do dan pre preovulacijskog pada gonadotropina. Koncentracija FSH počinje da se povećava na kraju luteinske faze prethodnog ciklusa i nastavlja se u ranoj folikulinskoj fazi stimulišući velikim delom razvoj grupe folikula. Maksimalnu koncentraciju FSH dostiže u prvoj polovini folikulinske faze. Na oko 7-8 dana pre preovulacijskog pada LH, koncentracija FSH se postepeno smanjuje. Estradiol i FSH indukuju pojavu receptora za LH na membrani granulosa ćelija antralnog folikula pred ovulaciju.

Koncentracija LH počinje da raste u početku folikulinske faze, naglo se povećavajući pre sredine ciklusa i potom, naglo pada.

Efekte gonadotropina se ostvaruju preko estrogena (koji stimulišu proliferaciju granulosa ćelija i inhibišu atreziju) i androgena, koji inhibišu proliferaciju granulosa i stimulišu atreziju. Gonadotropini stimulišu sintezu estrogena, androgena i progesterona u ovarijumu, a ovi steroidi utiču na preovulacijski rast folikula i stvaranje receptora neophodnih za dejstvo gonadotropina.

Progesteron se kontinuirano sekretuje u ovarijumu u određenim koncentracijama. Pregnenolon i pregnenolon sulfat se konvertuju u progesteron a delom je i progesteron poreklom iz nadbubrežnih žlezda.

Nekoliko dana pre pada koncentracije LH počinju da rastu androgeni u plazmi (androstenedion i testosteron) i neki progestini (17 α hidroksiprogesteron i 20 α dihidroprogesteron). Maksimalne koncentracije navedenih hormona se javljaju na dan pada LH¹.

1.7.2 Ovulacijska faza

Dan ovulacije je onaj dan u kome se odigra pad LH i prvi dan posle toga⁴, ili dan između najviše koncentracije estrogena u urinu i porasta pregnandiola. Zrela jajna ćelija se oslobađa iz De Graffovog folikula oko 16-32 sata posle početka preovulacijskog

pada LH. U vreme kada LH dostigne maksimalnu koncentraciju pre ovulacije estradiol počinje da pada, a progesteron da raste. Dakle, neophodan preduslov za mehanički fenomen prskanja folikula je preovulacijski pik LH. Pred ovulaciju i u ranoj luteinskoj fazi nađene su najviše koncentracije prolaktina u antrumskoj tečnosti.

Insulinski receptori su otkriveni u tkivu jajnika što ukazuje na značaj insulina i insulinu sličnih faktora rastežja (IGF) na steroidogenezu⁵. Posebno je od značaja uloga IGF1. Posle LH pada koncentracija IGF1 naglo počinje da raste i u korelaciji je sa volumenom folikula. U dominantnom folikulu koncentracija IGF1 je oko 10-100 puta veća u odnosu na onu u ostalim folikulima.

1.7.3 Luteinska faza

U početku luteinske faze koncentracija estradiola i 17OH progesterona pada dok progesteron počinje da raste. Nezna se tačna uloga FSH u luteinskoj fazi ali je poznato da ukoliko je nedovoljna koncentracija FSH u folikulinskoj fazi biće nedovoljno sazrevanje folikula i neadekvatna funkcija korpus luteuma. U početku luteinske faze javljaju se prolaktinski receptori što omogućava da korpus luteum reaguje na prolaktin. Neposredno pred menstruaciju, u kasnoj luteinskoj fazi, zapaža se postepeni pad estradiola, progesterona, FSH i LH¹.

1.8. Ovarijum u menopauzi

Tokom života žene dolazi do progresivnog smanjenja broja folikula. Involucioni procesi u ovarijumu, praćeni odgovarajućim hormonskim promenama, dovode do pojave ciklusa bez ovulacije koji se neregularno smenjuju sa ovulacijskim ciklusima, sa progresivnom tendencijom potpunog prestanka menstrualno-menstruacionih ciklusa. U ove procese upleteni su osovina hipotalamus-hipofiza-ovarijum i brojni mehanizmi neuro-humoralne regulacije.

Makroskopski ovarijum u menopauzi je žućkaste boje, bez sjaja, naborane površine. Mikroskopski posmatrano uočava se gubitak veza germinalnog epitela sa površinom ovarijuma. Težina ovarijuma se smanjuje tokom života žene. Prosečna težina oba

ovarijuma u reproduktivnom periodu žene je oko 14 grama dok u sedmoj deceniji ona iznosi oko 5 grama.

U menopauzi medularni deo ovarijuma je proporcionalno veći. Dolazi do fibroze određenih struktura u meduli, dok krvni sudovi postaju aterosklerotski izmenjeni.

Većina autora je mišljenja da je proizvodnja estrogena u ovarijumu, prevashodno estradiola kao najpotentnijeg, smanjena zbog sve manjeg broja folikula te da je ovarijum ključno mesto za početak menopauze. Sekretija estradiola i progesterona je značajno smanjena što, zahvaljujući postojanju mehanizma negativne povratne sprege dovodi do porasta FSH i LH. Zapaženo je da porast FSH počinje pre nastajanja menopauze postepeno, što ukazuje na "iscrpljivanje" ovarijuma.

Ovarijumi u menopauzi ne prestaju sa proizvodnjom hormona, odnosno, funkcija ovarijuma nikada ne prestaje. Proizvodnja estradiola je na nižem nivou, a testosteron i androstenedion se konvertuju u estron.

Koncentracija FSH > 15 IU/L ukazuje na smanjenje ovarijumske sekretije steroida i početak klimakterijuma¹.

1.9. Menopauza, definicija i faze reproduktivnog starenja

Menopauza predstavlja period u životu žene koji se javlja godinu dana posle poslednje menstruacije, traje do kraja života, a odlikuje se tipičnim simptomima i znacima⁶.

Menopauza je prirodni i neizbežan događaj koji se u proseku desi u starosti od 51 godine kod belaca sa etničkim i regionalnim varijacijama. Menopauza pre 40. godine života žene, smatra se prevremenom. Precizno određivanje reproduktivnog starenja važno je iz kliničke i istraživačke perspektive⁷.

Prva klasifikacija stadijuma reproduktivnog starenja žene, nazvani anglosaksonski skraćeno STRAW (Stages of Reproductive Aging in Women), postavljena je 2001.godine⁸. Novi kriterijumi, nazvani STRAW+10, bolje sagledavaju fertilitet u kasnijem reproduktivnom dobu i olakšavaju terapijsku odluku vezanu za fertilitet, kontracepciju i menopauzalnu terapiju⁹. Deset stadijuma reproduktivnog perioda žene određeni su prema nivou folikulostimulišućeg hormona (FSH), antiMilerovog hormona (AMH) i inhibina B, broju antralnih folikula, simptomima i karakteru promena u menstrualnom ciklusu.

Epidemiološke i kliničke studije su pokazale da postoje pravilnosti u reproduktivnom starenju žena, nezavisno od stila života, demografskih faktora, pušenja ili indeksa telesne mase¹⁰. STRAW+10 kriterijumi reproduktivnog stadijuma mogu se primeniti u skoro svih žena, nezavisno od godina života i telesne težine. Međutim, ne mogu se primeniti u žena sa prevremenom ovarijalnom insuficijencijom, sindromom policističnih jajnika, onih sa histerektomijom ili kod žena posle hemioterapije.

Menopauza nastaje zbog smanjenja pula preostalih folikula do njihovog maksimalnog smanjenja što se manifestuje padom estradiola i porastom gonadotropina. Ipak, posle poslednje menstruacije na godinu dana u ovarijumima je prisutno još oko 1000-2000 jajnih ćelija.

1.10. Metabolički i vaskularni efekti estrogena

Estrogeni ostvaruju svoje efekte vezujući se za receptore koji se nalaze ne samo u reproduktivnim organima, mozgu, masnom tkivu, kostima i mišićima već i u krvnim sudovima¹¹. Brojne vaskularne efekte estrogeni ostvaruju složenim genomskim i negenomskim mehanizmima. Oni uključuju uticaj na vaskularnu funkciju i zapaljenski odgovor, kao i metaboličke i hemodinamske efekte.

Pokazano je da estrogeni povećavaju biorasploživost azotnog oksida (NO), glavnog i moćnog vazodilatatora porekla endotela, koji je uključen u mnoge fiziološke procese, uključujući vazodilataciju, inhibiciju tromboze, ćelijsku migraciju i proliferaciju^{12,13}.

Smanjenje nivoa estrogena kod žena u menopauzi može dovesti do prekomernog stvaranja reaktivnih oblika kiseonika i promene oksidativnog statusa sa neželjenim zdravstvenim posledicama¹⁴. Estrogeni takođe imaju modulišući efekat na faktore vazokonstrikcije i u pozitivnoj su korelaciji sa stvaranjem relaksirajućih faktora kao što je prostaciklin i hiperpolarizirajući faktori porekla endotela, kao važni medijatori vaskularne relaksacije u malim arterijama i arteriolama¹³.

Estrogeni i estrogenski receptori (ER) su dobro poznati regulatori nekoliko aspekata metabolizma, uključujući metabolizam glukoze i lipida. Ulaskom u menopauzu, kod žena se dramatično povećava rizik za nastanak metaboličkog sindroma, gojaznosti, kardiovaskularnih bolesti (KVB) i dijabetesa tip 2. Inverzna veza estrogena i unosa

energije, dokazana i tokom hormonskih fluktuacija normalnog menstrualnog ciklusa, delom objašnjava zašto žene u reproduktivnoj dobi bolje održavaju svoju telesnu težinu, odnosno zašto žene sa ulaskom u menopauzu uglavnom dobijaju u telesnoj težini. Takođe, u žena sa ulaskom u menopauzu pada sposobnost uklanjanja lipoproteina vrlo niske gustine (VLDL) iz krvi, što ima za rezultat porast lipoproteina u plazmi i rizika za KVB¹⁵.

Polni hormoni smanjuju sintezu ili sekreciju apolipoproteina (a) (Apo(a)), inhibišu produkciju Lp(a) i povećavaju njegov katabolizam. Koncentracija Lp(a) je genetski određena¹⁶ tako da farmakološki agensi kao i dijete ne mogu uticati na promenu njegove koncentracije.

1.11. Menopauza i kardiovaskularni rizik

S globalnim starenjem ljudskog društva i produženjem životnog veka, povećava se rizik za KVB^{12,17}. U poređenju sa muškarcima iste starosti, žene u reproduktivnoj dobi imaju niži rizik za KVB. Sa starenjem, raste incidenca KVB kod žena u odnosu na muškarace, iste životne dobi¹⁸. Kod žena u menopauzi, KVB su na prvom mestu uzroka smrtnosti, čak su zastupljenije od maligniteta. Povećanje incidence KVB je u korelaciji sa padom koncentracije estrogena u krvi, pa je incidenca KVB u žena starosti 35-44 godine 1:1000, dok je u grupi žena starosti 45-54 godine 4:1000¹⁹, a u šestoj dekadi života žena, incidenca KVB izjednačava se sa incidencom kod muškaraca.

Veću prevalencu hipertenzije imaju žene u menopauzi (72,8%) u odnosu na žene u premenopauzi (26,0%) i značajno veće srednje vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, obima struka, HOMA-IR i Apo-B, u poređenju sa ženama u premenopauzi²⁰.

Izgleda da ženski polni hormoni imaju zaštitnu ulogu, pošto su drugi faktori rizika, za nastanak KVB, isti za oba pola. Navedeno ukazuje da rana pojava menopauze može uzrokovati ranu pojavu KVB. To dalje potvrđuje činjenica da rana menopauza dovodi do prerane KVB²¹.

Ranije se smatralo da se korist, koju žene u premenopauzi imaju od pozitivnog dejstva estrogena na rizik za KVB, prevashodno gubi zbog smanjenog nivoa estrogena pri prelasku iz premenopauze u menopauzu^{22,23}. Međutim, podaci SWHAN studije (engl. Study of Women's Health Across the Nation) pokazuju da je promena u nivou estrogena, u najboljem slučaju, slab i neznačajan prediktor rizika za metabolički sindrom. Verovatnije je da androgeni direktno negativno utiču na kardiovaskularni (KV) rizik. Naime, kako testosteron progresivno dominira u hormonskom miljeu tokom menopauzalne tranzicije, prevalenca metaboličkog sindroma se povećava, nezavisno od starenja i drugih važnih, standardnih faktora rizika. To može biti objašnjenje zašto se učestalost kardiovaskularnih bolesti povećava tokom menopauze²⁴. Dodatno, dokazi iz kliničkih studija poprečnog preseka pokazuju da je testosteron povezan sa insulinskom rezistencijom, hiperinsulinemijom, niskim nivoom HDL, visokim nivoom glukoze i triglicerida i DM2^{25,26,27} a epidemiološki podaci pokazuju da su androgeni povezani sa hemostatskim i inflamatornim markerima²⁸.

1.12. Hormonska terapija u menopauzi i kardiovaskularni rizik

Hormonska terapija u menopauzi (HTM) ima značajan uticaj na metaboličke faktore rizika za razvoj koronarne bolesti, a samim tim značajno utiče i na kompletan KV sistem žena u menopauzi²⁹.

Meta-analiza nekoliko epidemioloških istraživanja pokazala je da terapija estrogenom u menopauzi može dovesti do 50% smanjenja koronarne bolesti srca³⁰.

Međutim, nakon objavljivanja studije Ženske zdravstvene inicijative (eng. Women's Health Initiative, WHI)³¹ uticaj HTM-a na kardiovaskularni rizik bio je predmet velike rasprave. Prvobitni nalazi, ove studije, pokazali su povećani rizik od koronarne bolesti kod starijih žena, bez povećanja smrtnosti.

Brojne opservacione studije pokazale su koristi HTM-a na KVB^{7,8,32}.

Ženska zdravstvena inicijativa je randomizovana kontrolisana studija efekata hormonske terapije na žene starosti između 50 i 79 godina. Mali broj (oko 10%) ovih žena je bio u kritičnim prvim godinama nakon menopauze³³. Studija srca i nadoknade

estrogena/progestina (eng. Heart Estrogen Replacement Study-HERS) i studija ateroskleroze i nadoknade estrogena (eng. Estrogen Replacement Atherosclerosis Study-ERAS) su isključivale mlađe žene. Prosečna starost žena kod WHI je bila 63 godine, kod HERS je bila 67 godina, a kod ERAS je bila 65 godina^{34,35,36}. Rezultati kod tih starosnih grupa ne mogu da budu generalizovani.

U razmatranju očiglednih razlika između kardioprotektivnih rezultata opservacionih studija i "negativnih" nalaza randomizovanih kontrolisanih studija (WHI, HERS, ERAS), Izvršni odbor Međunarodnog društva za menopauzu je još 2004. godine identifikovao ključne razlike između eksperimentalnih populacija u dva različita tipa studija, koje su bile zanemarene u razmatranju detalja rezultata. U opservacionim studijama, hormoni su primenjivani kod žena u menopauzalnoj tranziciji, od kojih je većina imala simptome i bila je starosti oko 55 ili manje godina u vreme početka terapije. Na suprotnoj strani, u tri randomizovane kontrolisane studije, hormonska terapija je kod 89% učesnica, započeta u 55 ili više godina starosti^{34,37,38}.

Međutim, pokazano je da neadekvatne visoke doze estrogena mogu izazvati kardiovaskularna oštećenja zbog tranzitornog uticaja estrogena na poremećaj trombogeneze i vaskularno remodelovanje³⁹.

Interesantno je da skoro sve randomizirane studije koje koriste kliničke rezultate nisu pokazale koristi kod starijih žena^{40,41}. Treba naglasiti, da je u ovim istraživanjima, prosečna početna starost učesnica bila oko 60 godina i da su se primenjivale neadekvatne visoke doze hormona u HTM. S druge strane, nije dokazana nikakva šteta po KV sistem u WHISP pilot studiji (eng. Women's Hormone Intervention Secondary Prevention) izvedenoj na starijim ženama, uz upotrebu nižih doza hormona u HTM⁴². Salpeter i saradnici sproveli su Bayesovu meta-analizu opservacionih i randomizovanih kontrolnih istraživanja u vezi sa, tada nazivanom, hormonskom supstitucionom terapijom (HST), uključujući podatke i WHI studije⁴³, i utvrdili da HST smanjuje stopu smrtnosti u menopauzi kod mlađih žena.

1.13. Insulinska rezistencija

1.13.1 Koncept i definicija insulinske rezistencije

Insulinska rezistencija postoji kad god normalna koncentracija insulina proizvodi manji od normalnog biološkog odgovora. C.R. Kahn navodi da je insulinska rezistencija «generički termin» i da se o insulinskoj rezistenciji može govoriti u vezi sa čitavim organizmom, pojedinim tkivom, pojedinim ćelijama ili, pak, pojedinim metaboličkim putem⁴⁴.

Insulinska rezistencija se takođe može definisati i kao nivo insulina viši od normalno potrebnog za održavanje metaboličke homeostaze. Insulinska rezistencija se često definiše i kao hiperinsulinemija u prisustvu normalnih ili povišenih nivoa glukoze u krvi⁴⁵.

1.13.2 Genetika i spoljašnja sredina kao faktori insulinske rezistencije

U nastanku IR imaju udela: genetski faktori (način nasleđivanja još nije u potpunosti jasan) i stečeni faktori.

Kada su u pitanju genetski faktori, na primer, insulinska rezistencija može biti posledica mutacije gena za insulinski receptor i/ili sinteze abnormalnih receptora. Takođe, insulinska rezistencija može biti i posledica pojave antireceptorskih antitela koja dovode do blokade insulinskih receptora. Sledeći mogući mehanizam nastanka insulinske rezistencije je i na postreceptorskom nivou usled poremećaja u radu tzv. postreceptorskih enzima kojima se ostvaruje delovanje insulina. Iz dosadašnjih studija može se zaključiti da su heterozigotne mutacije gena za signalne proteine česte, ali u najvećem broju slučajeva nisu dovoljne da uzrokuju insulinsku rezistenciju. Ipak, ako su ispoljene u homozigotnoj formi ili su udružene međusobno ili sa gojaznošću, mogu dovesti do insulinske rezistencije i DM2.

β -3 adrenergički receptori su eksprimirani u visceralnom masnom tkivu i doprinose abnormalnostima vezanim za abdominalnu formu gojaznosti. Nađene su mutacije ovih receptora u finskoj populaciji koja nema dijabetes i povezane su sa značajno sniženom insulinskom snizivnosti. Ovo nije potvrđeno kod Pima indijanaca sa sindromom insulinske rezistencije i DM2⁴⁶.

Važno je istaći da insulinska rezistencija nije vezana samo za metabolizam glikoze, već da može da se primeni na bilo koje biološko delovanje insulina uključujući i delovanje na metabolizam lipida i proteina, funkciju vaskularnog endotela i ekspresiju gena⁴⁷.

Dosadašnja istraživanja su ukazala da se insulinska rezistencija najčešće pojavljuje u osoba koje su genetski predisponirane za njen razvoj u uslovima tzv. toksičnog delovanja spoljašnje sredine. Pod toksičnim delovanjem spoljašnje sredine se podrazumeva udruženost nedostatka fizičke potrošnje (ili tzv. sedentarni životni stil) i kalorijski eksces. Promene u sekreciji insulina moguće je otkriti samo 3 do 5 godina pre započinjanja ispoljene hiperglikemije⁴⁸.

Među stečenim faktorima su ishrana (povećan kalorijski unos i povećan unos zasićenih masnih kiselina), gojaznost, smanjena fizička aktivnost, pušenje i izvesni lekovi (na primer glikokortikoidi, nikotinska kiselina, beta adrenergički blokatori, tiazidni diuretici u visokim dozama, imunosupresivi-Cyclosporin) i neke endokrinopatije (hipertireoza, hiperkorticizam, hiperkateholaminemija, stanja sa povećanim lučenjem hormona rasta). Među faktorima koji mogu biti značajni za nastanak IR pominje se i starenje. Pokazano je da sa starenjem dolazi do smanjenja ukupne telesne potrošnje glikoze, do opadanja funkcije β ćelije, kao i porasta procenta ukupne telesne masti i centralne preraspodele masnog tkiva i u muškaraca i u žena^{49,50,51}.

Osim toga postoje i fiziološka stanja insulinske rezistencije koja su zapažena u pubertetu, drugom i trećem trimestru trudnoće i u menopauzi. Pojava insulinske rezistencije u pubertetu i trudnoći je uglavnom subkličička zbog kompenzatorne sekrecije insulina. Međutim, ona postaje značajan faktor kod pacijenata sa oštećenom funkcijom β ćelija ili dijabetesom. Smatra se da je glavni uzrok snižene insulinske senzitivnosti u pubertetu povećana sekrecija hormona rasta. Step en insulinske rezistencije koreliše sa koncentracijom IGF-I. U trudnoći progesteron i humani placentalni laktogen antagonizuju dejstvo insulina dovodeći tokom progresije trudnoće do relativne insulinske rezistencije. U menopauzi je uočen progresivan pad insulinske senzitivnosti koji je praćen povećanom endogenom sekrecijom insulina što bi doprinelo

povećanom faktoru rizika za koronarnu bolest u menopauzi. Nedostatak estrogena je praćen i promenom distribucije masnog tkiva ka androidnom tipu⁵².

Višak telesne masti može putem određenih mehanizama da utiče na normalno delovanje insulina unutar ćelija i da na taj način doprinese mehanizmu nastanka insulinske rezistencije. U tom pogledu su posebno važne slobodne masne kiseline, koje su povišene u osoba sa visceralnom gojaznošću⁵³.

Pokazano je da je u gojaznosti bazalni nivo prometa slobodnih masnih kiselina povišen i da je inhibicija lipolize od strane insulina snižena. Navedeni mehanizmi su odgovorni za nastajanje većeg flux-a slobodnih masnih kiselina (njihovog oslobađanja u perifernu cirkulaciju i povećane dostupnosti SMK za različita tkiva) za koga se pretpostavlja da leži u osnovi mnogih komponenti sindroma insulinske rezistencije⁵⁴.

Estrogen i estrogenski receptori (ER) su dobro poznati regulatori nekoliko aspekata metabolizma, uključujući metabolizam glukoze i lipida. Poremećaj estrogenskog signalnog puta je udružen sa bolestima metabolizma. ER α izgleda da ima zaštitnu ulogu u metabolizmu glukoze i insulina, ostvarujući efekte preko jetre, masnog tkiva, mišića i pankreasnih β ćelija, kao i centralnom regulacijom unosa hrane i potrošnje energije. Međutim ER β ima potencijalno negativan uticaj na metabolizam insulina i glukoze, verovatno pojačanjem receptor aktivacije proliferacije peroksizoma gama (PPAR γ) i smanjenjem ekspresije GLUT4 u mišićima⁵⁵.

Na ćelijskom nivou, estradiol (E2) i ER α direktno regulišu metabolizam glukoze i lipida. E2/ER α utiču na nekoliko ključnih procesa metabolizma glukoze uključujući glikolizu, ciklus trikarboksilnih kiselina i oksidativnu fosforilaciju⁵⁶.

Inverzna veza estrogena i unosa energije, dokazana i tokom hormonskih fluktuacija normalnog menstrualnog ciklusa, delom objašnjava zašto žene u reproduktivnoj dobi bolje održavaju svoju telesnu težinu, odnosno zašto žene sa ulaskom u menopauzu uglavnom dobijaju u telesnoj težini^{15,57}.

Dok je uloga E2/ER signalizacije u metaboličkim kontrolama dobro dokumentovana, kako progestini i progesteron-receptorska (PR) signalizacija utiču na metaboličku kontrolu i homeostazu još uvek nije jasno. Biološki efekti progestina su posredovani putem PR⁵⁸.

Dve izoforme PR, PR-A i PR-B imaju različite uloge kako in vitro tako i in vivo. U većini slučajeva PR-B deluje kao jači transkripcioni aktivator u odnosu na PR-A. Studije sugerišu da progesteronom izazvana insulinska rezistencija, može biti zbog smanjenja u GLUT4 ekspresiji i preuzimanju glukoze u skeletne mišićne ćelije⁵⁹.

1.14. Gojaznost, menopauza i insulinska rezistencija

Milewicz i sar. u svojoj studiji, koja je ispitivala karakteristike gojaznosti u perimenopauznom periodu, su našli da je 60% žena tog uzrasta gojazno. U žena sa centripetalnom gojaznošću nađena je veća učestalost kardiovaskularnih bolesti⁶⁰. Genazzani i saradnici u svom radu su pokazali da je period rane menopauze u vezi sa povećanjem telesne težine, količine masnog tkiva i abdominalnom raspodelom telesne masti i da je količina masnog tkiva trupa i ruku, kao i procenat ukupne telesne masti veći kod žena u perimenopauzi i menopauzi nego kod žena pre menopauze⁶¹.

U menopauzi se smanjuje 17,20 dezmolazna aktivnost, kao i koncentracije DHEAS što dovodi do povećanja gojaznosti. DHEAS stimuliše lipolizu i inhibiše aktivnost lipoproteinske lipaze.

Postepeno smanjivanje lučenja estrogena DHEA i njegovog sulfata (DHEAS), melatonina i hormona rasta u klimakterijumu može izazvati visceralnu gojaznost, rezistenciju na insulin, dijabetes tip 2, dislipidemiju i poremećaje koagulacije krvi⁶².

1.15. Estrogen i insulinska rezistencija

Insulinska rezistencija i hiperinsulinemija klinički dobijaju na značaju otkako su dokazani efekti insulina na formiranje aterosklerotskog plaka⁶³ a i povećani rizik za hipertenziju i aterosklerozu pripisani su insulinskoj rezistenciji kod žena u menopauzi. Pretpostavlja se da primenom HTM može doći do smanjenja insulinske rezistencije⁶⁴.

Različite studije imaju različite zaključke; u jednim, estrogen i progesteron doveli su do smanjenja insulinske senzitivnosti, dok u drugim studijama nije pronađen uticaj na insulinsku senzitivnost^{65,66}.

Uticaj estrogena u HTM-u, na modulaciju dejstava insulina, još uvek nije u potpunosti razjašnjen. Animalne studije ukazuju da estradiol održava ili poboljšava insulinsku

senzitivnost. Estrogen reguliše insulinom posredovani-stimulisani transport glukoze⁶⁷ preko translokacije transportera glukoze u skeletnim mišićima pacova. Štaviše, kod ooforektomisanih pacova, smanjena je insulinom stimulirana translokacija GLUT4 (transportnog proteina) na plazmatskoj membrani a smanjena je i ekspresija proteina glikogen sintaze u skeletnim mišićima, što doprinosi smanjenju insulinske senzitivnosti celog tela⁶⁸.

Podaci iz literature, ukazuju da se nivoi GLUT4 ne razlikuju između osoba sa normalnom tolerancijom glukoze i gojaznih osoba sa dijabetesom⁶⁹.

Međutim, moguće je da se glikogen sintaza, GLUT4 translokacija i/ili drugi rani koraci u promeni insulin-signalnog puta, menjaju korišćenjem estrogena ili estrogena plus progesterona kod žena. Osim toga, još jedan potencijalni mehanizam estrogena na osjetljivosti insulina može biti posredovan efektom estrogena na perifernu vaskularnu reaktivnost^{70,71}.

Estrogeni pokazuju zaštitni efekat na razvoj insulinske rezistencije i dijabetes melitusa tip 2 (DM2). Nedostatak estrogena smanjuje sekreciju insulina iz beta ćelija pankreasa, povećava lipolizu i inflamaciju u masnom tkivu, smanjuje unošenje glukoze u mišiće i povećava hepatsku lipogenezu i glukoneogenezu⁷².

Blagotvorno dejstvo estrogena na metabolizam glukoze i insulina, što rezultira smanjenjem insulinske rezistencije, dokazano je u brojnim istraživanjima^{73,74}. Estrogeni povećavaju hepatsku insulinsku senzitivnost preko smanjenja glukoneogeneze i glikogenolize⁷⁵ i povećavaju oslobađanje insulina u Langerhans-ovim ostrvcima⁷⁶. Estrogen takođe sprečava b-ćelijsku apoptozu⁷⁷ smanjuje proinflamatornu signalizaciju^{78,79} i poboljšava dejstvo insulina^{66,80}.

Ribas i sar. ukazuju da nedostatak ER α povećava nivo insulina našte, pogoršava toleranciju glukoze i rezultira insulinskom rezistencijom u skeletnim mišićima⁸¹. Izgleda da se metabolički efekti estrogena uglavnom posreduju preko ER α . Štaviše, u nedostatku ER α , 17 β -estradiol samo delimično štiti pankreasne β -ćelije od apoptoze^{77,82}.

Oralno primejen estrogen ima veći uticaj u poređenju sa transdermalnim estrogenom i može pomoći da se spreči nastanak dijabetesa. Međutim, ovaj efekat se pogoršava

dodavanjem progestagena sa izraženim androgenim dejstvom (npr. norgestrel ili medroxyprogesterone acetate (MPA))⁸³. Nonandrogeni progestageni (na primer, didrogesteron) nemaju ovaj neželjeni efekat⁸⁴.

1.16. Lipoproteini - definicija i klasifikacija

Strukturno su to molekularni kompleksi lipida i proteina (apolipoproteina - specifični proteini koji se nalaze u površnom sloju lipoproteina i imaju ključnu ulogu u regulaciji transporta lipida i metabolizmu lipoproteina). U plazmi prenose hidrofobne plazmatske lipide, uglavnom holesterol i trigliceride. Na osnovu svoje gustine lipoproteini su klasifikovani u pet osnovnih klasa: hilomikroni, lipoproteini vrlo male gustine (engl. very low density lipoproteins, VLDL), lipoproteini intermedijarne gustine (engl. intermediate density lipoproteins IDL), lipoproteini male gustine (engl. low density lipoproteins, LDL) i lipoproteini velike gustine (engl. high density lipoproteins, HDL)⁸⁵.

1.16.1 Hilomikroni

Sinteza hilomikrona obavlja se u enterocitima tankog creva od lipida koji su uneti hranom. To su lipoproteini najmanje gustine (jer sadrže male količine apoproteina – samo 1-2% od ukupne mase hilomikrona). Sa druge strane, hilomikroni su bogati trigliceridima iz hrane (84-89% od ukupne mase hilomikrona). Funkcija hilomikrona je, u stvari, da trigliceride hrane dopreme u masno tkivo i mišiće, a holesterol u jetru⁸⁵. Hilomikroni imaju strukturu sličnu VLDL, ali mnogo su veći i sadrže formu proteina Apo-B manje molekularne težine, označene kao Apo-B48⁸⁶.

1.16.2 VLDL

Sinteza lipoproteina vrlo male gustine (VLDL) odvija se u lumenu endoplazmatskog retikuluma hepatocita. Fiziološki značaj ovih čestica u plazmi je da transportuju endogene trigliceride i holesterol (sintetisanih u jetri iz ugljenih hidrata, glicerola i masnih kiselina), tako da je dobro napraviti analogiju: ono što su hilomikroni za egzogeni put u metabolizmu lipoproteina to su VLDL čestice za endogeni put u

metabolizmu lipoproteina. Slično hilomikronima, VLDL čestice u najvećoj meri sadrže trigliceride (65%) a zbog nešto većeg sadržaja apoproteina imaju i veću gustinu u odnosu na hilomikrone⁸⁷. VLDL obuhvata niz čestica od kojih svaka sadrži jedan molekul visokomolekularne težine strukturnog proteina, Apo-B100, i različite količine lipida i manjih proteina, Apo-E i Apo-C. Ulaskom u cirkulaciju, VLDL čestice predaju trigliceride tkivima, pretvaraju se u samoj plazmi u IDL-čestice srednje gustine koje imaju kratak poluživot (oko 10 minuta) i koje daljom delipidacijom brzo prelaze lipoproteine male gustine (LDL) te ih u plazmi normalno nema .

1.16.3 HDL

Metabolički put HDL lipoproteina počinje sintezom ogoljene HDL čestice u jetri crevima. Transferom lipida i apolipoproteina sa VLDL i hilomikrona, u toku njihovog metabolizma i remodelovanja, HDL čestica dobija svoje glavne gradivne sastojke. Glavna uloga HDL-a u metabolizmu lipoproteina je transport viška holesterola od perifernih ćelija do jetre, procesom koji se naziva reverzni transport holesterola. Ovim se otklanja neesterifikovani ili slobodni holesterol iz ćelija. Ključnu ulogu u ovom transportu holesterola igra lecitin holesterol aciltransferaza. Ona esterifikuje slobodni holesterol u holesterol estar koji biva preuzet u HDL lipoproteinsku česticu⁸⁸. Reverzni transport holesterola posredovan sa HDL smatra se primarnim mehanizmom kojim HDL štiti od ateroskleroze. Pored toga , HDL ima protektivni efekat na IBS jer štiti LDL čestice od oksidacije⁸⁹.

Postoji više tipova HDL čestica. One su prema svojoj veličini, određenoj ultracentrifugiranjem, podeljene u nekoliko potklasa: HDL3c, HDL3b, HDL3a, HDL2a, HDL2b (od malih i gustih do velikih HDL čestica). Kliničke studije su pokazale da HDL2 čestice bogate esterifikovanim holesterolom imaju znatno veći kardioprotektivni efekat od malih i gustih potklasa HDL3 čestica⁹⁰. Gojaznost i povećanje BMI su povezani sa predominacijom HDL3b i smanjenjem količine HDL2b potklase, pri čemu je u abdominalnom tipu gojaznosti ovaj trend daleko izraženiji⁹¹.

1.16.4 LDL

Od svih lipoproteina najzastupljenije su LDL čestice. One su glavni transporteri holesterola ka perifernim tkivima (70% ukupnog holesterola u plazmi nalazi se u ovim česticama).

Lipoproteini male gustine (LDL) se kao de novo čestice ne stvaraju ni u jednom organu, već one nastaju u cirkulaciji, i to prvenstveno od VLDL čestica. U cirkulaciji dolazi do modifikacije VLDL čestica, tj. dolazi do otpuštanja pojedinih apoproteinskih komponenti, a primanja lipidskih i apoproteinskih komponenti od drugih lipoproteina plazme, prvenstveno od HDL. Tom prilikom od VLDL nastaje IDL, a od ove čestice na kraju se formira LDL⁸⁵. LDL partikule zadržavaju Apo-B100 i holesterol-estre kao glavni protein i lipidnu komponentu i odgovorne su za veći deo transporta holesterola u plazmi. LDL čestice sklone su modifikacijama kao što je oksidacija, glikozilacija i acetilacija i vrlo su aterogene. Frakcija LDL je vrlo heterogena a uobičajena je podela na tri: velike flotirajuće LDL-1 čestice, intermedijarne (LDL-II), označene i kao fenotip A i male, guste LDL-III (fenotip B), koje pokazuju snažnije aterogeno delovanje⁹². Nekontrolisano preuzimanje modifikovanih lipoproteina od strane makrofaga može za uzvrat da dovede do prekomernog nagomilavanja u tim ćelijama i ranog razvoja aterosklerotskog plaka stvarajući masne pruge⁸⁶.

1.16.5 Lp(a)

Lipoprotein Lp(a) se sintetiše u jetri, ali je sinteza moguća i u testisima i u mozgu. Ovaj vrlo aterogeni lipoprotein ima osobine LDL i specifičan Apo(a) koji je karakterističan samo za ovaj lipoprotein⁹³. Strukturno Apo(a) je izmenjena molekula plazminogena i javlja se u oko 40 različitih izoformi. Lindahl i saradnici su pokazali da je Apo(a) kodiran jedinstvenim genskim lokusom na šestom hromozomu u blizini gena za plazminogen⁹⁴, a MacLean i saradnici 1987. su primetili da je gen za Apo(a) visoko homologne strukture u odnosu na gen za plazminogen⁹⁵. Kinetičke studije su pokazale da postoji kompeticija Lp(a) i tkivnog plazminogen-aktivatora (t-PA) u vezivanju za fibrin⁹⁶. Navedeni podaci ukazuju na mehanizam inhibicije endogene fibrinolize, čiji je ključni momenat vezivanje plazminogena koje Lp(a) može inhibisati⁹⁷. U cirkulaciji ,

Lp(a) učestvuje u razmeni estara holesterola s HDL uz učešće lipid-transfer proteina⁹⁸ i udružuje se sa lipoproteinima bogatim trigliceridima⁹⁹. Selektivno se akumulira u nadbubregu, ovarijumima, slezini, jetri i bubrežima ali je nejasno da li u cilju ostvarivanja fizioloških uloga ili sopstvene degradacije¹⁰⁰. Lp(a) se smatra nezavisnim genetski determinisanim faktorom rizika za nastanak koronarne bolesti, zapravo jednom vrstom markera njenog nastanka, posebno u mlađih muškaraca, ali još nije precizno utvrđen njegov značaj u razvitku angioatskih lezija kod dijabetesnih bolesnika, pa je to i dalje predmet intenzivnih istraživanja¹⁰¹. U nekim studijama, zapažen je značajan porast ove lipoproteinske čestice u loše metabolički regulisanih bolesnika, ali je, s druge strane, ustanovljeno da poboljšanje metaboličke kontrole samo nesignifikantno snižava nivo Lp(a). Osim u abetalipoproteinemiji, Lp(a) se nalazi u serumu svih osoba u niskim koncentracijama koje se kod osoba različitih etničkih grupa kreću između 0.05 i 0.36 g/l. Kliničari posmatraju Lp(a) kao još jedan od naslednih faktora rizika koji je od posebnog značaja za pacijente sa povišenim nivoom Apo-B i LDL, sniženim HDL holesterolom, hipertenzijom i/ili globalnim kardiovaskularnim rizikom.

1.17. Hiperlipoproteinemije - definicija i klasifikacija

Poremećaji u metabolizmu lipida koji dovode do povećanja neke od frakcija lipida označane su kao hiperlipoproteinemije (HLP)⁸⁵.

Postoji više podela HLP na različite tipove. Najčešće se koristi podela po Fredrickson-u. Ona je zasnovana na podacima o nalazu povećanja određenih vrsta lipida, a ne na uzrocima tih poremećaja.

Prema uzroku HLP delimo na: primarne i sekundarne. Primarne HLP su najčešće uzrokovane genetskim poremećajima metabolizma lipida dok sekundarne HLP nastaju kao posledica bolesti ili usled delovanja egzogenih faktora⁸⁵. Važnost prepoznavanja tipa HLP proističe iz potrebe za sprovođenjem različitog terapijskog pristupa prilikom lečenja ali se nesme zanemariti i mogućnost istovremenog prisustva primarne i sekundarne HLP kod istog bolesnika.

Normolipidemijska dislipidemija je pojam kojim se označava poremećaj pojedinih vrsta lipoproteina, odnosno njihovih subfrakcija, ili samo proteinskog dela, u osoba sa inače normalnim nivoom ukupnog holesterola i triglicerida. Te osobe, bez obzira na odsustvo

manifestne HLP, imaju povećan rizik za nastanak ishemijske bolesti srca i aterosklerotskih promena uopšte¹⁰². Tačna rasprostranjenost ovih poremećaja nije poznata. Neka istraživanja sprovedena su i u našoj zemlji i pokazala su da kod više od 28 procenata ispitanika (od ukupno 171 metabolički zdrave osobe oba pola) postoji neki od oblika normolipidemijskih dislipidemija i da se najčešće radi o sniženoj vrednosti HDL2 subfrakcije i povišenoj vrednosti Lp(a) lipoproteina^{103,104}.

1.17.1 Apolipoproteini

Apolipoproteini (Apo) su možda najvažniji deo lipoproteina, oni pružaju strukturnu stabilnost lipoproteinima i određuju metaboličku sudbinu ostatka čestice. Dobili su imena prema alfabetskom nizu zbog verovanja da pripadaju različitim familijama. Apo-A 1, Apo-A 2 i Apo-A 4 se nalaze prevashodno u sastavu HDL. Apo-A 1 čini oko 70-80 % proteina u HDL. Osobe sa nedostatkom Apo-A1 nemaju takođe ni HDL⁸⁵. Nivoi HDL u plazmi i apo A 1 su u negativnoj korelaciji sa rizikom za ishemijsku bolest srca (IBS) i neki pacijenti sa deficitom apo A1 dobijaju ranu, tešku aterosklerozu¹⁰⁵. Apolipoproteini B serije se nalaze u skoro svim lipoproteinima. Postoje dve forme apolipoproteina B: Apo-B100 i Apo-B 48. Apo-B 100 je glavni apolipoprotein u VLDL, IDL i LDL česticama dok je Apo-B 48 neophodan za sintezu i sekreciju hilomikrona. Apolipoproteini C serije nalaze se u svim lipoproteinima plazme, imaju različite metaboličke uloge ali sve inhibišu uklanjanje hilomikrona i ostataka VLDL iz plazme preko jetre. Apo-E se nalazi u hilomikronima, IDL, VLDL i HDL i reguliše preuzimanje ovih lipoproteina od strane jetre i preko LDL receptora i proteina koji su u vezi sa LDL receptorom (LDL Related Protein, LRP). Kompletan nedostatak Apo-E povećava nivo hilomikrona i ostataka VLDL u plazmi i uzrokuje ranu aterosklerozu⁸⁵. Veliki broj studija je ukazao na značaj apolipoproteina kao faktora rizika za razvoj koronarne bolesti a naročito kod bolesnika sa DM2.

U prospektivnoj Qubec studiji je među prvima istaknut značaj određivanja Apo-B u razvoju ateroskleroze, a njegov povišen nivo je definisan kao faktor rizika za razvoj koronarne bolesti (KB)¹⁰⁶. Određivanje vrednosti Apo-B (kao osnove aterogenih partikula LDL, VLDL i Lp(a)) i Apo-A1 (kao dela antiaterogenih partikula) je važno za predikciju rizika razvoja KB. Utvrdivši inverznu korelaciju Apo-A1 sa oksidovanim

LDL Navab i saradnici ukazuju na protektivnu ulogu Apo-A1 ali i njemu sličnih peptida na oksidaciju LDL-a. Ova protektivna uloga Apo-A1 se najverovatnije ostvaruje stimulacijom reverznog puta holesterola¹⁰⁷.

1.18. Lipoproteinske promene tokom života žene

Devojčice i dečaci imaju sličan lipidni profil koji se kasnije tokom života menja, tako da, počevši od puberteta, žene imaju povoljniji lipoproteinski profil od muškaraca, koji se reflektuje nižim rizikom za pojavu ateroskleroze. U skladu sa lipoproteinskim razlikama između polova, autopsijske studije u adolescenata i mlađih odraslih pokazuju da žene imaju manje ekstenzivnu koronarnu aterosklerozu od muškaraca istog doba¹⁰⁸.

Prema National Health And Nutrition Examination Surveys (NHANES), nivo HDL kod žena, počev od puberteta, za oko 0.26 mmol/L je viši nego kod muškaraca¹⁰⁹. Slično se ponaša i Apo-A1. Ova razlika se može smatrati polno-specifičnim protektivnim faktorom i može biti deo objašnjenja za duži životni vek žena. Postoje dokazi da se HDL₂ subfrakcija, koja se smatra posebno protektivnom, smanjuje u menopauzi^{110,111}. Žene srednjih godina imaju niži nivo ukupnog holesterola, LDL i non-HDL, ali u starijim godinama, žene imaju veći nivo LDL u odnosu na osobe muškog pola, istih godina¹¹².

Nivo Lp(a) ima tendenciju da ostane konstantan sa godinama kod muškaraca, dok kod žena pokazuje porast koji je paralelan sa polno uslovljenim porastom u LDL^{108,111}.

1.19. Uticaj polnih hormona na metabolizam lipida

Estrogeni stimulišu sintezu triglicerida u jetri i smanjuju aktivnost hepatične trigliceridne lipaze (HTGL) kao i aktivnost lipoproteinske lipaze (LPL). Zbog ovakvog dejstva estrogeni dovode do povećanog endogenog stvaranja triglicerida i VLDL, a smanjenog uklanjanja ovih čestica u cirkulaciji. Tokom trudnoće, nivo triglicerida postepeno raste, ali je taj porast obično umeren, jer placentalni progesteron umanjuje ove efekte.

Estrogeni povećavaju stvaranje specifičnih LDL receptora na ćelijama i tako povećavaju uklanjanje ovih čestica iz krvi. Oni istovremeno smanjuju i aktivnost LPL, pa dolazi do manjeg prelaska VLDL preko IDL u LDL. Rezultat je smanjenje nivoa LDL u cirkulaciji pod dejstvom estrogena. Estrogeni smanjuju oksidaciju LDL čestica¹¹³ i to najverovatnije tako što deluju na endotelne ćelije i povećavaju oslobađanje antioksidativnih supstanci¹¹⁴.

Estrogeni povećavaju nivo HDL i to pretežno protektivne HDL₂ subfrakcije, jer je katabolizam HDL usporen usled smanjene aktivnosti HTGL (stimuliše prelazak HDL₂ u HDL₃). Estrogeni takođe stimulišu sintezu proteina u jetri kao i Apo-A1 koji ulazi u sastav HDL.

1.20. Lipoproteini i koronarni rizik kod žena

Činjenica da žene imaju duži životni vek i da se KB kod njih ispoljava u proseku 10-20 godina kasnije u odnosu na muškarce, ne znači da je opterećenje žena koronarnom bolešću malo¹⁰⁸. Glavni faktori rizika za nastanak KB slični su kod muškaraca i žena, ali je njihov kvantitativni značaj za predikciju KB drugačiji kod žena u odnosu na muškarce.

PROKAM studija¹¹⁵ je pokazala na oko 6000 ispitivanih žena prosečne starosti od 30 i 48 godina da je incidenca KB bila niža u žena u premenopauzalnom periodu u odnosu na muškarce.

U oba pola, lipoproteini imaju važnu ulogu u razvoju ateroskleroze. Međutim, lipidni profil i njegov aterogeni potencijal su zavisni od pola. Postoje brojni mehanizmi kojima se objašnjavaju ove razlike. Tako npr. nivo ukupnog holesterola (HOL) predstavlja manje koristan marker kod žena u reproduktivnom periodu u odnosu na muškarce, delimično zbog većeg sadržaja holesterola u protektivnim holesterolskim česticama velike gustine (HDL), dok u menopauzi značaj HOL postaje sličan onom kod muškaraca. Zato kod žena, povećan aterogeni rizik može biti realnije procenjen kroz odnos HOL/HDL koji postaje značajan kada je veći od 4.5¹¹⁶.

Osim toga, kod žena postoji i relativno manja prediktorna vrednost za nastanak koronarnih događaja holesterola male gustine (LDL). Ovo se posebno odnosi na

premenopuzalne žene, koje imaju nisku incidencu aterosklerotskih događaja čak i u prisustvu povišenog LDL¹⁰⁸.

Trigliceridi su kod žena osjetljiviji prediktor budućeg razvoja koronarne bolesti¹¹⁷ u odnosu na muškarce. Naime, hipertrigliceridemija je udružena sa sniženim HDL¹¹⁸ i povišenim nivoom malih gustih i vrlo aterogenih LDL čestica¹¹⁹.

Meta-analize (17 prospektivnih studija) su pokazale da je porast nivoa TG našte za 1 mmol/l udružen sa povećanjem koronarnog rizika za 32 % kod muškaraca i čak 76% kod žena¹²⁰.

Kao i TG , HDL je jači nezavisni prediktor koronarnog rizika kod žena u odnosu na muškarce. Meta-analiza četiri velike prospektivne studije pokazala je da porast HDL za 0.03 mmol/L (1 mg/dl) smanjuje rizik od koronarne bolesti za 2% kod muškaraca i 3% kod žena¹²¹.

Nivoi Lp(a) bili su u visokoj korelaciji sa rizikom od koronarne bolesti u epidemiološkim studijama, a Apo(a) je bio dokazan u arterijskoj leziji imunohemijskom tehnikom⁸⁶.

Povišen Lp(a) kod žena (>0.3 mg/dl) reprezentuje nezavisni aterogeni faktor rizika u premenopauzalnom periodu i u menopauzi, pogotovu ako je udružen sa nepovoljnim promenama u lipidnom profilu, npr. kod žena mlađih od 60 godina, kombinacija povišenog Lp(a) (>0.55 mg/dl) i odnosa HOL/HDL >5.85 udružena je sa dramatičnim porastom rizika za koronarnu bolest (>100 puta)¹¹⁶.

Nivo Lp(a) nije pod uticajem pola i godina, mada se može smanjiti oralnom estrogenskom terapijom, upotrebom ribljeg ulja ili niacina, koji smanjuju nivo TG^{110,122}. Smanjenje Lp(a) indukuje povećanje klirensa aterogenih lipoproteinskih frakcija i smanjuje njihovu oksidaciju⁸⁶.

1.21. Uticaj HTM na lipidni status

U trogodišnjoj, duplo slepoj, randomizovanoj PEPI (eng. Postmenopausal Estrogen /Progestin Interventions) studiji¹²³ sa 875 zdravih žena u menopauzi (starosti 45-64) pokazano je da oralno primenjen konjugovani estrogen, sa medroksiprogesteron-acetatom (MPA) ili bez njega ili mikronizovani progesteron (MP), dovode do pada

koncentracije LDL za 0.39 mmol/L (15 mg/dl) i sličnog porasta nivoa HDL. Ovaj odgovor HDL je ublažen kod žena koje primaju kombinovanu terapiju i to najmanje sa MPA a najviše sa MP, mada je generalno LDL odgovor dobro očuvan. Nivoi TG su rasli za oko 0.26-0.39 mmol/L nakon primene mono ili kombinovane HTM u ovoj studiji, iako su žene sa hipertrigliceridemijom bile isključene iz studije. Sva hormonska sredstva u PEPI studiji su značajno smanjivala nivo Lp(a) za 20-25%.

Analizu koju su radili Buš i Miler¹²⁴ na osnovu 10 randomizovanih ukrštenih studija u kojima je korišćen konjugovani estrogen, nakon prilagođavanja varijabli kao što su veličina uzorka (koji se kretao od 6 do 265) i trajanje lečenja (koje se kretalo od 1-12 meseci) otkrila je seobuhvatno povećanje triglicerida od 20%, u zavisnosti od doze estrogena⁸⁶.

Brojne studije i klinička praksa otkrivaju značajnu heterogenost u lipoproteinskom odgovoru na HTM. Referisano je da polimorfizam nekih regulatornih proteina, kao što su Apo-B, Apo-E i 7 alfa-hidroksilaza, može da utiče na plazmatske nivoe lipoproteina a jedno od objašnjenja je i različit efekat na jetrin metabolizam. Posle per-os administracije visoki nivoi estradiola su katabolizovani u estrone, koji indukuju proteinsku sintezu u jetri¹²⁵. Kod transdermalne upotrebe je izbegnut metabolizam prvog prolaza kroz jetru i indukcija sinteze hepatičnih enzima, pa je dostupan viši nivo fiziološkog estrona/estradiola. Štaviše, transdermalna HTM izgleda da deluje sporo; zbog toga je potrebno 3-6 meseci primene da postigne maksimalni efekat.

Dvogodišnja studija Ory i saradnika¹²⁶ sugerisala je da ustaljena terapija sa transdermalnim 17-β estradiolom smanjuje ukupni holesterol i LDL ali ne utiče značajno na nivoe TG i HDL. S toga je transdermalna terapija atraktivan izbor za žene sa hipertrigliceridemijom. Slične rezultate navode i drugi autori koji navode da transdermalna aplikacija estrogena dovodi čak i do smanjenja koncentracije TG¹²⁷.

Dok je metabolizam lipoproteina generalno poboljšán pod uticajem estrogena, progestin ima tendenciju da inhibira ubrzanu stopu metabolizma delujući kao antiestrogen ne samo na nivou receptora već i posredstvom mogućeg oksidativnog oštećenja LDL čestica¹²⁸. Estrogenom povišeni nivoi triglicerida teže smanjenju pri primeni androgenijih progestina¹²⁹. To može da se pripíše tome da kombinacija estradiola i

norgestrela rezultuje povećanim klirensom frakcionisanog Apo-B iz VLDL, bez povećanja produkcije Apo-B VLDL¹²⁹.

Studija u kalifornijskoj penzionerskoj zajednici¹³⁰ je pokazala da nije bilo merljivih razlika u lipidima i lipoproteinima pri dozama medroksiprogesterona u rasponu od 2,5 do 10 mg/dan, koji je primenjen u rasponu od 5 do 25 dana mesečno u kombinaciji sa estrogenom.

Kao kod estrogenske supstitucije, za stepen metaboličkih poremećaja i ovde su bitni tip, doza, androgenost progestagena i način njegove aplikacije, kao što je pokazala PEPI studija¹²³. Najbolje dokumentovani efekat androgenih progestina na lipoproteinski metabolizam je povećana aktivnost hepaticke lipaze, koji je s druge strane u čvrstoj korelaciji sa redukovanim nivoima HDL holesterola, naročito u HDL2 subklasi¹³¹. Za androgeni progestin takođe je poznato da smanjuje nivoe triglicerida¹³², mada mehanizam ovog efekta nije poznat. Neki efekti ovih preparata mogu takođe da budu posrednici insulinske rezistencije koja može da bude povezana sa dislipidemijom karakterističnom sa povećanim nivoima VLDL i smanjenim nivoima HDL holesterola¹³³.

Kod žena koje primaju kombinovanu estro-progestagensku terapiju porast vrednosti HDL je značajno manji u odnosu na monoterapiju estrogenima. Porast HDL je nešto veći kod kombinovane hormonske terapije sa MPA, a beznačajan u slučaju kombinacije sa mikronizovanim progesteronom, mada je generalno LDL odgovor dobro očuvan¹¹¹.

1.22. Hormoska terapija u menopauzi

U svim organima i sistemima postoje receptori za estrogene pa terapija estrogenima ima efekte u celom organizmu.

Nađeno je¹³⁴ da žene koje koriste u terapiji estrogene oko 25-50% manje oboljevaju od infarkta miokarda. Ovakav podatak je važan tim pre što je u USA registrovano oko 500000 smrtnih ishoda od KVB među ženama godišnje, što je oko 8 puta više u odnosu na smrtnost zbog karcinoma dojke ili fraktura kuka. U Kanadi je 1990. umrlo 36266 žena od KVB, što predstavlja 41 % svih uzroka smrti¹³⁵.

Kardioprotektivna dejstva estrogena ostvaruju se na brojne načine. Jedan od mogućih kardioprotektivnih efekata terapije estrogenima je efekat na vaskularni ekvilibrijum između prostaciklina (PGI₂) i tromboksana (TxA₂). Estrogeni povećavaju PGI₂¹³⁶. Oba, i oralni i transdermalni put primene estrogena, snižavaju nivo ćelijskih adhezivnih molekula, što sugerije na njihovo antiinflamatorno dejstvo na krvne sudove¹³⁷.

Neki dokazi ukazuju na to da estrogenska terapija započeta kod žena na početku menopauze usporava razvoj kalcifikovanog aterosklerotskog plaka¹³⁸.

Estrogeni modifikuju lipidni sastav, utiču na oksidaciju LDL holesterola, dovode do vazodilatacije, preveniraju pojavu tromboze i smanju insulinsku rezistenciju. Oralno dati estrogeni smanjuju LDL, Apo-B, a povećavaju HDL, HDL₂ i HDL₃, Apo-A1 i trigliceride. Prema tome, žene koje ne uzimaju hormonsku terapiju u menopauzi (HTM) izložene su većem riziku za nastajanje ishemijske bolesti srca. Naprotiv, terapija estrogenima dovodi do značajnih pozitivnih efekata, a rizik za nastajanje infarkta se značajno smanjuje¹³⁵.

Studije Tikkanen-a i sar.¹³⁹ pokazuju da je posle godinu dana terapije estradiol valeratom, u dozi od 2 mg/dan, došlo do smanjenja LDL za 22% a HDL je porastao 21% , čime se poboljšao lipidni odnos u korist „zaštitnih lipida“.

Obzirom da estradiol inaktivira hepatičku lipazu (HL) (hepatička lipaza kataboliše HDL) dolazi do porasta HDL, što dodatno potvrđuje i činjenica da se kod žena u menopauzi primenom estrogena, takođe smanjuje aktivnost HL i povećava HDL₂ a smanjuje HDL₃.¹⁴⁰

Transdermalna terapija estrogenima podrazumeva apsorpciju estradiola kroz kožu. Estradiol, odmah nakon resorpcije, ne prolazi kroz jetru zbog toga što venska krv, u koju ulazi estradiol, ide u sistem gornje i donje šuplje vene i tako deluje direktno na ciljane organe. Ovim načinom primene postiže se koncentracija estradiola kakva je u periodu pre menopauze, a odnos estradiol/estron dovodi se na fiziološki (1:1). Obzirom da se ovim načinom daje samo potrebna doza estradiola, ne dolazi do porasta tenzije i nema stimulacije renina¹⁴¹.

Transdermalni estradiol smanjuje nivo triglicerida, što bi trebalo da smanji rizik od KVB¹⁴².

Način primene estrogena je važan jer, za razliku od oralnog, transdermalni put sa niskom dozom estrogena, povezan je sa nižim rizikom od holecistitisa, moždanog udara i dubokog venskog tromboembolizma¹⁴³.

Oralno primenjeni estrogene podležu metabolizmu prvog prolaza kroz jetru, što rezultira manjom bioraspoloživošću i potrebom za većim doziranjem¹⁴⁴.

Oralni estrogene povećavaju hepaticku produkciju SHBG što je povezano sa smanjenjem slobodnog testosterona¹⁴⁵ ali i stimulišu druge hepaticne enzime, koji mogu uticati na kardiovaskularne, trombotske i vaskularne sisteme. Ova klinička ispitivanja upućuju na važnost izbora puta primene HTM^{144,146,147}.

Progestageni (progestini) su steroidni hormoni koji imaju afinitet za receptor progesterona. Ova široka grupa progestacionih jedinjenja uključuje mikronizovani progesteron, koji je bioidentičan endogenom progesteronu, i sintetske progestine, derivate C-21 i C-19 steroida. Medroksiprogesteron acetat (MPA) i medrogeston acetat spadaju u grupu sintetskih progestagena sa C-21. MPA je sintetski 6-metil analog prirodnog 17- α OH progesterona. Metil grupa na položaju C6 znači da MPA ima progestagenu aktivnost koja je 6-10 puta veća od aktivnosti 17 α OH progesteron acetata. Najčešće oralno primenjivan progesteron je MPA.

Oralno unet MPA dospeva u jetru gde može da utiče na metabolizam lipoproteina. U jetri se MPA metaboliše u deoksikortikosteron.

C-19 derivati imaju (tj. zadržavaju) neke androgene efekte. U većim dozama mogu dovesti do pojave akni, retencije tečnosti, disfunkcije jetre, poremećaja metabolizma glukoze i poremećaja koagulacije.

L izomer norgestrela je biološki aktivan, tako da 0.15 mg norgestrela odgovara 0.075 mg levonorgestrela.

U grupu progestagena čiji su androgeni efekti svedeni na minimum spadaju : desogestrel, gestoden i norgestimat¹⁴⁸. Androgeni efekti 19-nor progestagena se ne stvaraju samo direktnim vezivanjem za target tkiva nego i vezivanjem za SHBG i dejstvom na SHBG. Novi progestageni povećavaju koncentraciju SHBG više nego stari 19-nor oblici. Ciproteron acetat, na primer, dovodi do većeg porasta koncentracije SHBG nego bilo koji drugi 19-nor progestageni. Oralni kontraceptivi koji sadrže desogestrel i gestoden povećavaju SHBG i smanjuju DHEAS, ukupni i slobodni

testosteron. Povećanje SHBG je dozno zavisno. Lečenje progestinima ima umeren štetan efekat na osetljivost na insulin, što se može pripisati delimičnom androgenom dejstvu korišćenih progestina¹⁴⁹.

Ukoliko se desogestrel daje zajedno sa estrogenima, androgeni efekti se ne zapažaju. Progestagen drospirenon ima antimineralokortikoidno dejstvo te stoga utiče na renin-angiotenzin-aldosteron sistem (RAAS) blokiranjem dejstva aldosterona. HTM koja sadrži drospirenon stoga dovodi do značajnog smanjenja krvnog pritiska kod žena koje imaju blagu hipertenziju¹⁵⁰.

Paoletti i saradnici su u svojoj studiji poredili kliničke efekte HTM sa dva različita progestina. Žene u menopauzi dobijale su 12 meseci peroralno, bilo placebo (n=20), bilo 1 mg estradiola (E) plus 0,5 mg noretisteron acetata, NETA; n= 40) ili 1 mg E plus 2 mg drospirenona, DRSP, n=40), (DRSP-molekul izveden iz testosterona i spironolakona). Težina je opala samo tokom E/DRSP u odnosu na placebo. Masa masti se smanjila, slično, tokom E/NETA i E/DRSP. Intracelularna voda se nije promenila, dok je ekstracelularna voda opala tokom E/DRSP naspram E/NETA. Tokom E/NETA i E/DRSP-a, zabeleženo je slično, značajno opadanje insulinske rezistencije (procenjeno HOMA-IR) naspram placebo za oba. Lipidi se nisu promenili. U zaključku, razlike između dva progestina su uglavnom ograničene na sastav tela, gde dodavanje DRSP smanjuje ekstracelularnu vodu i telesnu težinu¹⁵¹.

Progestageni koji su trenutno dostupni za HMT su slični u svojoj sposobnosti da štite od viška estrogene stimulacije endometrijuma, ali se razlikuju u nekim svojim neendometrijskim efektima, kao što su efekti na metabolizam, vaskularni sistem, dojke i raspoloženje. Na primer, mikronizovani progesteron za razliku od MPA ne poništava povoljne efekte oralnog estrogena na lipide a takođe, nasuprot MPA, ne povećava nivo glukoze u kombinaciji sa oralnim CEE¹⁵².

KEEPS (engl. Kronos Early Estrogen Prevention Study) studija nije pokazala povećanje karcinoma dojke u hormonskim grupama (CEE + mikronizovani progesteron ili estradiol + mikronizovani progesteron) nakon 4 godine MHT¹⁵³.

Savremena shvatanja hormonske terapije u menopauzi podrazumevaju obaveznu upotrebu kombinovanih preparata estrogena i progestagena u svih žena osim u onih u kojih postoje apsolutne kontraindikacije.

Kardioprotektivna dejstva estrogena uključuju genomske i negenomske mehanizme. Progestageni deluju „down“ regulacijom na receptore estrogena svuda gde oni postoje i smanjuju genomske efekte izazvane prethodnom stimulacijom estrogenima. Obzirom da se u zidu arterija nalaze receptori za progesteron jasno je da se njegovo dejstvo ispoljava u svim organima samo po tom osnovu, a i po drugim. Progestageni smanjuju metabolizam proteina koji transportuju holesterol. Ipak, jedan od najvažnijih efekata progesterona na kardio-vaskularni sistem je stabilizacija arterija u stanjima vazomotorne nestabilnosti¹⁵⁴. Na taj način progestageni onemogućavaju vazodilataciju koju izazivaju estrogeni iznad očekivanih granica čime se štiti integritet zida arterija.

Terapija estro-progestagenima u menopauzi smanjuje koncentraciju endotelina 1, potentnog vazokonstriktora¹⁵⁵. Posle 6 meseci terapije estro-progestagenima aktivnost angiotenzin konvertujućeg enzima se značajno smanjuje¹⁵⁶.

Iako dodavanje progestagena ne utiče na nivo LDL holesterola, suprotno tome povećanje HDL holesterola se značajno smanjuje davanjem androgenih progestagena zahvaljujući povećanoj aktivnosti hepatične lipaze¹⁵⁷.

2. CILJ

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Ispitati uticaj terapije estroprogestagenima na insulinsku senzitivnost žena u menopauzi.
2. Ispitati uticaj terapije estroprogestagenima na metabolizam lipida žena u menopauzi.
3. Ispitati da li postoji razlika uticaja estroprogestagena na insulinsku senzitivnost i metabolizam lipida zavisno od načina (puta) primene estroprogestagena.

3. METODE

Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije, u periodu od 1996 god. do 2010 god., po tipu: Retrospektivne Kliničke Interventne kontrolisane studije paralelnih grupa. Istraživanjem su obuhvaćene, tj. ispitivanu grupu je činilo, 64 žene u menopauzi podeljene u tri paralelne grupe: grupa 1 (N=22), žene u menopauzi na terapiji oralnim estroprogestagenima (2 mg estradiola u obliku estradiol hemihidrata; 2 mg estradiola i 1 mg noretisteron acetata; 1 mg estradiola), grupa 2 (N=17), žene u menopauzi na terapiji transdermalnim estroprogestagenskim flasterima (50 µg 17-β estradiola i 250 µg noretindron acetata dnevno) i grupa 3 (N=25), žene u menopauzi na terapiji intramuskularnim estroprogestagenima (4 mg estradiol valerata i 200 mg prasteron enantata).

Reprezentativnost broja ispitanica je ostvarena uz poštovanje statističkih principa, koji suštinski uključuju: nivo pouzdanosti, varijabilnost i maksimalno dozvoljenu grešku, a neophodnih za donošenje odgovarajućih zaključaka ($\alpha=5\%$, $\beta=20\%$, power=0.80).¹⁵⁸

Studija je bila sprovedena uz potpuno poštovanje Helsinške povelje o ljudskim pravima. Pre uključivanja u studiju, sve ispitanice su bile obavestene o trajanju, cilju i načinu izvođenja studije, nakon čega su u studiju uključene samo one ispitanice koje su dobrovoljno pristale na učešće.

Kriterijumi za uključivanje:

- žene u menopauzi.

Kriterijumi za isključivanje:

- krvarenje iz uterusu nepoznate etiologije u poslednje 2 godine; raniji, postojeći ili suspekti karcinom dojke; malignitet bilo koje lokalizacije u poslednjih 5 godina; debljina endometrijuma >5 mm; postojeća disfunkcija ili oboljenje jetre; raniji ili postojeći tromboembolijski proces; ranija primena hormonske supstitucione terapije u poslednjih 12 meseci; indeks telesne mase (ITM) >30 kg/m²; slaba motivisanost .

Prema protokolu studije, svim ispitanicama su uzeti podaci: starost u periodu menarhe i menopauze, vreme od poslednje menstruacije do početka HTM i godine starosti pri početku korišćenja HTM, lična anamneza za hipertenziju i o navici pušenja, porodična anamneza za dijabetes, kardiovaskularna oboljenja i za malignitet dojke, ovarijuma i endometrijuma. Zatim su svim pacijentima mereni telesna masa (TM), telesna visina (TV), obim struka (OS), obim kukova (OK) i određivani indeks telesne mase (ITM) i struk/kuk odnos (engl. WHR – waist/hip ratio).

Telesna težina (kg) je merena sa preciznošću od 0.01 kg koristeći skalu za balansiranje. Visina (m) je merena koristeći stadiometar sa preciznošću od 0.01 m. Obim struka i kuka su mereni fleksibilnom mernom trakom, u stojećem položaju, izjutra, našte, sa preciznošću od 0.01m. Obim struka (OS) meren je na sredini rastojanja najniže tačke rebarnog luka (arcus costalis) i prednje gornje bedrene bodlje karlične kosti (spina iliaca anterior superior), odgovarajuće strane u nivou umbilikusa a obim kuka na najširem delu glutealnog predela, po preporukama Svetske zdravstvene organizacije (SZO). Vrednosti WHR preko 0.80, za žene, ukazuju na prisustvo abdominalnog tipa gojaznosti a ujedno predstavljaju i indirektni pokazatelj količine visceralnog masnog tkiva. Abdominalna (centralna) gojaznost definisana je i kao obim struka ≥ 80 cm (za žene iz Evrope). ITM kao glavni metod za procenu stanja telesne uhranjenosti računat je korišćenjem formule težina/visina² (kg/m²). Vrednosti ITM ≥ 25 kg/m² definišu prekomernu uhranjenost kako je sugerisano od strane Svetske zdravstvene organizacije.

Za procenu lipidnog metaboličkog profila određivani su: ukupni holesterol (HOL) (mmol/L), HDL (mmol/L), LDL (mmo/L), TG (mmol/L), Lp(a) (g/L), apolipoprotein A (Apo-A) (g/L), apolipoprotein 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 (pribor Boeringher Mannheim).

Za ispitivanje insulinse senzitivnosti korišćen je standardni dvočasovni test oralne tolerancije glukoze (OGTT – Oral Glucose Tolerance Test) sa 75 gr. glukoze. Pre testa osoba treba da obavlja uobičajene fizičke aktivnosti, da je na uobičajenoj ishrani; tri dana pre izvođenja testa da unosi dovoljnu količinu ugljenih hidrata (300 gr. na dan), četiri dana pre izvođenja testa, (u dogovoru s lekarom) da ne uzima lekove koji utiču na

metabolizam glukoze. Izvođenje testa počinje ujutru, posle prekonoćnog gladovanja od 10 sati, uzimanjem prvog uzorka krvi (pre uzimanja glukoze) i 30, 60, 90 i 120 minuta nakon uzimanja 75 gr. glukoze u oko 300 ml vode (osoba ne sme da puši, pije i jede za vreme izvođenja testa i treba da se odmara). U navedenim vremenima OGTT-a određivana je serumska vrednost glukoze i insulina.

Glikemija je određivana pomoću metode oksidacije glukoze (analizator glukoze Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA).

Insulinemija je određivana metodom radioimunoeseja, RIA INSULIN (PEG) dijagnostičkim kompletom INEP- Beograd. Preporučeni opseg normalnih koncentracija insulina iznosi od 5-20 mIU/L u serumu kod zdravih osoba posle gladovanja preko noći.

Insulinska rezistencija je određivana HOMA (Homeostasis Model Assessment) metodom, korišćenjem modela ispitivanja homeostaze za insulinsku rezistenciju, HOMA-IR indeksa (Homeostasis model insulin resistance assessment index) a na osnovu formule:¹⁵⁹

$$\text{HOMA-IR indeks} = \text{insulinemija našte (mIU/l)} \times \text{glikemija našte (mmol/l)} / 22.5$$

Ovaj se metod naročito preporučuje za epidemiološke studije obzirom da nije komplikovan i da je relativno jeftin za primenu na većem broju ispitanika. Primarno precizno određuje vrednost bazalne insulinske rezistencije i prvenstveno detektuje poremećaj senzitivnosti tj. insulinsku rezistenciju na nivou jetre. Insulinska rezistencija je procenjivana i Matsuda indeksom insulinske senzitivnosti kao i površinom ispod krive (AUC - Area Under the Curve) insulinemija i ispod krive glikemija (izračunavano kao površina trapezoida).^{160,161,162}

Hormonski status definisan je vrednostima folikulostimulišućeg hormona (FSH) (IU/L), luteinizujućeg hormona (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). Za određivanje koncentracije hormona korišćena je RIA metoda.

Antropometrijska merenja kao i metabolički i hormonski status procenjivani su pre primene HTM (inicijalno), tokom šestog meseca (prva kontrola) i tokom 2-5 god. primene HTM (druga kontrola). Tokom celokupnog trajanja istraživanja, kod svih ispitanica vršen je permanentni monitoring u smislu pojave bilo kog kriterijuma za isključivanje.

Dobijeni podaci su obrađeni standardnim deskriptivnim (minimalna, maksimalna, srednja vrednost, modalna i medijalna vrednost) i analitičkim statističkim metodama (Studentov t test, Hi kvadrat test, Fišerov test, Mann-Whitni test, Kruskal-Wallis, Fridmanov test). Za ponovljena merenja korišćena je jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA), a za kategoričke varijable Wilcoxonov test i metode regresivne analize. Za analizu povezanosti praćenih parametara korišćene su Spearmanova i Pearsonova korelacija. Vrednost $p < 0.05$ smatrana je statistički značajnom. Baza podataka je formirana u Microsoft Office Excel. Za statističku obradu podataka korišćeni su standardni statistički paketi (SPSS 18.0, MedCalc) a dobijeni rezultati su prikazani tabelarno.

4. REZULTATI

4.1. Rezultati ispitivanih parametara pre uvođenja HTM (inicijalno)

Opšte karakteristike ispitanica, zavisno od puta primene HTM, prikazane su u Tabeli 1.

Tabela 1. Opšte karakteristike ispitanica

	N	SV±SD	
Starost u vreme uvođenja HTM (godine)	Oralna	22	49.50±4.416
	Transdermalna	17	48.82±5.801
	Parenteralna	25	49.16±4.048
	Total	64	49.19±4.622
Menarha (godine)	Oralna	22	12.91±1.231
	Transdermalna	16	13.25±1.483
	Parenteralna	25	13.80±1.708
	Total	63	13.35±1.526
Vreme poslednje menstruacije (godine)	Oralna	21	47.48±4.179
	Transdermalna	16	46.13±5.632
	Parenteralna	24	46.46±3.310
	Total	61	46.72±4.274
Amenoroični period do uvođenja HTM (godine)	Oralna	22	2.136±2.0998
	Transdermalna	17	2.529±2.5768
	Parenteralna	25	2.760±2.7429
	Total	64	2.484±2.4688

Nije nađena statistički značajna razlika između grupa za vreme poslednje menstruacije, amenoroični period do uvođenja HTM, starost u vreme uvođenja HTM, kao ni za menarhu ($p>0.05$).

Antropometrijski podaci ispitanica, zavisno od puta primene HTM, dobijeni u vreme uvođenja HTM (inicijalno), prikazani su u Tabeli 2.

Tabela 2. Inicijalni antropometrijski podaci

		N	SV±SD
Telesna visina (cm)	Oralna	22	165.23±6.01
	Transdermalna	17	164.53±7.38
	Parenteralna	25	164.88±4.13
	Total	64	164.91±5.70
Telesna masa (kg)	Oralna	22	68.73±7.41
	Transdermalna	17	67.97±10.57
	Parenteralna	25	67.82±8.12
	Total	64	68.17±8.48
Indeks telesne mase (kg/m ²)	Oralna	22	25.18±2.48
	Transdermalna	17	25.13±3.65
	Parenteralna	25	24.95±2.89
	Total	64	25.08±2.94
Obim struka (cm)	Oralna	10	83.50±9.96
	Transdermalna	7	83.57±7.59
	Parenteralna	16	83.06±9.29
	Total	33	83.30±8.90
Struk / kuk odnos	Oralna	10	0.82±0.10
	Transdermalna	7	0.80±0.06
	Parenteralna	16	0.82±0.07
	Total	33	0.82±0.07

Nije nađena statistički značajna razlika između grupa ni za jedan od ispitivanih antropometrijskih parametara (telesna visina, telesna masa, indeks telesne mase, obim struka, struk / kuk odnos) ($p>0.05$).

U cilju procene lipidnog statusa ispitanica, pre uvođenja HTM (inicijalno), određivane su vrednosti lipida za svaku grupu ispitanica, zavisno od puta primene HTM, a rezultati su prikazani kao srednje vrednosti grupe (Tabela 3).

Tabela 3. Inicijalne vrednosti parametara lipidnog statusa

		N	SV±SD
Ukupni holesterol (mmol/l)	Oralna	22	6.27±1.35
	Transdermalna	17	6.11±0.93
	Parenteralna	25	6.54±1.47
	Total	64	6.33±1.30
LDL holesterol (mmol/l)	Oralna	22	4.26±1.04
	Transdermalna	17	3.98±0.83
	Parenteralna	25	4.55±1.28
	Total	64	4.30±1.10
HDL holesterol (mmol/l)	Oralna	22	1.26±0.40
	Transdermalna	17	1.41±0.35
	Parenteralna	25	1.33±0.44
	Total	64	1.33±0.40
Trigliceridi (mmol/l)	Oralna	22	1.80±0.68
	Transdermalna	17	1.73±1.24
	Parenteralna	25	1.72±1.04
	Total	64	1.75±0.98
Lipoprotein (a) (g/l)	Oralna	22	0.16±0.20
	Transdermalna	16	0.31±0.38
	Parenteralna	21	0.37±0.45
	Total	59	0.28±0.36
Apolipoprotein A (g/l)	Oralna	22	1.53±0.32
	Transdermalna	17	1.59±0.21
	Parenteralna	21	1.55±0.30
	Total	60	1.56±0.28
Apolipoprotein B (g/l)	Oralna	22	1.36±0.34
	Transdermalna	17	1.38±0.31
	Parenteralna	21	1.34±0.32
	Total	60	1.36±0.32

Nije nađena statistički značajna razlika između grupa, niza jedan od ispitivanih parametara lipidnog statusa (ukupni holesterol, LDL holesterol, HDL holesterol, trigliceridi, lipoprotein (a), apolipoprotein A i apolipoprotein B) ($p>0.05$).

U cilju testiranja glikoregulacije i insulinske senzitivnosti, kod ispitanica pre uvođenja HTM (inicijalno), zavisno od puta primene HTM, određivane su vrednosti glikemije i insulina tokom dvočasovnog OGTT-a, a rezultati su prikazani kao srednje vrednosti glikemije i insulina našte, i izračunatih surogat parametara insulinske senzitivnosti, za svaku grupu ispitanica (Tabela 4).

Tabela 4. Inicijalne vrednosti parametara glikoregulacije i insulinske senzitivnosti

		N	SV±SD
Glikemija u 0 minutu OGTT (mmol/l)	Oralna	21	4.85±0.72
	Transdermalna	14	4.74±0.60
	Parenteralna	24	5.03±0.55
	Total	59	4.90±0.62
Insulinemija u 0 minutu OGTT (μIU/ml)	Oralna	21	16.11±10.12
	Transdermalna	14	12.44±6.09
	Parenteralna	24	18.33±9.88
	Total	59	16.14±9.36
HOMA-IR	Oralna	21	3.53±2.18
	Transdermalna	14	2.60±1.35
	Parenteralna	24	4.21±2.58
	Total	59	3.59±2.25
Matsuda Index	Oralna	21	6.17±7.06
	Transdermalna	14	5.63±2.25
	Parenteralna	24	3.70±1.50
	Total	59	5.04±4.53
Površina ispod krive glikemija tokom OGTT	Oralna	21	767.4±147.28
	Transdermalna	14	735.64±156.73
	Parenteralna	24	797.81±134.00
	Total	59	772.25±143.90
Površina ispod krive insulinemija tokom OGTT	Oralna	21	6586.11±4194.22
	Transdermalna	14	5002.71±3468.91
	Parenteralna	24	6570.00±2777.16
	Total	59	6203.84±3504.03

Nije nađena statistički značajna razlika između grupa, ni za jedan od ispitivanih parametara glikoregulacije i insulinske senzitivnosti (glikemija i insulinemija našte,

HOMA-IR, Matsuda Index, površine ispod krivih (AUC) glikemije i insulinemije tokom dvočasovnog OGTT-a) ($p>0.05$).

Kod svih ispitanica, pre uvođenja HTM (inicijalno) određivane su koncentracije hipofiznih hormona, i to u svakoj grupi formiranoj zavisno od puta primene HTM, a rezultati su prikazani kao srednje vrednosti grupe (Tabela 5).

Tabela 5. Inicijalne koncentracije hipofiznih hprmona

		N	SV±SD
FSH (IU/l)	Oralna	22	73.17±26.07
	Transdermalna	17	78.52±20.44
	Parenteralna	25	72.22±17.11
	Total	64	74.22±21.24
LH (IU/l)	Oralna	22	35.28±28.60
	Transdermalna	17	33.68±10.79
	Parenteralna	25	30.28±13.38
	Total	64	32.90±19.37
Prolaktin (mIU/l)	Oralna	22	210.06±93.36
	Transdermalna	17	228.21±91.10
	Parenteralna	25	257.69±64.39
	Total	64	233.49±83.81
TSH (mIU/l)	Oralna	21	2.40±0.77
	Transdermalna	17	2.18±0.77
	Parenteralna	25	2.13±0.70
	Total	63	2.23±0.74

Nije nađena statistički značajna razlika između grupa, ni za jedan od ispitivanih hipofiznih hormona (FSH, LH, prolaktin i TSH) ($p>0.05$).

Kod svih ispitanica, pre uvođenja HTM (inicijalno) određivane su koncentracije steroidnih hormona, i to u svakoj grupi formiranoj zavisno od puta primene HTM, a rezultati su prikazani kao srednje vrednosti grupe (Tabela 6).

Tabela 6. Inicijalne vrednosti steroidnih hormona

		N	SV±SD
Estradiol (pmol/l)	Oralna	22	15.80±8.34
	Transdermalna	17	11.64±6.28
	Parenteralna	25	11.14±6.59
	Total	64	12.87±7.37
Progesteron (nmol/l)	Oralna	22	3.35±0.88
	Transdermalna	16	3.15±0.54
	Parenteralna	22	3.10±0.59
	Total	60	3.21±0.70
Testosteron (nmol/l)	Oralna	22	1.11±0.40
	Transdermalna	16	1.27±0.70
	Parenteralna	25	1.09±0.69
	Total	63	1.14±0.60
DHEAS (μmol/l)	Oralna	22	3.31±1.72
	Transdermalna	16	2.80±1.72
	Parenteralna	25	2.36±1.08
	Total	63	2.80±1.53
SHBG (nmol/l)	Oralna	22	43.87±18.24
	Transdermalna	17	46.69±15.38
	Parenteralna	25	46.04±17.66
	Total	64	45.47±17.06

Nije nađena statistički značajna razlika između grupa, ni za jedan od ispitivanih steroidnih hormona ($p>0.05$).

4.2. Rezultati ispitivanih parametara tokom primene HTM (prva kontrola)

Nakon baznih testiranja svim ispitanicama uvedena je HTM, i tokom prvih 6 meseci primene HTM urađeno je retestiranje. Antropometrijski podaci ispitanica, zavisno od puta primene HTM, dobijeni retestiranjem tokom prvih 6 meseci primene HTM (prva kontrola), prikazani su u Tabeli 7. kao srednje vrednosti grupe.

Tabela 7. Antropometrijski podaci na prvoj kontroli

		N	SV±SD
Telesna visina (cm)	Oralna	22	165.18±6.02
	Transdermalna	17	164.53±7.38
	Parenteralna	25	164.88±4.13
	Total	64	164.89±5.70
Telesna masa (kg)	Oralna	22	69.02±7.83
	Transdermalna	17	65.26±7.14
	Parenteralna	24	68.88±7.94
	Total	63	67.95±7.75
Indeks telesne mase (kg/m ²)	Oralna	22	25.30±2.56
	Transdermalna	17	24.15±2.50
	Parenteralna	24	25.25±2.74
	Total	63	24.97±2.62
Obim struka (cm)	Oralna	3	83.00±8.89
	Transdermalna	2	79.50±12.02
	Parenteralna	10	82.70±6.04
	Total	15	82.33±6.81
Struk / kuk odnos	Oralna	3	0.80±0.11
	Transdermalna	2	0.77±0.10
	Parenteralna	10	0.78±0.04
	Total	15	0.78±0.06

Nije nađena statistički značajna razlika između grupa ni za jedan od ispitivanih antropometrijskih parametara, tokom prvih 6 meseci primene HTM (prva kontrola) (telesna visina, telesna masa, indeks telesne mase, obim struka, struk / kuk odnos) ($p>0.05$).

Na prvoj kontroli, odnosno nakon prvih 6 meseci primene HTM, urađeno je retestiranje lipidnog statusa svih ispitanica, a dobijeni rezultati prikazani su u Tabeli 8. kao srednje vrednosti grupa.

Tabela 8. Vrednosti parametara lipidnog statusa na prvoj kontroli

		N	SV±SD
Ukupni holesterol (mmol/l)	Oralna	22	5.98±0.92
	Transdermalna	17	5.81±0.83
	Parenteralna	25	5.85±1.03
	Total	64	5.89±0.93
LDL holesterol (mmol/l)	Oralna	22	3.92±0.80
	Transdermalna	17	3.67±0.71
	Parenteralna	25	3.96±0.97
	Total	64	3.87±0.84
HDL holesterol (mmol/l)	Oralna	22	1.36±0.27
	Transdermalna	17	1.42±0.30
	Parenteralna	25	1.41±0.27
	Total	64	1.39±0.28
Trigliceridi (mmol/l)	Oralna	22	1.71±0.63
	Transdermalna	17	1.43±0.79
	Parenteralna	25	1.54±0.67
	Total	64	1.57±0.69
Lipoprotein (a) g/l)	Oralna	22	0.15±0.18
	Transdermalna	17	0.22±0.20
	Parenteralna	24	0.35±0.44
	Total	63	0.24±0.32
Apolipoprotein A (g/l)	Oralna	22	1.67±0.25
	Transdermalna	17	1.64±0.24
	Parenteralna	24	1.61±0.27
	Total	63	1.64±0.25
Apolipoprotein B (g/l)	Oralna	22	1.23±0.31
	Transdermalna	17	1.19±0.27
	Parenteralna	24	1.25±0.27
	Total	63	1.23±0.28

Nije nađena statistički značajna razlika između grupa, ni za jedan od ispitivanih parametara lipidnog statusa, tokom prvih 6 meseci primene HTM (prva kontrola) ($p>0.05$).

Na prvoj kontroli urađeno je retestiranje i određivane su vrednosti glikemije i insulinemije tokom dvočasovnog OGTT-a, a rezultati su prikazani kao srednje vrednosti, za svaku grupu ispitanica (Tabela 9).

Tabela 9. Vrednosti parametara glikoregulacije i insulinske senzitivnosti na prvoj kontroli

		N	SV±SD
Glikemija u 0 minutu OGTT (mmol/l)	Oralna	20	4.71±0.54
	Transdermalna	14	4.65±0.55
	Parenteralna	24	4.85±0.39
	Total	58	4.75±0.48
Insulinemija u 0 minutu OGTT (μIU/ml)	Oralna	20	14.67±7.64
	Transdermalna	14	11.72±6.47
	Parenteralna	24	13.91±6.45
	Total	58	13.64±6.86
HOMA-IR	Oralna	20	3.06±1.51
	Transdermalna	14	2.40±1.26
	Parenteralna	24	3.02±1.46
	Total	58	2.88±1.44
Matsuda Index	Oralna	20	6.28±6.37
	Transdermalna	14	6.85±2.96
	Parenteralna	24	5.14±2.66
	Total	58	5.95±4.34
Površina ispod krive glikemija tokom OGTT	Oralna	20	733.0±111.67
	Transdermalna	14	710.57±133.43
	Parenteralna	24	730.63±163.16
	Total	58	726.62±138.00
Površina ispod krive insulinemija tokom OGTT	Oralna	20	5315.33±2899.92
	Transdermalna	14	3806.89±1914.29
	Parenteralna	24	5346.81±2257.86
	Total	58	4964.25±2475.86

Nije nađena statistički značajna razlika između grupa, ni za jedan od ispitivanih parametara glikoregulacije i insulinske sentitivnosti (glikemija i insulinemija našte, HOMA-IR, Matsuda Index, površine ispod krivih (AUC) glikemije i insulinemije tokom dvočasovnog OGTT-a) ($p>0.05$).

Tokom 6 meseci primene HTM, ponovljeno je određivanje koncentracija hipofiznih hormona, i to u svakoj grupi formiranoj zavisno od puta primene HTM, a rezultati su prikazani kao srednje vrednosti grupe (Tabela 10).

Tabela 10. Koncentracije hipofiznih hormona na prvoj kontroli

		N	SV±SD
FSH (IU/l)	Oralna	22	33.14±16.39
	Transdermalna	17	38.31±8.41
	Parenteralna	25	27.10±13.14
	Total	64	32.15±13.93
LH (IU/l)	Oralna	22	18.14±11.84
	Transdermalna	17	24.85±12.10
	Parenteralna	25	15.74±9.39
	Total	64	18.98±11.45
Prolaktin (mIU/l)	Oralna	20	225.18±98.78
	Transdermalna	17	260.14±117.88
	Parenteralna	23	260.73±140.90
	Total	60	248.71±120.81
TSH (mIU/l)	Oralna	20	2.47±0.75
	Transdermalna	15	2.30±0.69
	Parenteralna	24	2.09±0.75
	Total	59	2.27±0.74

Na prvoj kontroli, vrednosti FSH su se statistički značajno razlikovale između grupa formiranih na osnovu načina primene HTM ($p<0.05$). Post Hoc analizom utvrđeno je da su srednje vrednosti FSH, kod ispitanica na parenteralnoj HTM (27.10 ± 13.14 IU/l) statistički značajno niže, u odnosu na srednju vrednost FSH (38.31 ± 8.41 IU/l) kod ispitanica na transdermalnoj HTM ($p<0.05$). Takođe, statistički značajnu razliku između grupa pokazuju i vrednosti LH ($p<0.05$), dok je Post Hoc analizom utvrđeno da su statistički značajno niže vrednosti LH zabeležene u grupi ispitanica na parenteralnoj

(15.74±9.39 IU/l) nego na transdermalnoj (24.85±12.10IU/l) HTM. Srednje vrednosti prolaktina i TSH ne pokazuju statistički značajnu razliku između grupa ($p>0.05$)

Na prvoj kontroli, odnosno nakon prvih 6 meseci primene HTM, ponovljena je analiza steroidnih hormona, a dobijeni rezultati prikazani su u Tabeli 11. kao srednje vrednosti grupa.

Tabela 11. Vrednosti steroidnih hormona na prvoj kontroli

		N	SV±SD
Estradiol (pmol/l)	Oralna	22	94.85±85.63
	Transdermalna	17	70.16±20.99
	Parenteralna	25	71.50±30.82
	Total	64	79.18±55.22
Progesteron (nmol/l)	Oralna	22	3.00±0.90
	Transdermalna	16	2.95±0.64
	Parenteralna	23	2.80±0.69
	Total	61	2.91±0.75
Testosteron (nmol/l)	Oralna	22	0.88±0.40
	Transdermalna	16	0.94±0.50
	Parenteralna	25	0.95±0.49
	Total	63	0.92±0.46
DHEAS (μmol/l)	Oralna	22	2.52±1.38
	Transdermalna	17	2.24±1.01
	Parenteralna	25	2.08±0.97
	Total	64	2.27±1.13
SHBG (nmol/l)	Oralna	22	71.56±24.14
	Transdermalna	17	52.89±18.21
	Parenteralna	25	59.98±22.34
	Total	64	62.08±22.90

Nije nađena statistički značajna razlika između grupa, na prvoj kontroli ($p>0.05$), osim za vrednosti SHBG, gde postoji statistički značajna razlika između ispitanica na oralnoj HTM (71.56±24.14 nmol/l) u odnosu na ispitanice na transdermalnoj HTM (52.89±18.21 nmol/l) ($p<0.05$).

4.3. Rezultati ispitivanih parametara tokom primene HTM (druga kontrola)

Nakon 2-5 godina primene HTM, urađeno je retestiranje odnosno druga kontrola svih praćenih parametara. Antropometrijski podaci ispitanica, zavisno od puta primene HTM, dobijeni retestiranjem tokom 2-5 godina primene HTM (druga kontrola), prikazani su u Tabeli 12. kao srednje vrednosti grupe.

Tabela 12. Antropometrijski podaci na drugoj kontroli

		N	SV±SD
Telesna visina (cm)	Oralna	22	165.09±6.039
	Transdermalna	17	164.47±7.341
	Parenteralna	25	164.80±4.072
	Total	64	164.81±5.676
Telesna masa (kg)	Oralna	22	70.16±7.699
	Transdermalna	17	66.59±8.486
	Parenteralna	25	68.60±7.659
	Total	64	68.60±7.895
Indeks telesne mase (kg/m ²)	Oralna	22	25.76±2.719
	Transdermalna	17	24.60±2.459
	Parenteralna	25	25.27±2.828
	Total	64	25.26±2.693
Obim struka (cm)	Oralna	2	88.50±2.121
	Transdermalna	2	84.50±7.778
	Parenteralna	8	79.56±4.136
	Total	12	81.88±5.469
Struk / kuk odnos	Oralna	2	0.85±0.003
	Transdermalna	2	0.83±0.071
	Parenteralna	8	0.79±0.029
	Total	12	0.81±0.042

Nije nađena statistički značajna razlika između grupa ni za jedan od ispitivanih antropometrijskih parametara, tokom 2-5 godina primene HTM (druga kontrola) (telesna visina, telesna masa, indeks telesne mase, obim struka, struk / kuk odnos) ($p>0.05$).

Na drugoj kontroli, urađeno je retestiranje lipidnog statusa, a dobijeni rezultati prikazani su u Tabeli 13. kao srednje vrednosti grupa.

Tabela 13. Vrednosti parametara lipidnog statusa na drugoj kontroli

		N	SV±SD
Ukupni holesterol (mmol/l)	Oralna	22	5.681±0.737
	Transdermalna	17	5.696±0.730
	Parenteralna	25	5.999±0.887
	Total	64	5.809±0.800
LDL holesterol (mmol/l)	Oralna	22	3.635±0.662
	Transdermalna	17	3.578±0.754
	Parenteralna	25	3.904±0.953
	Total	64	3.725±0.811
HDL holesterol (mmol/l)	Oralna	22	1.573±0.311
	Transdermalna	17	1.408±0.272
	Parenteralna	25	1.447±0.362
	Total	64	1.480±0.325
Trigliceridi (mmol/l)	Oralna	22	1.71±0.755
	Transdermalna	17	1.12±0.570
	Parenteralna	25	1.40±0.640
	Total	64	1.43±0.695
Lipoprotein (a) (g/l)	Oralna	22	0.136±0.164
	Transdermalna	17	0.201±0.194
	Parenteralna	23	0.339±0.436
	Total	62	0.229±0.309
Apolipoprotein A (g/l)	Oralna	22	1.823±0.253
	Transdermalna	17	1.747±0.249
	Parenteralna	23	1.808±0.285
	Total	62	1.797±0.262
Apolipoprotein B (g/l)	Oralna	22	1.094±0.265
	Transdermalna	17	1.060±0.337
	Parenteralna	23	1.082±0.253
	Total	62	1.080±0.278

Od svih parametara lipidnog statusa, statistički značajnu razliku, na drugoj kontroli, pokazuju samo vrednosti triglicerida ($p < 0.05$). Post Hoc analizom utvrđeno je da su ispitanice na transdermalnoj HTM (1.12 ± 0.570 mmol/L) imale statistički značajno niže

vrednosti triglicerida u odnosu na ispitanice na oralnoj HTM (1.71 ± 0.755 mmol/l) $p < 0.05$). Zapaža se da su, srednje vrednosti triglicerida u svim ispitivanim grupama, bez obzira na nađenu statistički značjanu razliku, bile u granicama preporučenih vrednosti. Ostali ispitivani parametri lipidnog statusa nisu pokazali postojanje statistički značajne razlike, tokom 2-5 godina primene HTM (druga kontrola) ($p > 0.05$).

Kao i na prvoj kontroli, i na drugoj kontroli urađeno je retestiranje i određivane su vrednosti glikemije i insulinemije tokom dvočasovnog OGTT-a, a rezultati su prikazani kao srednje vrednosti, za svaku grupu ispitanica (Tabela 14).

Tabela 14. Vrednosti glikoregulacije i insulinske senzitivnosti na drugoj kontroli

		N	SV \pm SD
Glikemija u 0 minutu OGTT (mmol/l)	Oralna	20	4.585 \pm 0.449
	Transdermalna	14	4.550 \pm 0.431
	Parenteralna	25	4.656 \pm 0.503
	Total	59	4.607 \pm 0.463
Insulinemija u 0 minutu OGTT (μ IU/ml)	Oralna	20	11.585 \pm 4.594
	Transdermalna	14	9.829 \pm 2.919
	Parenteralna	25	11.572 \pm 3.506
	Total	59	11.163 \pm 3.804
HOMA-IR	Oralna	20	2.330 \pm 0.841
	Transdermalna	14	1.989 \pm 0.622
	Parenteralna	25	2.380 \pm 0.736
	Total	59	2.270 \pm 0.754
Matsuda Index	Oralna	20	6.680 \pm 2.856
	Transdermalna	14	7.884 \pm 3.045
	Parenteralna	25	5.900 \pm 2.067
	Total	59	6.635 \pm 2.670
Površina ispod krive glikemija tokom OGTT	Oralna	20	721.200 \pm 107.541
	Transdermalna	14	705.429 \pm 171.487
	Parenteralna	25	720.600 \pm 162.310
	Total	59	717.203 \pm 146.031
Površina ispod krive insulinemija tokom OGTT	Oralna	20	3720.75 \pm 1726.366
	Transdermalna	14	2998.71 \pm 1092.053
	Parenteralna	25	4323.36 \pm 1914.284
	Total	59	3804.76 \pm 1742.167

Na drugoj kontroli, tj. nakon 2-5 godina primene HTM, nije nađena statistički značajna razlika između grupa, ni za jedan od ispitivanih parametara glikoregulacije i insulinske osjetljivosti (glikemija i insulinemija našte, HOMA-IR, Matsuda Index, površine ispod krivih (AUC) glikemija i insulinemija tokom dvočasovnog OGTT-a) ($p > 0.05$).

Tokom 2-5 godina primene HTM (druga kontrola), ponovljeno je određivanje koncentracija hipofiznih hormona, i to u svakoj grupi formiranoj zavisno od puta primene HTM, a rezultati su prikazani kao srednje vrednosti grupe (Tabela 15).

Tabela 15. Koncentracije hipofiznih hormona na drugoj kontroli

		N	SV±SD
FSH (IU/l)	Oralna	22	23.191±11.390
	Transdermalna	17	33.935±14.630
	Parenteralna	25	27.420±10.518
	Total	64	27.697±12.544
LH (IU/l)	Oralna	22	13.955±8.937
	Transdermalna	17	18.459±10.319
	Parenteralna	25	16.952±12.927
	Total	64	16.322±10.985
Prolaktin (mIU/l)	Oralna	20	223.045±84.640
	Transdermalna	16	204.525±73.116
	Parenteralna	24	242.329±91.985
	Total	60	225.820±84.859
TSH (mIU/l)	Oralna	18	2.439±0.422
	Transdermalna	16	2.090±0.539
	Parenteralna	23	1.887±0.878
	Total	57	2.118±0.700

Na drugoj kontroli, vrednosti FSH su se statistički značajno razlikovale između grupa formiranih na osnovu načina primene HTM ($p < 0.05$). Post Hoc analizom utvrđeno je da su srednje vrednosti FSH, kod ispitanica na oralnoj HTM (23.191±11.39 IU/l) statistički značajno niže, u odnosu na srednju vrednost FSH (33.94±14.630 IU/l) kod ispitanica na transdermalnoj HTM ($p < 0.05$). Takođe, statistički značajnu razliku između grupa pokazuju i vrednosti TSH ($p < 0.05$), dok je Post Hoc analizom utvrđeno da su

statistički značajno niže vrednosti TSH zabeležene u grupi ispitanica na parenteralnoj (1.887 ± 0.878 mIU/ml) nego na oralnoj (2.439 ± 0.422 mIU/ml) HTM. Srednje vrednosti LH i prolaktina ne pokazuju statistički značajnu razliku između grupa ($p > 0.05$)

Na drugoj kontroli, odnosno nakon 2-5 godina primene HTM, ponovljena je analiza steroidnih hormona, a dobijeni rezultati prikazani su u Tabeli 16. kao srednje vrednosti grupa.

Tabela 16. Vrednosti steroidnih hormona na drugoj kontroli

		N	SV \pm SD
Estradiol (pmol/l)	Oralna	22	114.118 \pm 68.259
	Transdermalna	17	96.765 \pm 42.711
	Parenteralna	25	93.188 \pm 33.465
	Total	64	101.333 \pm 50.319
Progesteron (nmol/l)	Oralna	22	2.659 \pm 0.910
	Transdermalna	17	2.536 \pm 0.787
	Parenteralna	24	3.058 \pm 0.849
	Total	63	2.778 \pm 0.871
Testosteron (nmol/l)	Oralna	22	0.997 \pm 0.479
	Transdermalna	17	1.054 \pm 0.601
	Parenteralna	24	1.241 \pm 0.945
	Total	63	1.105 \pm 0.717
DHEAS (μ mol/l)	Oralna	22	1.931 \pm 1.103
	Transdermalna	17	1.975 \pm 0.904
	Parenteralna	25	1.834 \pm 0.863
	Total	64	1.905 \pm 0.949
SHBG (nmol/l)	Oralna	22	97.082 \pm 31.099
	Transdermalna	17	52.282 \pm 20.926
	Parenteralna	25	62.966 \pm 22.325
	Total	64	71.855 \pm 31.312

Na drugoj kontroli, statistički značajnu razliku pokazuju samo vrednosti SHBG ($p < 0.001$). Naime, Post Hoc analizom utvrđeno je da su ispitanice na oralnoj HTM (97.082 ± 31.099 nmol/l), imale statistički značajno više vrednosti SHBG, i to kako u

odnosu na ispitanice na transdermalnoj (52.282 ± 20.926 nmol/l) tako i u odnosu na ispitanice na parenteralnoj (62.966 ± 22.325 nmol/l) HTM ($p < 0.001$). Srednje vrednosti ostalih ispitivanih steroidnih hormona ne pokazuju statistički značajnu razliku između grupa ($p > 0.05$).

4.4. Rezultati ispitivanih parametara tokom oralne primene HTM

Nakon što smo prethodno prikazali rezultate primene HTM, u svetlu njihovih razlika zavisno od puta primene HTM, dalje ćemo prikazati rezultate, svake terapijske rute posebno, posmatrajući promene svih ispitivanih parametara u odnosu na njihove vrednosti pre primene terapije (inicijalno) i tokom primene terapije (prva i druga kontrola), što je pak jedan od najvažnijih ciljeva ovog rada.

Tabela 17. Antropometrijske karakteristike ispitanica na oralnoj HTM

		N	SV±SD
Telesna visina (cm)	Inicijalno	22	165.23±6.01
	Prva kontrola	22	165.18±6.02
	Druga kontrola	22	165.09±6.04
	Total	66	165.17±5.93
Telesna masa (kg)	Inicijalno	22	68.73±7.41
	Prva kontrola	22	69.02±7.83
	Druga kontrola	22	70.16±7.70
	Total	66	69.30±7.55
Indeks telesne mase (kg/m ²)	Inicijalno	22	25.18±2.48
	Prva kontrola	22	25.30±2.56
	Druga kontrola	22	25.76±2.72
	Total	66	25.41±2.56
Obim struka (cm)	Inicijalno	10	83.50±9.96
	Prva kontrola	3	83.00±8.89
	Druga kontrola	2	88.50±2.12
	Total	15	84.07±8.87
Struk / kuk odnos	Inicijalno	10	0.82±0.10
	Prva kontrola	3	0.80±0.11
	Druga kontrola	2	0.85±0.00
	Total	15	0.82±0.09

Tokom oralne primene HTM, nije došlo do statistički značajne promene antropometrijskih parametara, pre svega telesne mase, indeksa telesne mase, obima struka i struk/kuk odnosa ($p>0.05$).

Tabela 18. Vrednosti lipidnog statusa ispitanica na oralnoj terapiji

		N	SV±SD
Ukupni holesterol (mmol/l)	Inicijalno	22	6.27±1.35
	Prva kontrola	22	5.98±0.92
	Druga kontrola	22	5.68±0.74
	Total	66	5.98±1.05
LDL holesterol (mmol/l)	Inicijalno	22	4.26±1.04
	Prva kontrola	22	3.92±0.80
	Druga kontrola	22	3.64±0.66
	Total	66	3.94±0.87
HDL holesterol (mmol/l)	Inicijalno	22	1.26±0.40
	Prva kontrola	22	1.36±0.27
	Druga kontrola	22	1.57±0.31
	Total	66	1.40±0.35
Trigliceridi (mmol/l)	Inicijalno	22	1.80±0.68
	Prva kontrola	22	1.71±0.63
	Druga kontrola	22	1.71±0.76
	Total	66	1.74±0.68
Lipoprotein (a) g/l)	Inicijalno	22	0.16±0.20
	Prva kontrola	22	0.15±0.18
	Druga kontrola	22	0.14±0.16
	Total	66	0.15±0.18
Apolipoprotein A (g/l)	Inicijalno	22	1.53±0.32
	Prva kontrola	22	1.67±0.25
	Druga kontrola	22	1.82±0.25
	Total	66	1.68±0.30
Apolipoprotein B (g/l)	Inicijalno	22	1.36±0.34
	Prva kontrola	22	1.23±0.31
	Druga kontrola	22	1.09±0.26
	Total	66	1.23±0.32

Kod ispitanica koje su koristile oralnu HTM došlo je do statistički značajnog povećanja vrednosti HDL holesterola ($p < 0.01$). Naime, Post Hoc analizom utvrđeno je da je srednja vrednost HDL holesterola, na drugoj kontroli (1.57 ± 0.31 mmol/l), tačnije nakon 2-5 godina oralne primene HTM, statistički značajno viša u odnosu na inicijalne srednje vrednosti (1.26 ± 0.40 mmol/l) ($p < 0.01$). Takođe, srednje vrednosti Apo-A pokazuju

statistički značajnu razliku tokom oralne primene HTM ($p < 0.01$), a Post Hoc analiza pokazala je da su ispitanice na oralnoj HTM, na drugoj kontroli ($1.82 \pm 0.25 \text{ g/l}$) imale statistički značajno povećanje vrednosti Apo-A u odnosu na inicijalnu srednju vrednost, tj. pre primene HTM ($1.53 \pm 0.32 \text{ g/l}$) ($p < 0.001$). Primenom oralne HTM, i srednje vrednosti Apo-B su pokazale statistički značajnu razliku ($p < 0.05$), ali Post Hoc analizom je utvrđeno da je inicijalna srednja vrednost Apo-B ($1.36 \pm 0.34 \text{ g/l}$) bila statistički značajno viša u odnosu na srednju vrednost koja je zabeležena nakon 2-5 godina oralne primene HTM ($p < 0.05$).

Tabela 19. Vrednosti glikoregulacije i insulinske senzitivnosti ispitanica na oralnoj terapiji

		N	SV±SD
Glikemija u 0 minutu OGTT (mmol/l)	Inicijalno	21	4.85±0.72
	Prva kontrola	20	4.71±0.54
	Druga kontrola	20	4.59±0.45
	Total	61	4.72±0.58
Insulinemija u 0 minutu OGTT (μIU/ml)	Inicijalno	21	16.11±10.12
	Prva kontrola	20	14.67±7.64
	Druga kontrola	20	11.59±4.59
	Total	61	14.15±7.93
HOMA-IR	Inicijalno	21	3.53±2.18
	Prva kontrola	20	3.06±1.51
	Druga kontrola	20	2.33±0.84
	Total	61	2.98±1.67
Matsuda Index	Inicijalno	21	6.17±7.06
	Prva kontrola	20	6.28±6.37
	Druga kontrola	20	6.68±2.86
	Total	61	6.38±5.67
Površina ispod krive glikemija tokom OGTT (mmol/min/l)	Inicijalno	21	767.43±147.28
	Prva kontrola	20	733.05±111.67
	Druga kontrola	20	721.20±107.54
	Total	61	741.00±123.44
Površina ispod krive insulinemija tokom OGTT (μU/min/ml)	Inicijalno	21	6586.11±4194.22
	Prva kontrola	20	5315.33±2899.92
	Druga kontrola	20	3720.75±1726.37
	Total	61	5230.00±3297.88

Svi parametri glikoregulacije i insulinske senzitivnosti pokazuju pad srednjih vrednosti tokom primene oralne HTM, u odnosu na vrednosti pre terapije (inicijalno). Međutim, samo vrednosti površine ispod krive insulinemija (AUC insulinemija) tokom dvočasovnog OGTT-a pokazuju statistički značajnu razliku ($p < 0.05$). Post Hoc analizom utvrđeno je da su statistički značajno manje vrednosti AUC insulinemija, kod ispitanica na oralnoj HTM, zabeležene na dugoj kontroli ($3720.75 \pm 1726.37 \mu\text{U}/\text{min}/\text{ml}$) u odnosu na inicijalne vrednosti ($6586.11 \pm 4194.22 \mu\text{U}/\text{min}/\text{ml}$) ($p < 0.05$)

Tabela 20. Vrednosti hipofiznih hormona ispitanica na oralnoj terapiji

		N	SV±SD
FSH (IU/l)	Inicijalno	22	73.17±26.07
	Prva kontrola	22	33.14±16.39
	Druga kontrola	22	23.19±11.39
	Total	66	43.17±28.67
LH (IU/l)	Inicijalno	22	35.28±28.60
	Prva kontrola	22	18.14±11.84
	Druga kontrola	22	13.95±8.94
	Total	66	22.46±20.54
Prolaktin (mIU/l)	Inicijalno	22	210.06±93.36
	Prva kontrola	20	225.18±98.78
	Druga kontrola	20	223.05±84.64
	Total	62	219.13±91.20
TSH (mIU/l)	Inicijalno	21	2.40±0.77
	Prva kontrola	20	2.47±0.75
	Druga kontrola	18	2.44±0.42
	Total	59	2.44±0.66

Tokom primene oralne HTM, srednje vrednosti FSH pokazuju statistički značajan kontinuirani pad ($p < 0.001$). Post Hoc analiza pokazuje da statistički značajan pad FSH nastaje već tokom prvih 6 meseci primene HTM (33.14 ± 16.39 IU/L; $p < 0.01$), i još značajnije pada tokom 2-5 godina primene HTM (23.19 ± 11.39 IU/l; $p < 0.001$) u odnosu na inicijalne vrednosti FSH (73.17 ± 26.07 IU/l). Isti trend pada srednjih vrednosti, tokom oralne primene HTM, pokazuju i vrednosti LH ($p < 0.01$). Srednje vrednosti Prolaktina i TSH ne pokazuju statistički značajnu razliku, tokom oralne primene HTM ($p > 0.05$).

Tabela 21. Vrednosti steroidnih hormona ispitanica na oralnoj terapiji

		N	SV±SD
Estradiol (pmol/l)	Inicijalno	22	15.80±8.34
	Prva kontrola	22	94.85±85.63
	Druga kontrola	22	114.12±68.26
	Total	66	74.92±75.72
Progesteron (nmol/l)	Inicijalno	22	3.35±0.88
	Prva kontrola	22	3.00±0.90
	Druga kontrola	22	2.66±0.91
	Total	66	3.00±0.93
Testosteron (nmol/l)	Inicijalno	22	1.11±0.40
	Prva kontrola	22	0.88±0.40
	Druga kontrola	22	1.00±0.48
	Total	66	1.00±0.43
DHEAS (μmol/l)	Inicijalno	22	3.31±1.72
	Prva kontrola	22	2.52±1.38
	Druga kontrola	22	1.93±1.10
	Total	66	2.59±1.51
SHBG (nmol/l)	Inicijalno	22	43.87±18.24
	Prva kontrola	22	71.56±24.14
	Druga kontrola	22	97.08±31.10
	Total	66	70.84±32.98

Srednje vrednosti estradiola, tokom oralne primene HTM pokazuju kontinuirani statistički značajan porast vrednosti ($p<0.001$). Post Hoc analiza pokazala je da su vrednosti FSH na prvoj kontroli bile statistički značajno više ($p<0.01$), i statistički značajan porast vrednosti estradiola se održava i na drugoj kontroli ($p<0.001$) u odnosu na inicijalne vrednosti estradiola. Srednje vrednosti progesterona, tokom oralne primene HTM pokazuju statistički značajnu razliku ($p<0.05$), a Post Hoc analizom pokazano je da postoji statistički značajna razlika između inicijalnih vrednosti progesterona (3.35 ± 0.88 nmol/l) i vrednosti progesterona tokom prvih 6 meseci oralne primene HTM (3.00 ± 0.90 nmol/l), dok se inicijalne i vrednosti na drugoj kontroli nisu statistički značajno razlikovale, iz razloga visoke varijabilnosti progesterona na drugoj kontroli. Srednja vrednost testosterona nije pokazala statistički značajnu razliku tokom oralne

primene HTM ($p > 0.05$). Nasuprot testosteronu, srednja vrednost DHEAS pokazala je statistički značajnu razliku tokom oralne primene HTM ($p < 0.01$), a Post Hoc analiza pokazala je da inicijalne vrednosti DHEA-S ($3.31 \pm 1.72 \mu\text{mol/l}$) nisu bile statistički značajno veće u odnosu na vrednosti zabeležene na prvoj kontroli ($2.52 \pm 1.38 \mu\text{mol/l}$; $p > 0.05$), dok vrednosti DHEAS na drugoj kontroli ($1.93 \pm 1.10 \mu\text{mol/l}$), uz kontinuirani pad, pokazale su statistički značajnu razliku u odnosu na inicijalne vrednosti ($p < 0.01$). Srednje vrednosti SHBG pokazuju kontinuirani statistički značajan porast tokom oralne primene HTM ($p < 0.001$). Post Hoc analizom pokazano je da su vrednosti SHBG bile statistički značajno više već nakon prvih 6 meseci primene HTM, i taj statistički značajan porast održava se i na drugoj kontroli, odnosno nakon 2-5 godina oralne primene HTM.

4.5. Rezultati ispitivanih parametara tokom parenteralne primene HTM

Tabela 22. Antropometrijske karakteristike ispitanica na parenteralnoj terapiji

		N	SV±SD
Telesna visina (cm)	Inicijalno	25	164.88±4.13
	Prva kontrola	25	164.88±4.13
	Druga kontrola	25	164.80±4.07
	Total	75	164.85±4.05
Telesna masa (kg)	Inicijalno	25	67.82±8.12
	Prva kontrola	24	68.88±7.94
	Druga kontrola	25	68.60±7.66
	Total	74	68.43±7.81
Indeks telesne mase (kg/m ²)	Inicijalno	25	24.95±2.89
	Prva kontrola	24	25.25±2.74
	Druga kontrola	25	25.27±2.83
	Total	74	25.16±2.79
Obim struka (cm)	Inicijalno	16	83.06±9.29
	Prva kontrola	10	82.70±6.04
	Druga kontrola	8	79.56±4.14
	Total	34	82.13±7.41
Struk / kuk odnos	Inicijalno	16	0.82±0.07
	Prva kontrola	10	0.78±0.04
	Druga kontrola	8	0.79±0.03
	Total	34	0.80±0.06

Tokom parenteralne primene HTM, nije došlo do statistički značajne promene antropometrijskih parametara, pre svega telesne mase, indeksa telesne mase, obima struka i struk/kuk odnosa ($p>0.05$).

Tabela 23. Vrednosti lipidnog statusa ispitanica na parenteralnoj terapiji

		N	SV±SD
Ukupni holesterol (mmol/l)	Inicijalno	25	6.54±1.47
	Prva kontrola	25	5.85±1.03
	Druga kontrola	25	6.00±0.89
	Total	75	6.13±1.18
LDL holesterol (mmol/l)	Inicijalno	25	4.55±1.28
	Prva kontrola	25	3.96±0.97
	Druga kontrola	25	3.90±0.95
	Total	75	4.14±1.10
HDL holesterol (mmol/l)	Inicijalno	25	1.33±0.44
	Prva kontrola	25	1.41±0.27
	Druga kontrola	25	1.45±0.36
	Total	75	1.40±0.36
Trigliceridi (mmol/l)	Inicijalno	25	1.72±1.04
	Prva kontrola	25	1.54±0.67
	Druga kontrola	25	1.40±0.64
	Total	75	1.55±0.80
Lipoprotein (a) g/l)	Inicijalno	21	0.37±0.45
	Prva kontrola	24	0.35±0.44
	Druga kontrola	23	0.34±0.44
	Total	68	0.35±0.44
Apolipoprotein A (g/l)	Inicijalno	21	1.55±0.30
	Prva kontrola	24	1.61±0.27
	Druga kontrola	23	1.81±0.29
	Total	68	1.66±0.30
Apolipoprotein B (g/l)	Inicijalno	21	1.34±0.32
	Prva kontrola	24	1.25±0.27
	Druga kontrola	23	1.08±0.25
	Total	68	1.22±0.30

Kod ispitanica koje su koristile parenteralnu HTM došlo je do statistički značajnog kontinuiranog povećanja vrednosti Apo-A ($p < 0.05$). Naime, Post Hoc analizom utvrđeno je da je srednja vrednost Apo-A, na drugoj kontroli (1.81 ± 0.29 g/l), tačnije nakon 2-5 godina parenteralne primene HTM, statistički značajno viša u odnosu na

inicijalne srednje vrednosti (1.55 ± 0.30 g/l) ($p < 0.05$). Takođe, primenom parenteralne HTM, i srednje vrednosti Apo-B su pokazale statistički značajnu razliku ($p < 0.05$), ali u ovom slučaju kontinuirani pad, tako da je Post Hoc analizom utvrđeno da je inicijalna srednja vrednost Apo-B (1.34 ± 0.32 g/l) bila statistički značajno viša u odnosu na srednju vrednost koja je zabeležena nakon 2-5 godina oralne primene HTM (1.08 ± 0.25 g/l) ($p < 0.05$).

Tabela 24. Vrednosti glikoregulacije i insulinske senzitivnosti ispitanica na parenteralnoj terapiji

		N	SV \pm SD
Glikemija u 0 minutu OGTT (mmol/l)	Inicijalno	24	5.03 \pm 0.55
	Prva kontrola	24	4.85 \pm 0.39
	Druga kontrola	25	4.66 \pm 0.50
	Total	73	4.84 \pm 0.50
Insulinemija u 0 minutu OGTT (μ IU/ml)	Inicijalno	24	18.33 \pm 9.88
	Prva kontrola	24	13.91 \pm 6.45
	Druga kontrola	25	11.57 \pm 3.51
	Total	73	14.56 \pm 7.52
HOMA-IR	Inicijalno	24	4.21 \pm 2.58
	Prva kontrola	24	3.02 \pm 1.46
	Druga kontrola	25	2.38 \pm 0.74
	Total	73	3.19 \pm 1.89
Matsuda Index	Inicijalno	24	3.70 \pm 1.50
	Prva kontrola	24	5.14 \pm 2.66
	Druga kontrola	25	5.90 \pm 2.07
	Total	73	4.93 \pm 2.29
Površina ispod krive glikemija tokom OGTT (mmol/min/l)	Inicijalno	24	797.8 \pm 134.00
	Prva kontrola	24	730.63 \pm 163.16
	Druga kontrola	25	720.60 \pm 162.31
	Total	73	749.28 \pm 155.59
Površina ispod krive insulinemija tokom OGTT (μ U/min/ml)	Inicijalno	24	6570.00 \pm 2777.16
	Prva kontrola	24	5346.81 \pm 2257.86
	Druga kontrola	25	4323.36 \pm 1914.28
	Total	73	5398.46 \pm 2484.65

Svi parametri glikoregulacije i insulinske senzitivnosti pokazuju kontinuirani pad srednjih vrednosti tokom primene parenteralne HTM, u odnosu na vrednosti pre terapije (inicijalno), dok Matsuda Index pokazuje kontinuirani porast srednje vrednosti, tokom primene parenteralne HTM. Takođe, svi parametri, osim AUC glikemije, pokazuju statistički značajnu razliku (Tabela 24).

Naime, vrednosti glikemije naše statistički značajno padaju ($p < 0.05$), a Post Hoc analiza pokazuje da je srednja vrednost glikemije, na drugoj kontroli (4.66 ± 0.50 mmol/l), bila statistički značajno niža u odnosu na inicijalnu srednju vrednost (5.03 ± 0.55 mmol/l) ($p < 0.05$). Isti trend pokazuje i srednja vrednost insulinemije, koja je takođe na drugoj kontroli (11.57 ± 3.51 μ IU/ml) bila statistički značajno niža od inicijalne (18.33 ± 9.88 μ IU/ml) ($p < 0.05$). Parametri insulinske senzitivnosti HOMA-IR, Matsuda Index i AUC insulinemija pokazuju statistički značajno ($p < 0.01$) poboljšanje insulinske senzitivnosti tokom parenteralne primene. Jedino površina ispod krive glikemija ne pokazuje statistički značajnu razliku srednjih vrednosti tokom primene parenteralne HTM, iako postoji nominalni kontinuirani pad srednje vrednosti tokom primene HTM u odnosu na inicijalnu vrednost.

Tabela 25. Koncentracija hipofiznih hormona ispitanica na parenteralnoj terapiji

		N	SV±SD
FSH (IU/l)	Inicijalno	25	72.22±17.11
	Prva kontrola	25	27.10±13.14
	Druga kontrola	25	27.42±10.52
	Total	75	42.25±25.34
LH (IU/l)	Inicijalno	25	30.28±13.38
	Prva kontrola	25	15.74±9.39
	Druga kontrola	25	16.95±12.93
	Total	75	20.99±13.60
Prolaktin (mIU/l)	Inicijalno	25	257.69±64.39
	Prva kontrola	23	260.73±140.90
	Druga kontrola	24	242.33±91.98
	Total	72	253.54±101.78
TSH (mIU/l)	Inicijalno	25	2.13±0.70
	Prva kontrola	24	2.09±0.75
	Druga kontrola	23	1.89±0.88
	Total	72	2.04±0.77

Tokom primene parenteralne HTM, srednje vrednosti FSH pokazuju statistički značajan kontinuirani pad ($p < 0.001$). Post Hoc analiza pokazuje da statistički značajan pad FSH nastaje već tokom prvih 6 meseci primene HTM (27.10 ± 13.14 IU/L; $p < 0.01$), i taj statistički značajan pad se održava i tokom 2-5 godina primene HTM (27.42 ± 10.52 IU/l; $p < 0.001$) u odnosu na inicijalne vrednosti FSH (72.22 ± 17.11 IU/l). Srednje vrednosti LH pokazuju statistički značajan pad ($p < 0.001$). Post Hoc analiza pokazala je da je statistički značajan pad vrednosti LH bio već na prvoj kontroli ($p < 0.001$) i taj nivo statističke značajnosti se održava i na drugoj kontroli ($p < 0.001$). Srednje vrednosti prolaktina i TSH ne pokazuju statistički značajnu razliku, tokom parenteralne primene HTM ($p > 0.05$).

Tabela 26. Vrednosti steroidnih hormona ispitanica na parenteralnoj terapiji

		N	SV±SD
Estradiol (pmol/l)	Inicijalno	25	11.14±6.59
	Prva kontrola	25	71.50±30.82
	Druga kontrola	25	93.19±33.46
	Total	75	58.61±43.67
Progesteron (nmol/l)	Inicijalno	22	3.10±0.59
	Prva kontrola	23	2.80±0.69
	Druga kontrola	24	3.06±0.85
	Total	69	2.98±0.72
Testosteron (nmol/l)	Inicijalno	25	1.09±0.69
	Prva kontrola	25	0.95±0.49
	Druga kontrola	24	1.24±0.95
	Total	74	1.09±0.73
DHEAS (μmol/l)	Inicijalno	25	2.36±1.08
	Prva kontrola	25	2.08±0.97
	Druga kontrola	25	1.83±0.86
	Total	75	2.09±0.99
SHBG (nmol/l)	Inicijalno	25	46.04±17.66
	Prva kontrola	25	59.98±22.34
	Druga kontrola	25	62.97±22.32
	Total	75	56.33±21.90

Srednje vrednosti estradiola, tokom parenteralne primene HTM pokazuju kontinuirani porast vrednosti, i taj porast je bio i statistički značajan ($p < 0.001$). Post Hoc analizom utvrđeno je da statistički značajan porast nastaje već nakon 6 meseci parenteralne primene HTM (71.50 ± 30.82 pmol/l; $p < 0.001$) a statistički značajno povećanje se održava i na drugoj kontroli (93.19 ± 33.46 pmol/l), u odnosu na inicijalne vrednosti estradiola (11.14 ± 6.59 pmol/l). SHBG takođe pokazuje kontinuirani statistički značajan porast srednje vrednosti ($p < 0.05$), a Post Hoc analizom utvrđeno je da su se statistički značajno razlikovale inicijalne vrednosti SHBG (46.04 ± 17.66 nmol/l) u odnosu na srednju vrednost na drugoj kontroli (62.97 ± 22.32 nmol/l) ($p < 0.05$). Ostali praćeni hormonski parametri ne pokazuju statistički značajnu razliku tokom parenteralne primene HTM ($p > 0.05$).

4.6. Rezultati ispitivanih parametara tokom transdermalne primene HTM

Tabela 27. Antropometrijske karakteristike ispitanica na transdermalnoj terapiji

		N	SV±SD
Telesna visina (cm)	Inicijalno	17	164.53±7.38
	Prva kontrola	17	164.53±7.38
	Druga kontrola	17	164.47±7.34
	Total	51	164.51±7.22
Telesna masa (kg)	Inicijalno	17	67.97±10.57
	Prva kontrola	17	65.26±7.14
	Druga kontrola	17	66.59±8.49
	Total	51	66.61±8.74
Indeks telesne mase (kg/m ²)	Inicijalno	17	25.13±3.65
	Prva kontrola	17	24.15±2.50
	Druga kontrola	17	24.60±2.46
	Total	51	24.63±2.89
Obim struka (cm)	Inicijalno	7	83.57±7.59
	Prva kontrola	2	79.50±12.02
	Druga kontrola	2	84.50±7.78
	Total	11	83.00±7.63
Struk / kuk odnos	Inicijalno	7	0.80±0.06
	Prva kontrola	2	0.77±0.10
	Druga kontrola	2	0.83±0.07
	Total	11	0.80±0.07

Tokom transdermalne primene HTM, nije došlo do statistički značajne promene antropometrijskih parametara, pre svega telesne mase, indeksa telesne mase, obima struka i struk/kuk odnosa ($p>0.05$).

Tabela 28. Vrednosti lipidnog statusa ispitanica na transdermalnoj terapiji

		N	SV±SD
Ukupni holesterol (mmol/l)	Inicijalno	17	6.11±0.93
	Prva kontrola	17	5.81±0.83
	Druga kontrola	17	5.70±0.73
	Total	51	5.87±0.84
LDL holesterol (mmol/l)	Inicijalno	17	3.98±0.83
	Prva kontrola	17	3.67±0.71
	Druga kontrola	17	3.58±0.75
	Total	51	3.74±0.77
HDL holesterol (mmol/l)	Inicijalno	17	1.41±0.35
	Prva kontrola	17	1.42±0.30
	Druga kontrola	17	1.41±0.27
	Total	51	1.41±0.30
Trigliceridi (mmol/l)	Inicijalno	17	1.73±1.24
	Prva kontrola	17	1.43±0.79±
	Druga kontrola	17	1.12±0.57
	Total	51	1.42±0.92
Lipoprotein (a) g/l)	Inicijalno	16	0.31±0.38
	Prva kontrola	17	0.22±0.20
	Druga kontrola	17	0.20±0.19
	Total	50	0.24±0.27
Apolipoprotein A (g/l)	Inicijalno	17	1.59±0.21
	Prva kontrola	17	1.64±0.24
	Druga kontrola	17	1.75±0.25
	Total	51	1.66±0.24
Apolipoprotein B (g/l)	Inicijalno	17	1.38±0.31
	Prva kontrola	17	1.19±0.27
	Druga kontrola	17	1.06±0.34
	Total	51	1.21±0.33

Primenom transdermalne HTM, srednje vrednosti Apo-B su pokazale kontinuirani pad, i statistički značajnu razliku ($p<0.05$), a Post Hoc analizom utvrđeno je da je inicijalna srednja vrednost Apo-B (1.38 ± 0.31 g/l) bila statistički značajno viša u odnosu na

srednju vrednost koja je zabeležena nakon 2-5 godina transdermalne primene HTM (1.06 ± 0.34 g/l) ($p < 0.05$). Ostali parametri lipidnog statusa nisu pokazali statistički značajnu ralik u srednjih vrednosti tokom transdermalne primene HTM ($p > 0.05$).

Tabela 29. Vrednosti glikoregulacije i insulinske senzitivnosti ispitanica na transdermalnoj terapiji

		N	SV \pm SD
Glikemija u 0 minutu OGTT (mmol/l)	Inicijalno	14	4.74 \pm 0.60
	Prva kontrola	14	4.65 \pm 0.55
	Druga kontrola	14	4.55 \pm 0.43
	Total	42	4.65 \pm 0.52
Insulinemija u 0 minutu OGTT (μ IU/ml)	Inicijalno	14	12.44 \pm 6.09
	Prva kontrola	14	11.72 \pm 6.47
	Druga kontrola	14	9.83 \pm 2.92
	Total	42	11.33 \pm 5.38
HOMA-IR	Inicijalno	14	2.60 \pm 1.35
	Prva kontrola	14	2.40 \pm 1.26
	Druga kontrola	14	1.99 \pm 0.62
	Total	42	2.33 \pm 1.13
Matsuda Index	Inicijalno	14	5.63 \pm 2.25
	Prva kontrola	14	6.85 \pm 2.96
	Druga kontrola	14	7.88 \pm 3.05
	Total	42	6.79 \pm 2.86 \pm
Površina ispod krive glikemija tokom OGTT (mmol/min/l)	Inicijalno	14	735.64 \pm 156.73
	Prva kontrola	14	710.57 \pm 133.43
	Druga kontrola	14	705.43 \pm 171.49
	Total	42	717.21 \pm 151.45
Površina ispod krive insulinemija tokom OGTT (μ IU/min/ml)	Inicijalno	14	5002.71 \pm 3468.91
	Prva kontrola	14	3806.89 \pm 1914.29
	Druga kontrola	14	2998.71 \pm 1092.05
	Total	42	3936.11 \pm 2459.62

Samo vrednosti površine ispod krive insulinemija (AUC insulinemija) tokom dvočasovnog OGTT-a pokazuju statistički značajnu razliku ($p < 0.05$). Post Hoc

analizom utvrđeno je da su statistički značajno manje vrednosti AUC insulinemija, kod ispitanica na transdermalnoj HTM, zabeležene na dugoj kontroli ($2998.71 \pm 1092.05 \mu\text{U}/\text{min}/\text{ml}$) u odnosu na inicijalne vrednosti ($5002.71 \pm 3468.91 \mu\text{U}/\text{min}/\text{ml}$) ($p < 0.05$). Ostali parametri glikoregulacije i insulinske senzitivnosti nisu pokazali statistički značajnu razliku srednjih vrednosti tokom transdermalne primene HTM ($p > 0.05$)

Tabela 30. Vrednosti hipofiznih hormona ispitanica na transdermalnoj terapiji

		N	SV \pm SD
FSH (IU/l)	Inicijalno	17	78.52 \pm 20.44
	Prva kontrola	17	38.31 \pm 8.41
	Druga kontrola	17	33.94 \pm 14.63
	Total	51	50.25 \pm 25.21
LH (IU/l)	Inicijalno	17	33.68 \pm 10.79
	Prva kontrola	17	24.85 \pm 12.10
	Druga kontrola	17	18.46 \pm 10.32
	Total	51	25.66 \pm 12.56
Prolaktin (mIU/l)	Inicijalno	17	228.21 \pm 91.10
	Prva kontrola	17	260.14 \pm 117.88
	Druga kontrola	16	204.53 \pm 73.12
	Total	50	231.49 \pm 97.00
TSH (mIU/l)	Inicijalno	17	2.18 \pm 0.77
	Prva kontrola	15	2.30 \pm 0.69
	Druga kontrola	16	2.09 \pm 0.54
	Total	48	2.19 \pm 0.66

Kod ispitanica na transdermalnoj HTM, srednje vrednosti FSH pokazuju statistički značajan kontinuirani pad ($p < 0.001$). Post Hoc analiza pokazuje da statistički značajan pad FSH nastaje već tokom prvih 6 meseci primene HTM ($38.31 \pm 8.41 \text{ IU}/\text{L}$; $p < 0.001$), i još značajnije pada tokom 2-5 godina primene HTM ($33.94 \pm 14.63 \text{ IU}/\text{l}$; $p < 0.001$) u odnosu na inicijalne vrednosti FSH ($78.52 \pm 20.44 \text{ IU}/\text{l}$). Tokom transdermalne primene HTM, i srednje vrednosti LH kontinuirano padaju i pokazuju statistički značajnu razliku ($p < 0.001$), a Post Hoc analizom utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika srednje vrednosti na drugoj kontroli ($18.46 \pm 10.32 \text{ IU}/\text{l}$) u odnosu na inicijalnu srednju

vrednost LH (33.68 ± 10.79 IU/l) ($p < 0.001$). Srednje vrednosti prolaktina i TSH ne pokazuju statistički značajnu razliku, tokom transdermalne primene HTM ($p > 0.05$).

Tabela 31. Vrednosti steroidnih hormona ispitanica na transdermalnoj terapiji

		N	SV \pm SD
Estradiol (pmol/l)	Inicijalno	17	11.64 \pm 6.28
	Prva kontrola	17	70.16 \pm 20.99
	Druga kontrola	17	96.76 \pm 42.71
	Total	51	59.52 \pm 45.02
Progesteron (nmol/l)	Inicijalno	16	3.15 \pm 0.54
	Prva kontrola	16	2.95 \pm 0.64
	Druga kontrola	17	2.54 \pm 0.79
	Total	49	2.87 \pm 0.70
Testosteron (nmol/l)	Inicijalno	16	1.27 \pm 0.70
	Prva kontrola	16	0.94 \pm 0.50
	Druga kontrola	17	1.05 \pm 0.60
	Total	49	1.09 \pm 0.61
DHEAS (μ mol/l)	Inicijalno	16	2.80 \pm 1.72
	Prva kontrola	17	2.24 \pm 1.01
	Druga kontrola	17	1.97 \pm 0.90
	Total	50	2.33 \pm 1.27
SHBG (nmol/l)	Inicijalno	17	46.69 \pm 15.38
	Prva kontrola	17	52.89 \pm 18.21
	Druga kontrola	17	52.28 \pm 20.93
	Total	51	50.62 \pm 18.16

Srednje vrednosti estradiola, tokom transdermalne primene HTM pokazuju, statistički značajan, kontinuirani porast vrednosti ($p < 0.001$). Post Hoc analizom utvrđeno je da već tokom prvih 6 meseci primene dolazi do statistički značajnog povećanja vrednosti estradiola (70.16 ± 20.99 pmol/l; $p < 0.01$), a daljom transdermalnom primenom HTM dolazi do još značajnijeg porasta estradiola (96.76 ± 42.71 pmol/l; $p < 0.001$) u odnosu na inicijalnu srednju vrednost (11.64 ± 6.28 pmol/l). Srednje vrednosti progesterona, tokom transdermalne primene HTM pokazuje statistički značajnu razliku ($p < 0.05$), a Post Hoc analizom pokazano je da postoji statistički značajna razlika između inicijalnih vrednosti

progesterona (3.15 ± 0.54 nmol/l) i vrednosti progesterona tokom 2-5 godina transdermalne primene HTM (2.54 ± 0.79 nmol/l). Srednja vrednost testosterona nije pokazala statistički značajnu razliku tokom transdermalne primene HTM ($p > 0.05$). Srednja vrednost DHEAS takođe nije pokazala statistički značajan pad ($p > 0.05$). SHBG pokazuje porast srednje vrednosti, ali taj porast nije bio i statistički značajan ($p > 0.05$).

4.7. Rezultati ispitivanih parametara zavisno od amenoroičnog period pre primene HTM

Nakon što smo prethodno prikazali rezultate primene HTM, u svetlu njihovih razlika zavisno od puta primene HTM, a potom i rezultate svake terapijske rute posebno, posmatrajući promene parametara u odnosu na njihove vrednosti pre primene terapije, smatrali smo da je takođe važno, analizirati i videti, kako se ponašaju ispitivani parametri inicijalno a u zavisnosti od dužine trajanja amenoroičnog perioda pre uvođenja HTM, koji smo pak podelili na amenoroični period od 2 i manje godina, amenoroični period od 3 do 5 godina, i amenoroični period, pre uvođenja HTM, od 6 do 10 godina.

Tabela 32. Antropometrijske karakteristike ispitanica zavisno od vremena uključenja HTM

		N	SV±SD
Telesna visina (cm)	<=2 godine	46	165.413±5.722
	3-5 godina	8	159.875±3.603
	6-10 godina	10	166.600±5.125
	Total	64	164.906±5.695
Telesna masa (kg)	<=2 godine	46	67.848±8.611
	3-5 godina	8	65.500±6.047
	6-10 godina	10	71.800±9.102
	Total	64	68.172±8.482
Indeks telesne mase (kg/m ²)	<=2 godine	46	24.789±2.812
	3-5 godina	8	25.727±3.311
	6-10 godina	10	25.888±3.290
	Total	64	25.078±2.938
Obim struka (cm)	<=2 godine	21	81.381±8.040
	3-5 godina	6	85.167±6.524
	6-10 godina	6	88.167±12.561
	Total	33	83.303±8.900
Struk / kuk odnos	<=2 godine	21	0.799±0.069
	3-5 godina	6	0.841±0.049
	6-10 godina	6	0.849±0.105
	Total	33	0.816±0.075

Nije nađena statistički značajna razlika antropometrijskih parametara, i to telesne mase, indeksa TM, obima struka i struk/kuk odnosa, između grupa ispitanica formiranih na osnovu dužine trajanja amenoroičnog perioda pre uvođenja HTM ($p>0.05$).

Tabela 33. Vrednosti lipidnog statusa ispitanica zavisno od vremena uključenja HTM

		N	SV±SD
Ukupni holesterol (mmol/l)	<=2 godine	46	6.28±1.172
	3-5 godina	8	6.94±1.567
	6-10 godina	10	6.10±1.602
	Total	64	6.33±1.295
LDL holesterol (mmol/l)	<=2 godine	46	4.205±1.093
	3-5 godina	8	4.753±1.019
	6-10 godina	10	4.368±1.204
	Total	64	4.299±1.099
HDL holesterol (mmol/l)	<=2 godine	46	1.362±0.373
	3-5 godina	8	1.350±0.646
	6-10 godina	10	1.139±0.235
	Total	64	1.325±0.400
Trigliceridi (mmol/l)	<=2 godine	46	1.739±1.034
	3-5 godina	8	1.678±0.888
	6-10 godina	10	1.857±0.851
	Total	64	1.749±0.978
Lipoprotein (a) g/l)	<=2 godine	43	0.295±0.372
	3-5 godina	7	0.282±0.488
	6-10 godina	9	0.180±0.178
	Total	59	0.276±0.362
Apolipoprotein A (g/l)	<=2 godine	44	1.611±0.289
	3-5 godina	7	1.414±0.231
	6-10 godina	9	1.403±0.239
	Total	60	1.557±0.282
Apolipoprotein B (g/l)	<=2 godine	44	1.317±0.347
	3-5 godina	7	1.511±0.154
	6-10 godina	9	1.440±0.248
	Total	60	1.358±0.322

Apo-A pokazuje, da sa povećanjem dužine amenoriočnog perioda pre uvođenja HTM, dolazi do statistički značajnog smanjenja vrednosti Apo-A ($p < 0.05$). U tom smislu, najviše vrednosti Apo-A zabeležene su u grupi ispitanica čiji je amenoroični period bio najkraći, tj. 2 i manje godina (1.611 ± 0.289 g/l) dok su najniže vrednosti zabeležene kod ispitanica kod kojih je amenoroični period, pre uvođenja HTM, bio najduži tj. 6-10 godina (1.403 ± 0.239 g/l). Isti trend pokazuju i vrednosti HDL holestreola, međutim ova razlika nije bila i statistički značajna ($p > 0.05$). S druge strane, srednje vrednosti ukupnog holesterola, LDL holesterola i Apo B takođe ne pokazuju statistički značajnu razliku ($p > 0.05$), ali se zapaža da su najniže vrednosti uvek bile u grupi ispitanica sa najkraćim periodom amenoreje do uvođenja HTM. Takođe i vrednosti triglicerida i Lp(a) ne pokazuju statistički značajnu razliku ($p > 0.05$) (Tabela 33).

Tabela 34. Vrednosti glikoregulacije i insulinske senzitivnosti ispitanica zavisno od vremena uključenja HTM

		N	SV±SD
Glikemija u 0 minutu OGTT (mmol/l)	<=2 godine	44	4.886±0.643
	3-5 godina	7	4.957±0.806
	6-10 godina	8	4.900±0.370
	Total	59	4.897±0.625
Insulinemija u 0 minutu OGTT (μIU/ml)	<=2 godine	44	16.640±9.908
	3-5 godina	7	14.386±8.732
	6-10 godina	8	14.925±7.183
	Total	59	16.140±9.363
HOMA-IR	<=2 godine	44	3.690±2.389
	3-5 godina	7	3.268±2.085
	6-10 godina	8	3.306±1.732
	Total	59	3.588±2.252
Matsuda Index	<=2 godine	44	5.292±5.065
	3-5 godina	7	4.276±2.768
	6-10 godina	8	4.324±2.044
	Total	59	5.040±4.528
Površina ispod krive glikemija tokom OGTT (mmol/min/l)	<=2 godine	44	765.784±154.161
	3-5 godina	7	775.500±120.844
	6-10 godina	8	804.938±107.624
	Total	59	772.246±143.904
Površina ispod krive insulinemija tokom OGTT (μU/min/ml)	<=2 godine	44	5914.895±3467.79
	3-5 godina	7	7836.857±3866.38
	6-10 godina	8	6364.125±3439.21
	Total	59	6203.837±3504.03

Srednja vrednost površine ispod krive glikemija, tokom dvočasovnog OGTT-a, pokazuje trend porasta sa povećanjem amenoroičnog perioda pre uvođenja HTM. Međutim, ta razlika nije statistički značajna ($p>0.05$) što je najverovatnije posledica malog broja ispitanica u grupama amenoroičnog perioda 3-5 godina i 6-10 godina. Takođe, srednja vrednost ispod krive insulinemija je najniža u grupi pacijentkinja sa najkraćim amenoroičnim periodom, ali i ova razlika nije statistički značajna (>0.05), uz postojanje istog mogućeg razloga, kao i za AUC glikemije.

Tabela 35. Koncentracije hipofiznih hormona ispitanica zavisno od vremena uključenja HTM

		N	SV±SD
FSH (IU/l)	<=2 godine	46	75.126±20.558
	3-5 godina	8	66.175±21.427
	6-10 godina	10	76.490±24.892
	Total	64	74.220±21.238
LH (IU/l)	<=2 godine	46	34.624±21.120
	3-5 godina	8	29.513±14.386
	6-10 godina	10	27.670±13.431
	Total	64	32.898±19.373
Prolaktin (mIU/l)	<=2 godine	46	236.902±82.379
	3-5 godina	8	162.713±49.808
	6-10 godina	10	274.410±83.258
	Total	64	233.489±83.808
TSH (mIU/l)	<=2 godine	45	2.317±0.702
	3-5 godina	8	2.115±0.793
	6-10 godina	10	1.950±0.851
	Total	63	2.233±0.739

Nije nađena statistički značajna razlika hipofiznih hormona (FSH, LH, prolaktin, TSH), između grupa ispitanica formiranih na osnovu dužine trajanja amenoroičnog perioda pre uvođenja HTM ($p>0.05$).

Tabela 36. Vrednosti steroidnih hormona ispitanica zavisno od vremena uključenja HTM

		N	SV±SD
Estradiol (pmol/l)	<=2 godine	46	13.574±7.233
	3-5 godina	8	12.788±5.720
	6-10 godina	10	9.700±8.935
	Total	64	12.870±7.373
Progesteron (nmol/l)	<=2 godine	43	3.303±0.584
	3-5 godina	8	3.273±0.629
	6-10 godina	9	2.691±1.053
	Total	60	3.207±0.698
Testosteron (nmol/l)	<=2 godine	46	1.132±0.668
	3-5 godina	8	1.121±0.160
	6-10 godina	9	1.223±0.531
	Total	63	1.144±0.604
DHEAS (μmol/l)	<=2 godine	45	2.897±1.495
	3-5 godina	8	2.963±2.115
	6-10 godina	10	2.249±1.144
	Total	63	2.803±1.530
SHBG (nmol/l)	<=2 godine	46	46.089±18.088
	3-5 godina	8	41.050±17.759
	6-10 godina	10	46.140±11.720
	Total	64	45.467±17.064

Nije nađena statistički značajna razlika ispitivanih steroidnih hormona između grupa ispitanica formiranih na osnovu dužine trajanja amenoroičnog perioda pre uvođenja HTM ($p>0.05$). Interesatno je da je srednja vrednost DHEAS, u grupi ispitanica čiji je amenoroični period bio 6-10 godina, bila niža ($2.249\pm 1.144 \mu\text{mol/l}$) u odnosu na srednju vrednost u grupi ispitanica čiji je amenoroični period bio najkraći, tj. 2 i manje godina ($2.897\pm 1.495 \mu\text{mol/l}$).

Nakon što su na prethodnim tabelama i u prethodnom tekstu, izneti rezultati istraživanja, u narednim tabelama i tekstu iznećemo najznačajnije korelacije parametara lipidnog statusa kao i parametara insulinske rezistencije sa hipofiznim i steroidnim hormonima.

4.8. Korelacije kod svih ispitanica nezavisno od puta primene

Tabela 37. Korelacije parametara lipidnog statusa i hipofiznih i steroidnih hormona žena tokom HTM, nezavisno od puta primene.

Parametar	FSH		Estradiol		SHBG		DHEAS		TSH	
	r	p <	r	p <	r	p <	r	p <	r	p <
LDL	0.145	0.05	-0.189	0.01	-0.222	0.01				
HDL			0.181	0.05						
Trigliceridi									0.215	0.01
Apo-A			0.238	0.05	0.217	0.01	-0.196	0.01		
Apo-B	0.176	0.05	-0.234	0.01	-0.214	0.01	0.171	0.05		

Kako je u tabeli 37. prikazano, vrednosti LDL holesterola, statistički značajno rastu sa porastom vrednosti FSH, a opadaju sa porastom vrednosti estradiola i SHBG. Vrednosti HDL holesterola rastu sa porastom vrednosti estradiola. Vrednosti triglicerida rastu sa porastom vrednosti TSH. Vrednosti Apo-A lipoproteina rastu sa porastom vrednosti estradiola, dok opadaju sa porastom vrednosti DHEAS. S druge strane, vrednosti Apo-B lipoproteina rastu sa porastom vrednosti FSH i DHEAS a opadaju sa porastom vrednosti estradiola. Na ovom mestu, svakako treba navesti da je nađena statistički značajna inverzna korelacijska povezanost dužine amenoroičnog perioda i vrednosti Apo-A lipoproteina ($r = -0.322$; $p < 0.05$), što suštinski znači da vrednosti Apo-A opadaju sa porastom dužine trajanja amenoroičnog perioda.

Tabela 38. Korelacije parametara insulinske senzitivnosti i hipofiznih i steroidnih hormona žena tokom HTM, nezavisno od puta primene.

Parametar	FSH		Estradiol		SHBG		DHEAS	
	r	p <	r	p <	r	p <	r	p <
Glikemija 0 min	0.192	0.05						
Insulinemija 0 min	0.223	0.01	-0.151	0.05				
HOMA IR	0.264	0.001	-0.155	0.05				
Matsuda Index			0.246	0.001				
AUC insulinemija	0.172	0.05	-0.266	0.001	-0.149	0.05	0.166	0.05

Kako je u tabeli 38. prikazano, vrednosti glikemije našte rastu sa porastom vrednosti FSH, što je slučaj i sa vrednostima insulinemije našte, koje rastu sa porastom FSH i opadaju sa porastom vrednosti estradiola. Vrednosti HOMA-IR takođe rastu sa porastom FSH a opadaju sa porastom vrednosti estradiola, dok Matsuda Index raste sa porastom vrednosti estradiola. Površina ispod krive insulinemija (AUC insulinemija) raste sa porastom vrednosti FSH i DHEAS a opada s porastom vrednosti estradiola i SHBG.

5. DISKUSIJA

Starenje je biološki i fiziološki proces koji je neminovan za sva živa bića na planeti. Varieteti intracelularnih i ekstracelularnih molekulskih jedinjenja, između muškaraca i žena, su uobičajeni ali i jasno izraženi i uključeni u proces starenja ljudi. Menopauza je prirodni proces u životu žene koji se odlikuje smanjenjem nivoa polnih hormona, prevashodno estrogena, što ima značajan uticaj na brojne fiziološke procese, čime se menja funkcija sistema kao što su kardiovaskularni, nervni, koštano-zglobni i dr.

U cilju rasvetljavanja kompleksne problematike menopauze, kao i pokušaja davanja doprinosa u sagledavanju mogućnosti različitih terapijskih modaliteta hormonske terapije u menopauzi (HTM), kao i njenih efekata na zdravlje žena u menopauzi sa akcentom na efekte na lipidni status i insulinsku rezistenciju, koncipirano je i ovo naše istraživanje.

Kako je u poglavlju „Metode“ navedeno, u istraživanje su uključene 64 žene u menopauzi, starosti 34 do 59, i prosečne starosti 50 godina (49.19 ± 4.62 god.). Prosečni period pojave menarhe, u ispitivanoj populaciji žena, bio je u 14. godini života (13.35 ± 1.53 god.), dok su poslednju mestraciju prosečno imale u 47. godini života (46.72 ± 4.27 god.). Svim ženama je uključena hormonska terapija u menopauzi, oralnim, parenteralnim ili transdermalnim preparatom, i to prosečno nakon $2 \frac{1}{2}$ godine amenoroičnog perioda (2.48 ± 2.47 god.), tačnije sa 50 godina života. Važno je navesti, da je ispitivana grupa žena bila homogena po svim, prethodno navedenim karakteristikama, odnosno da se grupe formirane prema terapijskoj ruti, nisu statistički značajno razlikovale ni u jednom od navedenih parametara.

Indeks telesne mase, obim struka i struk-kuk odnos prepoznati su, i u literaturi se najčešće navode kao značajni faktori kardiovaskularnog rizika. Naime, CORA studija (engl. Coronary Risk Factors for Atherosclerosis in Women) je pokazala, da povećanje telesne mase od 1%, udruženo sa 3% rizika za povećanje struk/kuk odnosa ≥ 0.85 , što je tekođe udruženo sa povećanjem koronarnog rizika od 3%¹⁶³.

U literaturi postoje kontroverze u pogledu uticaja menopauze na povećanje telesne mase. Postoje mišljenja da žene generalno dobijaju na telesnoj masi tokom života tj. od reproduktivnog perioda do prvih godina menopauze. Neke studije preseka su pokazale da postoji povećanje telesne mase kod žena u menopauzi, u odnosu na telesnu masu kod žena u reproduktivnom periodu^{164,165}.

Jedna retrospektivna studija sprovedena u Francuskoj, pokazala je da žene, oko 50-te godine, najčešće dostižu graničnu vrednost normalne telesne mase i prekomerne telesne mase tj. dostižu granicu od 25 kg/m², izražene Indeksom telesne mase (ITM)¹⁶⁶. S druge strane, podaci iz literature pokazuju da HTM nema značajnog uticaja na povećanje telesne mase^{167,168}. U tom smislu, u studiji preseka, koja je uključila 30 žena u prirodnoj menopauzi i koje su, tokom više od 2 godine, bile na terapiji transdermalnim estradiolom ili CEE (konjugovani ekvini estradiol), pokazano je da nijedan od dva primenjena terapijska modaliteta nije uticao na ITM tokom tromesečnog perioda praćenja¹⁶⁹. Takođe, u studiji Kritz-Silversteina i Barrett-Connora, pokazano je da posle 15 godina praćenja 671 žene u menopauzi, nije bilo razlika u ITM, između žena koje su kontinuirano bile na terapiji estrogenom, zatim onih koje su estrogensku terapiju koristile sa periodima prekida, i onih žena koje nikada nisu koristile estrogensku terapiju¹⁷⁰. Osim navedenih studija preseka, i u jednoj RCT studiji (randomizirana placebo kontrolisana studija), sprovedenoj u Francuskoj, uz primenu terapije estradiol plus nomogestrol acetata, nije došlo do značajnog povećanja ITM¹⁷¹.

Rezultati naše studije ukazuju da, posle 6 meseci, kao i tokom 2-5 godina, nijedan od puteva primene HTM (oralni, parenteralni i transdermalni) nije doveo do statistički značajnih promena u vrednostima ITM, obima struka (OS) i struk/kuk odnosa (WHR) u odnosu na period pre primene HTM. Takođe, nije nađeno statistički značajno povećanje vrednosti istih antropometrijskih parametara, između grupa formiranih prema dužini trajanja amenoroičnog perioda pre uvođenja HTM.

Po pitanju telesne mase, ITM, OS i WHR tokom primene HTM, rezultati našeg istraživanja su u saglasnosti sa podacima iz nama dostupne literature.

Tokom reproduktivnog perioda žene, aktivni folikuli jajnika, glavni su izvor produkcije estrogena. S druge strane, u menopauzi, dominantni izvor cirkulišućih estrogena je

proces periferne konverzije androstenediona u manje potentni estrogenski oblik koji se naziva estron. Do ovih promena, u dominaciji manje potentnih oblika estrogena, dolazi postepeno tokom menopauze. Posmatrana u odnosu na reproduktivni period, hipoeestrogenija tokom menopauze može uzrokovati pojavu brojnih simptoma, čiji intenzitet, učestalost i značaj, mogu znatno individualno varirati. Primenom HTM, želi se postići obnavljanje i uspostavljanje viših nivoa estrogena, u cilju smanjenja i usporenja negativnih efekata smanjene koncentracije estradiola tokom menopauze, a koji (estrogeni) se pak smatraju protektorima nastanka brojnih oboljenja. Poznato je, da se još od 50-ih i 60-ih godina XX veka estrogenski koriste u cilju smanjenja izraženosti i učestalosti simptoma menopauze, tako da su estrogenski sredinom 70-ih godina bili najčešće propisivani lekovi u SAD-u.

Jedan od vodećih uzroka smrtnosti, širom sveta, je koronarna srčana bolest (KSB)¹⁷². Sam razvoj KSB je veoma kompleksan proces, mada se za njen razvoj najčešće „okrivljuje“ ateroskleroza. Faktori rizika za razvoj KSB, koji se najčešće navode u literaturi su: starost, pol, porodična sklonost, dislipidemija, hipertenzija, dijabetes, pušenje cigareta, fizička neaktivnost, pa čak i psihosocijalni problemi^{173,174,175}. Neki epidemiološki podaci ukazuju na činjenicu, da žene imaju manju stopu morbiditeta i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti od muškaraca¹⁷⁶. U literaturi se navodi, da žene kod kojih je menopauza nastupila kasnije, kao i žene koje su koristile HTM u menopauzi, imaju znatno manji rizik od razvoja KSB, od žena sa ranom menopauzom i onih koje nisu koristile HTM, čime se može reći, da je postojanje optimalnih nivoa estrogena suštinski zaštitni faktor od razvoja KSB¹⁷⁷. Takođe, neke epidemiološke studije pokazuju da je incidencija KSB osam do devet puta veća kod muškaraca i žena starosti 55 do 64 godine, nego kod mlađih muškaraca i žena¹⁷⁸. S druge strane, u skorašnjoj literaturi, postoje podaci, koji sintezom ova dva faktora rizika, uz prisustvo specifičnih genetskih faktora, ukazuju na činjenicu da udruženost pola i starosti, uz ekspresiju polimorfizama gena rs964184 imaju značajan uticaj na razvoj KSB u populaciji Kineza. Za ovu tvrdnju se očekuje da buduća istraživanja potvrde ove nalaze i u drugim populacijama¹⁷⁹.

Iz animalnih i humanih modela, dobro je poznato da estrogen u niskim dozama utiče na sekretorni profil kod žena, inhibicijom hipotalamusne sekrecije GnRH^{180,181,182}, međutim, direktnu target hipofiznu tačku, negativne povratne sprege estrogena je znatno teže dokazati. Prevažodno jer još nikome nije pošlo za „rukom“ da u cilju proučavanja interakcije estrogena i starenja, na gonadotropnu funkciju, potpuno izoluje hipofizu od hipotalamusnog uticaja. Tako su Marshall i sar., u svom istraživanju, utvrdili da oralna primena estrogena, tokom 1 do 2 meseca, dovodi do većeg smanjenja FSH od LH¹⁸³.

Tokom primene HTM dolazi do statistički značajnog smanjenja vrednosti FSH i to već tokom prvih 6 meseci primene HTM i održava se i tokom 2-5 godina primene HTM. Ovo statistički značajno smanjenje vrednosti FSH se zapaža kod svih terapijskih modaliteta, odnosno puteva primene (oralna, parenteralna, transdermalna), što ukazuje da nakon primene supstitucije estrogenom dolazi do ponovne aktivacije povratne sprege i posledične inhibicije FSH produkcije od strane hipofize. Takođe, rezultati našeg istraživanja ukazuju na statistički značajno niže vrednosti FSH, tokom prvih 6 meseci, kod ispitanica na parenteralnoj u odnosu na ispitanice na transdermalnoj primeni HTM, dok je nakon 2-5 godina primene HTM, FSH statistički značajno niži kod ispitanica na oralnoj u odnosu na ispitanice na transdermalnoj primeni HTM, što pak u oba slučaja možemo smatrati slučajnim nalazom.

Nakon prvih 6 meseci primene HTM dolazi do pada vrednosti LH i to na svim terapijskim rutama, i to više na parenteralnoj nego na transdermalnoj terapiji što pak smatramo slučajnim nalazom, jer tokom 2-5 godina primene HTM nije bilo statistički značajnih razlika u vrednostima LH između različitih terapijskih ruta. Takođe, HTM je imala značajniji uticaj na smanjenje vrednosti FSH nego na vrednosti LH.

Rezultati naše studije su u saglasnosti sa većinom rezultata nama dostupne literature.

Osim gonadotropina, hipofiza produkuje i prolaktin čija sekrecija je pod kontrolom hipotalamusnog inhibišućeg faktora (PIF-prolaktin inhibišući faktor), koji kako mu sam nazav ukazuje, koči lučenje prolaktina. Funkcije prolaktina u organizmu su brojne, počev od efekata na reprodukciju, metabolizam, pa preko uticaja na rast i razvoj i sve do uticaja na ponašanje. Naime, prolaktin s jedne strane deluje stimulatивно, i to pre svega na proces laktacije, kao i održavanje funkcije jajnika, uz podržavanje sekrecije

progesterona, dok sa druge strane ima i inhibitorni uticaj (inhibicija GnRH). Iako je otkriven pre gotovo osam decenija a dosadašnja saznanja ukazuju da ima oko 300 funkcija u organizmima različitih živih vrsta¹⁸⁴, još uvek nije u potpunosti poznato, koje su od tih funkcija od većeg značaja kod ljudi.

Rezultati naše studije pokazuju da se vrednosti prolaktina nisu statistički značajno menjale tokom primene HTM, odnosno nije nađena statistički značajna razlika kako tokom perioda praćenja, tako ni između različitih terapijskih ruta, kao ni zavisno od dužine trajanja amenoroičnog perioda pre uvođenja HTM.

TSH je takođe hormon prednjeg režnja hipofize i sastoji se od dva lanca, alfa i beta. TSH se oslobađa pulsno i ima cirkadijalni ritam, a njegovo lučenje je zavisno od drugih hormona, kao što su TRH, estradiol, somatostatin, dopamin, tireoidni hormoni (TH) i glukokortikoidi. Takođe, TSH ima distribuciju logaritamske krive, a ne Gausove krive u odnosu na TH^{185,186}. Postoje dokazi da vrednosti TSH rastu sa godinama starosti, kao i sa povećanjem telesne mase¹⁸⁷. Uloga i značaj tireostimulišućeg hormona (TSH) na metabolizam masti i ugljenih hidrata je dosta dobro poznat, te na ovom mestu nećemo razmatari tu tematiku.

Rezultati naše studije pokazali su da je, iako su vrednosti TSH bile u opsegu normalnih vrednosti tokom celog perioda praćenja bez obzira na put primene HTM, parenteralna estroprogestagenska HTM tokom 2-5 godina u odnosu na oralnu statistički značajno snizila nivo TSH, što je najverovatnije slučajan nalaz, moguće povezan sa ritmom lučenja TSH i perioda njegovog određivanja, a takođe i verovatno prateći nalaz uz ne značajne promene u godinama života i telesnoj masi ispitanica tokom perioda praćenja.

Ključni polni hormon kod žena svakako je estrogen sa brojnim pozitivnim efektima na organizam žene. Među brojnim pozitivnim efektima svakako možemo navesti da: estrogen štiti nervne ćelije od inflamacijskih procesa, kao i da utiče na osetljivost na bol i pamćenje, estrogen štiti mišićne ćelije tokom uticaja stresora na srce, estrogen prevenira nastanak arterijskog aterosklerotskog plaka, reguliše telesne masti i distribuciju masnog tkiva, reguliše rast i razvoj dojki kao i kostiju i sprečava nastanak osteoporoze, estrogen smanjuje oštećenja skeletnih mišića i inflamacijske procese u njima, i na kraju najšire pozant efekt estrogena u procesu sazrevanja jajne ćelije¹⁸⁸.

Koncentracije estrogena se, tokom životnog ciklusa žene, menjaju od neonatalnog, prepubertalnog, pubertalnog, zrelog reproduktivnog, klimakterijumskog do menopauzalnog nivoa. U tom smislu, normalni nivoi estrogena mogu da variraju, i da se razlikuju kako kod jedne žene, tokom različitog perioda menstrualnog ciklusa ili iz dana u dan, tako i kod različitih žena tj. individualna varijacija. Ovo nas navodi na zaključak da je opseg varijacije nivoa estrogena, kod jedne iste žene, sigurno manji od datog opsega normalnih laboratorijskih vrednosti. Upravo ove promene u koncentracijama, kao i promena odnosa estradiola i manje potentnih estrona i estriola predstavljaju „prirodnu istoriju“ životnog ciklusa žene.

Pokušaj „restitucije“ tj. podizanja nivoa estrogena u menopauzalnom periodu u cilju očuvanja i vraćanja svih pozitivnih, napred navedenih, efekata delovanja estrogena je i suštinska svrha uvođenja hormonske terapije u menopauzi (HTM). U svrhu HTM koristi se više farmakoloških formulacija, kako u smislu hemijskog oblika tako i u smislu puta primene. Smatra se, da neoralni putevi primene HTM mogu imati potencijalne prednosti u odnosu na oralnu primenu HTM, pre svega, zbog dobro poznate činjenice da ovakve terapijske rute zaobilaze jetru i ne podležu efektu prvog prolaza kroz jetru. Međutim, u literaturi nema dovoljno relevantnih podataka, tačnije dobro dizajniranih RCT studija paralelnih grupa, koje bi potvrdile prednost neoralne nad oralnom primenom HTM.

Upravo u skladu sa prethodno navedenim su rezultati naše studije. Naime, tokom perioda praćenja primene HTM vrednosti estradiola su kontinuirano rasle na sva tri terapijska puta primene HTM. Statistički značajano više vrednosti, u odnosu na inicijalne, beleže se već tokom 6 meseci primene, a održavaju i tokom 2-5 godina. Treba naglasiti da statistički značajan porast estradiola nije zavisio od puta primene HTM.

Progesteron se luči u žutom telu jajnika nakon ovulacije. Pod njegovim delovanjem dolazi do transformacije endometrijuma u cilju stvaranja uslova za proces nidacije i implantacije embriona. U slučaju nastanka trudnoće, trofoblast započinje lučenje horionskog gonadotropina (HCG) koji održava funkciju žutog tela u lučenju progesterona sve dok posteljica u potpunosti ne preuzme tu funkciju. Osim ove

sekretorne transformacije endometrijuma i održavanja normalnog toka trudnoće, progesteron deluje i na stvaranje žlezdanog dela dojke, podstiče odlaganje masti, povećava telesnu temperaturu, a zajedno s estrogenima u većim dozama inhibira ovulaciju. Progesteron, preko svojih receptora ostvaruje i izvesno mineralokortikoidno, glukokortikoidno, anaboličko i androgeno delovanje. Sintetisani su brojni progestageni, sintetski steroidni polni hormoni, čije je delovanje slično progesteronu ali sa moduliranim specifičnim delovanjem u postizanju tačno određenog efekta. U HTM progestageni se koriste u cilju stabilizacije endometrijuma, tj. sprečavanja estrogenom indukovane hiperplazije, i moguće posledične transformacije hiperplastičnog endometrijuma u atipični neoplastični proces sa krajnim neželjenim ishodom tj. malignom transformacijom endometrijuma. Iz tog razloga u HTM se koriste minimalne doze progestagena koje su teško detektibilne laboratorijski (naročito MPA), a s druge strane, mogu ostvariti stabilizaciju endometrijuma kod žena u menopauzi kojima nije hirurškim putem odstranjena materica. Te promene koncentracija progesterona tokom HTM i nisu od bitnog značaja za samu HTM. U tom smislu i govori većina podataka iz literature.

Svim ženama u menopauzi, bez obzira na prisustvo uterusa, neophodno je dodati progesteron. Na svim krvnim sudovima postoje receptori za progesteron, pored receptora za estrogene. Na taj način progesteron balansira efekte estrogena u svim organima i sistemima (CNS, KVS).

U našem istraživanju, pratili smo i promene koncentracije progesterona tokom primene HTM, želeći da utvrdimo da li tokom primene, i zavisno od puta primene, dolazi do promena vrednosti progesterona. Rezultati su pokazali da, oralni i parenteralni put primene HTM nisu značajno promenili vrednosti progesterona, kako posle 6 meseci tako ni tokom 2-5 godina primene HTM, u odnosu na inicijalne vrednosti. Međutim, kod ispitanica sa transdermalnom primenom HTM, na drugoj kontroli (tokom 2-5 godina primene HTM) zabeležen je statistički značajan pad u odnosu na period pre HTM. Ovakav nalaz je bio neočekivan, a značaj ovog nalaza nije u potpunosti jasan. Moguće objašnjenje bi bilo, da je laboratorijski nedetektovani egzogeni progestagen doveo do supresije endogene produkcije progesterona, ili da je u pitanju neki alternativni mehanizam, kao na primer, smanjenje hepatske produkcije kortikosteroid

vezujućeg globulina. No bilo kako bilo, za utvrđivanje tačnih razloga ovakvog našeg nalaza, vrednosti progesterona kod ispitanica na transdermalnoj HTM, potrebna su ciljana istraživanja koja bi rasvetlila tj. potvrdila ili opovrgla ovakav nalaz.

Poznato je, da se biološki aktivni steroidi transportuju putem krvi posredstvom, globulina koji vezuje polne hormone (SHBG), i onog koji vezuje kortikosteroide (CBG), i albumina. Ovi plazma proteini takođe regulišu ne-proteinski vezane ili "slobodne" frakcije steroidnih hormona u cirkulaciji, koje se pak smatraju biološki aktivnima; i kao takvi, oni se mogu posmatrati kao "primarni čuvari kapije" steroidne akcije"¹⁸⁹. SHBG je odavno prepoznat kao nezavisni faktor rizika za KVB¹⁹⁰, nezavisno od HDL holesterola, triglicerida, Apo-B, i odnosa HDL/UH. Kim i Halter navode, da je veza niskog SHBG sa povećanim metaboličkim rizikom bila najkonzistentniji nalaz u mnogih studija¹⁹¹.

Bioraspoloživost polnih hormona zavisi od nivoa SHBG, a koncentracije SHBG u cirkulaciji rastu uz visoke koncentracije estrogena i tiroksina, dok s druge strane opadaju sa porastom nivoa insulina, IGF 1, testosterona, DHEAS i prolaktina². U tom smislu bi uticaj HTM na insulinsku senzitivnost i metabolizam lipida mogao biti bolje sagledan uz praćenje i promena koncentracije SHBG i drugih steroida tokom različitih puteva primene HTM, kako smo i mi uradili u našem istraživanju.

U literaturi se navodi podatak, da lipogeneza indukovana monosaharidima (glukoza i fruktoza) smanjuje stvaranje SHBG u hepatocitima¹⁹², iako povećane hepatične masti i smanjeni nivoi SHBG, nezavisno i dodatno ispoljavaju negativan uticaj na insulinsku senzitivnost kod žena u srednjim godinama¹⁹³, dok drugi podatak ukazuje da kod odraslih oba pola, efekat SHBG na insulinsku senzitivnost nestaje nakon regulisanja stanja masne jetre¹⁹⁴.

Testosteron i SHBG, kao i estrogen, povezani su sa insulinskom rezistencijom kod žena. Tako, kod žena u premenopauzi sa sindromom policističnih jajnika (PCOS), postoji povezanost insulinske rezistencije sa nivom testosterona i SHBG^{195,196}. U tom smislu, Golden i sar. nalaze da je nivo SHBG inverzno povezan sa HOMA IR indeksom¹⁹⁷, dok je nizak nivo SHBG povezan sa rizikom za nastanak dijabetesa tipa 2, kod žena u menopauzi ali i kod muškaraca¹⁹⁸. U jednoj meta-analizi, koju su sproveli Ding i sar.²⁷, a koja je obuhvatila 10 prospektivnih studija, pokazano je da rizik za nastanak DM tip 2

može biti smanjen za 80% kod žena, i za 52% kod muškaraca, ukoliko se postigne visok nivo SHBG. Okav nalaz nas navodi na potrebu iznalaženja adekvatnog načina za povećanje koncentracije SHBG¹⁹⁹. Neke ranije studije su pokazale, da oralna primena CEE dovodi do povećanja SHBG, i pada slobodne frakcije testosterona (engl. free testosterone)²⁰⁰. S druge strane, neka novija istraživanja pokušala su da rasvetle vezu HTM, testosterona i SHBG sa insulinskom rezistencijom. Tako su Matsui i sar.²⁰¹ analizirali rezultate kod žena u premenopauzi, menopauzi i žena u menopauzi na HTM oralnom primenom CEE + MPA (0.625 mg+2.5 mg). Rezultati ove studije ukazuju da postoji različita povezanost estradiola, testosterona i SHBG sa insulinskom rezistencijom u pomenute tri populacije žena. Naime, estradiol je pokazao inverznu (negativnu) korelaciju sa HOMA-IR, kod žena u premenopauzi, dok je testosteron pozitivno korelisao sa HOMA-IR kod žena u menopauzi. Autori pretpostavljaju da estrogen štiti od nastanka insulinske rezistencije, kao i da je uticaj testosterona na insulinsku rezistenciju slab u prisustvu određenih nivoa estrogena, kao što je to u premenopauzi. Ovo istraživanje nije pokazalo vezu između nivoa estradiola i HOMA-IR, tokom, a ni nakon 12 meseci primene HTM. Nalazi ove studije su pokazali i da je nivo SHBG inverzno korelirao sa HOMA-IR, kod premenopausalnih i žena u menopauzi, ali ne i kod onih koje su bile na HTM, te bi SHBG mogao biti ključni faktor povezan sa insulinskom rezistencijom, a koji je nezavisan od nivoa estradiola i testosterona.

Pokušaj da se primenom fitoestrogena utiče na povećanje nivoa SHBG, kod žena u menopauzi, ostao je bez efekta, dok je primena transdermalne HTM povećala koncentracije SHBG²⁰².

Rezultati naše studije pokazuju da se vrednosti estradiola, progesterona, testosterona i SHBG, pre početka HTM, nisu statistički značajno razlikovale između grupa žena na oralnoj, transdermalnoj i parenteralnoj HTM. S druge strane, oralna primena HTM pokazala je statistički značajno više vrednosti SHBG u odnosu na transdermalnu i parenteralnu primenu HTM, i to već na prvoj kontroli, a što se održalo i na drugoj kontroli tj. tokom 2-5 godina primene HTM.

Dok oralna primena HTM, beleži kontinuirani porast SHBG već posle 6 meseci a održava se i tokom 2-5 godina, za prvi statistički značajan porast SHBG, na

parenteralnom putu potreban je duži period primene HTM tj. 2-5 godina. Svakako treba napomenuti, da se posle 6 meseci transdermalne primene HTM, beleži neznatni porast vrednosti SHBG ali bez statistički značajne razlike u odnosu na period pre primene HTM, i da ta dostignuta vrednost nije bila promenjena ni tokom 2-5 godina primene HTM. Dakle, možemo reći da su nalazi naše studije, u pogledu različitih efekata oralnog i transdermalnog puta primene HTM na vrednosti SHBG, u skladu sa većinom rezultata nama dostupne literature.

Podaci o promenama koncentracije androgena tokom primene estroprogestagenske HTM su u literaturi dosta nekonzistentni, mada se kod većine istraživanja provlači pretpostavka da je potrebna promena referentnih vrednosti androgena kod menopauzalnih žena a zavisno od godina života. S druge strane neka istraživanja ukazuju da kontinuirana primena HTM sa estradiolom i noretindron acetatom vrši supresiju i smanjuje plazma vrednosti androgena, pre svega povećanjem nivoa SHBG²⁰³.

U našem istraživanju, vrednosti DHEAS su kontinuirano padale na sva tri terapijska puta primene HTM. Međutim, taj pad vrednosti DHES nije bio statistički značajan, osim pri oralnoj HTM, gde se zapaža statistički značajan pad DHEAS u odnosu na period pre HTM, i to tek posle 2-5 godina primene HTM. Vrednosti testosterona nisu se značajno razlikovale pre i tokom HTM, bez obzira na put primene HTM.

Incidenca KVB kod žena se značajno povećava posle 50. godine, o čemu je detaljno razmatrano u uvodnom izlaganju, a jedan od mogućih krivaca je i menopauza koju prati pad vrednosti estrogena što može biti upleteno u razloge brojnih metaboličkih poremećaja među kojima je od posebnog značaja poremećaj metabolizma glukoze i insulina. Potencijalni mehanizmi nastanka ovih poremećaja kod žena u menopauzi kao i procena korisnog uticaja HTM na njih bili su predmet brojnih istraživanja.

Meta-analiza nekoliko kliničkih studija otkrila je vezu između estradiola (E2) i kontrole nekoliko ključnih metaboličkih funkcija uključujući abdominalnu gojaznost, insulinsku senzitivnost, transport lipida, krvni pritisak, inflamaciju ili protrombotična stanja²⁰⁴. Dodatno, klinička stanja koja karakterišu muški hipogonadizam ili ženski hiperandrogenizam naglašavaju ulogu polnih hormona na modulaciju insulinskog

signala, na metabolizam glukoze, lipida i energetske homeostazu. Tako, kod muškaraca s Klinefelterovim sindromom, hipogonadizam je povezan sa smanjenom mišićnom masom, povećanim ukupnim i centipetalnim masnim tkivom, visokom prevalencijom insulinske rezistencije i metaboličkim sindromom²⁰⁵. S druge strane, kod žena sa sindromom policističnih jajnika i hiperandrogenizmom, viši testosteron (T) i niži seks-hormon vezujući globulin (SHBG) su povezani sa većom prevalencijom masne jetre²⁰⁶. Nedavna studija pokazala je da su vazomotorni simptomi povezani sa povećanim insulinom u žena srednjih godina koje ulaze u menopauzu²⁰⁷. Slično tome, drugo istraživanje²⁰⁸ nalazi povezanost valunga sa višim HOMA indeksom a u manjoj meri i sa višom glukozom. Dokazani efekti insulina na formiranje aterosklerotskog plaka i povećan rizik za aterosklerozu kod žena u menopauzi, koji se povezuje sa insulinskom rezistencijom⁶³ samo su dodatni imperativ za pravovremenu primenu HTM. S tim u vezi, treba istaći glavni nalaz ELITE istraživanja (engl. Early versus Late Intervention Trial with Estradiol) da su žene koje su započele HTM u roku od 6 godina od početka menopauze imale znatno manju progresiju ateroskleroze od onih koje su počele HTM posle više od 10 godina od početka menopauze²⁰⁹.

U našem radu, srednja vrednost površine ispod krive glikemija, pokazuje trend porasta sa povećanjem amenoroičnog perioda pre uvođenja HTM. Srednja vrednost ispod krive insulinemija je najniža u grupi ispitanica sa najkraćim amenoroičnim periodom. Iako za oba navedena parametra nije postignuta statistička značajnost razlike vrednosti u grupi do 2 godine u odnosu na grupe od 3-5 godina i 6-10 godina (najverovatnije posledica malog broja ispitanica u grupama amenoroičnog perioda 3-5 godina i 6-10 godina) ovakvi nalazi sugerišu pogoršanje insulinske rezistencije s dužinom amenoroičnog perioda i mogu biti podrška uvođenju HTM na početku menopauze. Vremenski period uvođenja HTM u menopauzi je važna determinanta njenog efekta na delovanje insulina. Pereira i sar nalaze da je incidencija dijabetes tipa 2 smanjena kod žena u menopauzi na hormonskoj estrogenoj terapiji u poređenju sa placebo. Naime, dejstvo estradiola na stopu uklanjanja glukoze (glucose disposal rate, GDR) zavisilo je od vremena početka menopauze, tako da je došlo do očigledne koristi ranijim (≤ 6 godina od poslednje menstruacije) u poređenju sa kasnijim (≥ 10 godina od poslednje menstruacije) uvođenjem estradiola u menopauzi²¹⁰.

Morin-Papunen i saradnici u svojoj studiji nisu potvrdili efekat estroprogestagenske terapije (2mg estradiol valerata dnevno + 20 mg didrogesterona dnevno dve nedelje svaka 3 meseca) na perifernu insulinsku senzitivnost kod gojaznih žena u menopauzi, nakon 12 meseci terapije. Sa druge strane, ova terapija poboljšava insulinsku sekreciju (merenu na osnovu koncentracije C-peptida 30 minuta nakon oralnog opterećenja glukozom), u smislu povećanja MCR (metabolic clearance rate – stopa metaboličkog čišćenja) insulina i hepaticke ekstrakcije insulina, što je dovelo do redukcije insulinemije našte, kao i insulinemije tokom OGT testa²¹¹. Oralna i transdermalna supstituciona terapija estrogenom poboljšala je nivoe glukoze kod žena u menopauzi^{169,212}. U istom istraživanju¹⁶⁹, kada se porede efekti oralnih konjugovanih ekvinih estrogena i transdermalnog estradiola nakon 3-mesečnog kontinuiranog lečenja, čini se da transdermalni tretman ima bolji efekat na metabolizam glukoze. Smanjio je nivo insulina našte, poboljšao insulinom stimulisanu preuzimanje glukoze, kao i hepaticni klirens insulina, dok je CEE samo smanjio nivo glukoze našte. Brown i saradnici izveštavaju da žene na HRT imaju značajno niže insuline našte nego one bez HRT²¹³.

Naši rezultati su u skladu sa prethodno navedenim. Naime, posle 6 meseci, kao i tokom 2-5 godina, bez obzira na put primene HTM, vrednosti glikemije i insulinemije našte su kontinuirano padale. Međutim, statistički značajno niže vrednosti glikemije i insulinemije našte na HTM u odnosu na vrednosti pre primene HTM zabeležene su samo na parenteralnoj HTM i to pri dužoj primeni HTM (2-5 godina).

U jednom istraživanju²¹⁴ poređeni su efekti oralnog (CEE 0,625 mg/d kontinuirano + levonorgestrel, 0,075 mg/d tokom 12 dana svakog 28-dnevnog ciklusa) i transdermalnog (estradiol 17 β , 0,05 mg/d kontinuirano + noretindron acetat, 0,25 mg/d tokom 14 dana svakog 28- dnevnog ciklusa) puta primene HTM na toleranciju glukoze i insulinsku rezistenciju. Intravenski testovi tolerancije glukoze (IVGTT) su izvedeni na početku, 3, 6 i 18 meseci kasnije. Ni jedan tretman nije izazvao značajnu insulinsku rezistenciju u odnosu na početnu vrednost, ali je oralnim tretmanom insulinska rezistencija bila veća u kombinovanoj fazi u poređenju sa fazom gde je samo estrogen. Put primene HTM-a može doprineti smanjenju osetljivosti na insulin. Kada se transdermalni estrogen koristi sa oralnim progestinom, čini se, da je osetljivost na

insulin nepromenjena^{215,216}. Nadalje, transdermalno primenjen samo estrogen nema uticaja na osjetljivost na insulin^{169, 217}. S druge strane, postoje istraživanja koja ukazuju da transdermalno primenjen estradil poboljšava osetljivost na insulin, kod zdravih menopauzalnih žena²¹⁸.

Randomizirana KEEPS studija (Kronos Early Estrogen Prevention Study), koja je uključivala više od 700 žena²¹⁹ upoređivala je efekte niskih doza oralne estrogenske terapije sa efektima transdermalnog estradiola, (a obe sa cikličnim mikronizovanim progesteronom), na progresiju ateroskleroze. Obe terapije su upoređivane sa placebo grupom. Niska doza oralnog estrogena je doprinela smanjenju LDL i povećanju nivoa HDL holesterola. Studija je sugerisala je da transdermalni put primene doprinosi smanjenju insulinske rezistencije i povećanju libida.

U našem istraživanju zapaža se da su, posle 6 meseci, kao i tokom 2-5 godina, bez obzira na put primene HTM, vrednosti glikemije i insulinemije našte, HOMA-IR, AUC-glikemija, AUC-insulinemija kontinuirano padale dok su vrednosti Matsuda-index kontinuirano rasle u odnosu na period pre primene HTM. Statistička značajnost pada vrednosti AUC-insulinemija zabeležena je u sva tri terapijska puta primene HTM i to tek tokom 2-5 godina primene ali ne i tokom 6 meseci što znači da je za pozitivan efekat na IR potrebna duža primena HTM. Dodatno, statistički značajan pad vrednosti HOMA-IR i porast Matsuda index-a zabeležen je na parenteralnom putu primene HTM, što dobija na začaju, jer upravo mnoge studije navode da je HOMA indeks, kod žena u menopauzi, značajno viši od onih u premenopauzi^{220,221}.

Suprotno našim rezultatima, Notelovitz i sar. nalaze da subkutani implantati od 25 ili 50mg 17- β estradiola nisu uspeli da poboljšaju metabolizam glukoze kod žena koje su hirurški (jatrogeno) ušle u menopauzu²²². S druge strane, oralna primena 17 beta-estradiola u kombinaciji sa 0.5 mg norethisteron acetata, dovela je do signifikatnog smanjenja glikemije i insulinemija na tašte, kao i smanjenja AUC-insulinemija²²³. Cynthia Sites i sar. nalaze da oralna kontinuirana kombinovana HRT (CEE 0.625 mg+MPA 2.5 mg) smanjuje insulinsku osetljivost u ranoj menopauzi, bez uticaja na telesnu kompoziciju ili distribuciju masnog tkiva. Smanjenje insulinske osetljivosti počinje tokom 6 meseci, perzistira tokom tretmana od 24 meseca, ali postaje reverzno 1 godinu nakon obustave tretmana¹⁶⁸. U randomiziranoj studiji, sprovedenoj u Velikoj

Britaniji, kojom je obuhvaćena 61 zdrava žena u menopauzi, nije bilo promena nivoa glukoze ili insulina kod transdermalne HTM. Što se tiče oralne HTM, došlo je do pogoršanja tolerancije glukoze i sveukupnog povećanja nivoa insulina zbog smanjenog odgovora insulina na glukozu, kako je procenjeno intravenskim testom tolerancije glukoze. Nijedan tretman estrogena nije izazvao insulinsku rezistenciju, ali tokom kombinovanog tretmana (CEE+androgeni progestagen levonorgestrel) zabeleženo je pogoršanje tolerancije glukoze sa izmenama sekrecije insulina i razvojem insulinske rezistencije^{214, 224}.

Uticaj oralno datog konjugovanog ekvinog estrogena (CEE) u zavisnosti od doze, poboljšava insulinsku senzitivnost za 25% kod najniže doze (0.625 mg), ali se sa dozom od 1,25mg pogoršava taj efekat za 25%²²⁵.

Izgleda da se insulinska osetljivost smanjuje kada se estrogen i progestin uzimaju zajedno dnevno²²⁶ ali je nepromenjen ako je progestin uziman samo nekoliko dana na svakih 3 meseca zajedno sa dnevnom dozom estrogena²²⁷. Ipak, najvažnija je vrsta progestagena. Sve više je dokaza o koristi HTM u primarnoj prevenciji KVB kod žena u menopauzi. U izveštaju studije medicinskih sestara o zdravlju (Nurse's Health Study USA), u koji je uključeno više od 21 000 žena koje nisu bile bolesne na početku studije, pokazalo se da je u periodu od 12-godina, incidencija dijabetesa značajno smanjena (RR=0,8) kod onih žena koje su koristile estrogen u poređenju sa ženama koje ga nisu nikad koristile²²⁸. Primena estrogenske HTM, kod žena u menopauzi sa hipertenzijom, uspela je da neutrališe štetne efekte tiazidnih diuretika, na metabolizam glukoze i insulina²²⁹.

U prilog korisnih efekata HTM u smislu poboljšanja glikoregulacije i insulinske rezistencije, idu i rezultati istraživanja primene HTM kod žena sa DM2²³⁰. Tako, u istraživanju Bitoska i sar. ukazuju da žene u menopauzi sa DM2 koje uzimaju oralno estrogen plus progesteron, imaju veću iskoristljivost glukoze i insulinsku senzitivnost od onih koje nisu na HTM⁷⁴. Iskoristljivost glukoze u "hiperinsulinemijsko-euglikemijskom klampu" imala je tendenciju rasta, a HbA1c je značajno opao nakon 3 meseca primene HTM oralnim estradiolom kod žena u menopauzi sa DM2 i umerenim hiperandrogenizmom²³¹.

Borissova i sar. su u svojoj studiji procenjivali uticaj HTM na sekreciju insulina, perifernu insulinsku senzitivnost, nivo serumskih lipida i parametre oksidativnog

stresa, kod žena u menopauzi (starosti $55,4 \pm 4,7$ god., i prosečnog trajanja menopauze od oko 5 god.) sa DM2. Tri različite kombinacije HRT-a primenjene su uzastopno tokom tri meseca: estradiol valerat plus ciproteron acetat (Climen); transdermalni 17 beta-estradiol (System TTS 50) plus dihidrogesteron (Duphaston) 10 mg dnevno 10 dana u mesecu; oralno 17 beta-estradiol i dihidrogesteron (Femoston) 14 dana u mesecu. Grupa žena (starosti $50,1 \pm 8,2$ godina i indeksa telesne mase $24,60 \pm 2,01$ kg/m²), sa normalnom tolerancijom glukoze takođe su proučavani i služili su kao kontrolna grupa. Sekretija insulina se značajno poboljšala nakon primenene Climen-a: (prva faza insulinske sekrecije je povećana za 16% a druga faza za 44%). Osetljivost na insulin povećana je za 50% nakon transdermalne primene System TTS 50 + Duphaston; hiperinsulinemija našte je normalizovana i ukupan antioksidativni kapacitet seruma je statistički značajno povećan. Oralna primena Femoston-a je dovela do statistički značajnog povećanja osetljivosti na insulin (za 23%) i ukupnog antioksidativnog kapaciteta seruma, dok je hiperinsulinemija našte ostala nepromenjena. Autori u zaključku navode, da bi HTM trebalo primeniti kod žena u menopauzi sa DM2 zbog njegovog povoljnog uticaja na postojeće patofiziološke nedostatke. Ciproteron acetat je poželjan u slučajevima sa dominantnim defektom beta ćelija na sekreciju insulina, dok se dihidrogesteron u kombinaciji sa transdermalnim estrogenom treba preporučiti u slučajevima kod vodeće insulinske rezistencije²³².

U randomiziranoj, dvostruko slepoj, unakrsnoj studiji, primena 17β estradiola na 25 žena u menopauzi sa DM2 poboljšala je homeostazu glukoze (smanjenje glukoze našte, povećanje preuzimanja, utroška. glukoze, $p=0.10$) nakon supstitucije estrogenom, ali je došlo do blagog porasta telesne masti i težine²³³.

U našem istraživanju, analizirajući srednje vrednosti parametara glikoregulacije i insulinske senzitivnosti pre, i tokom različitih puteva primene HTM, nije zapažena promena njihovih vrednosti koja bi ukazivala na pogoršanje insulinske senzitivnosti. Naprotiv, nesigifikantni pad vrednosti glikemije i insulinemije našte, kao i AUC-glikemija u sva tri terapijska puta, potom, statistički značajno niže vrednosti glikemije i insulinemije našte tokom HTM u odnosu na vrednosti pre primene HTM, na parenteralnoj HTM, kao i sigifikantni pad AUC-insulinemija u sva tri terapijska puta primene HTM, uz sigifikantni pad vrednosti HOMA-IR i porast vrednosti Matsuda index-a na parenteralnoj HTM, uz postojanje iste takve tendencije pri oralnoj i

transdermalnoj HTM (iako bez statističke značajnosti) sugerišu na postojanje poboljšanja glikoregulacije i insulinske senzitivnosti tokom primene HTM, bez obzira na put primene. Ove nalaze našeg istraživanja potvrđuju i nalazi dobijenih korelacija između parametara insulinske senzitivnosti i steroidnih i hipofiznih hormona, kod svih ispitanica nezavisno od puta primene. Naime, vrednosti glikemije našte rastu sa porastom vrednosti FSH, što je slučaj i sa vrednostima insulina našte koje rastu sa porastom FSH i opadaju sa porastom vrednosti estradiola. Vrednosti HOMA-IR rastu, takođe sa porastom FSH a opadaju sa porastom vrednosti estradiola, dok Matsuda Index raste sa porastom vrednosti estradiola. Površina ispod krive insulinemija (AUC insulinemija) raste sa porastom vrednosti FSH i DHEAS a opada s porastom vrednosti estradiola i SHBG.

Kod žena u menopauzi, vrednosti lipida i lipoproteina su značajni prediktori razvoja ateroskleroze i faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti (KVB). Značajno povećanje ili smanjenje nivoa nekih lipida i lipoproteina znatno povećava rizik od KVB^{234,235,236}. U menopauzi, zbog pada koncentracije estradiola, više su koncentracije ukupnog holesterola (HOL), lipoproteina niske gustine (low-density lipoproteins, LDL), triglicerida (TG), apolipoproteina B (Apo-B) i lipoproteina(a) (Lp(a)), a niže koncentracije lipoproteina visoke gustine (high-density lipoproteins, HDL), u odnosu na vrednosti kod žena reproduktivnog perioda^{13,237,238}. U tom periodu dominiraju male, guste LDL čestice, sklone modifikacijama, tačnije oksidaciji, glikozilaciji i acetilaciji, što sve skupa dodatno povećava rizik za aterogenezu i razvoj KVB^{239,240}.

U reproduktivnom periodu prosečna koncentracija estradiola u serumu je u rasponu od 40-400 pg/ml dok u menopauzi dolazi do smanjenja koncentracije estradiola u serumu na 5-20 pg/ml. Deficit estradiola dovodi do brojnih simptoma i znakova²⁴¹ redistribucije depoa masti i povećavanja depoa visceralne masti²⁴². Menopauza dovodi do razvoja centralne gojaznosti, do povećanja aterogenog lipidnog profila i porasta prevalencije metaboličkog sindroma (MS) nezavisno od godina i drugih faktora²⁴³.

Do danas je objavljen značajan broj radova, koji navode na zaključak da hormonska terapija u menopauzi (HTM) smanjuje rizik od nastanka oboljenja koronarnih krvnih sudova kod zdravih žena u menopauzi^{32,244,245}.

Nalazi Danske studije o prevenciji osteoporoze (Danish Osteoporosis Prevention Study, DOPS), pokazuju da uvođenje hormonske terapije u menopauzi (HTM) odmah po ulasku žena u menopauzu, značajno smanjuje rizik za nastanak infarkta miokarda ili srčane insuficijencije, jer već posle 6 meseci od poslednje menstruacije rastu TG, HOL i LDL^{246,7,247}.

Naši rezultati su pokazali da sa povećanjem dužine amenoroičnog perioda pre uvođenja HTM, dolazi do statistički značajnog smanjenja vrednosti Apo-A. U tom smislu, najviše vrednosti Apo-A zabeležene su u grupi ispitanica čiji je amenoroični period bio najkraći, tj. 2 i manje godina, dok su najniže vrednosti zabeležene kod ispitanica kod kojih je amenoroični period, pre uvođenja HTM, bio najduži tj. 6-10 godina. Isti trend pokazuju i vrednosti HDL, međutim ova razlika nije bila i statistički značajna. S druge strane, zapaža se da su najniže vrednosti LDL i Apo-B bile u grupi ispitanica sa najkraćim periodom amenoreje do uvođenja HTM, ali bez statističke značajnosti u poređenju sa vrednostima u periodima 3-5 i 6-10 godina.

Analiza randomizovanih kontrolisanih studija (RCT) iz Cochrane baze, 2015. godine, i neke druge studije, ukazuju da HTM primenjena unutar 10 godina od poslednje menstruacije, smanjuje rizik od koronarne bolesti^{40,248}. Poznata je veza između centripetalne gojaznosti i poremećaja lipidnog statusa, odnosno povećanog rizika za KVB. North American Menopause Society (NAMS) navodi da HTM može pomoći u smanjivanju abdominalne akumulacije adipoznog tkiva i sprečavanju povećanja telesne mase²⁴⁹.

Primena estrogena smanjuje LDL i Lp(a), uz povećanje TG i HDL, što je dozno zavisno, a zavisi i od puta primene leka. Istovremena primena progesterona, zavisno od vrste, može imati različite efekte na lipide²⁵⁰. U našem radu, tokom 6 meseci i tokom 2-5 godina korišćene su iste doze estrogena i progesterona i nije postojala kontrolna grupa sa drugačijim dozama, tako da nismo sagledali dozno zavisne efekte HTM na lipidni status, što nam i nije bio cilj. S druge strane, naši rezultati ukazuju da različiti putevi kao i dužina primene HTM imaju i različite efekte na metabolizam lipida. Međutim, treba naglasiti da je u svim terapijskim rutama primene HTM zabeležen statistički značajan pad Apo-B i da je ovakav efekat postignut dužom primenom HTM (2-5 godina).

Omodei i saradnici su našli da posle 6 meseci primene preparata sa estradiol valeratom u dozi od 2 mg od 1-21. dana i ciproteron acetatom od 1 mg od 12-21. dana, posle čega sledi pauza od 7 dana, dolazi do pada holesterola, LDL i Apo-B, uz blag porast triglicerida čime je ukupno dejstvo preparata kardioprotektivno²⁵¹.

Ispitivan je i efekat transdermalno datih estrogena, u kombinaciji sa progestagenima, na lipidni status. Po primeni 50µg estradiola transdermalno, uz sekvencijalno davanje 5mg MPA (engl. medroxyprogesterone acetate, MPA), dolazilo je do smanjenja koncentracije holesterola, LDL holesterola, triglicerida. Veće doze estradiola (100µg) dovodile su do porasta HDL holesterola, posebno HDL2, dok se koncentracija HDL3 smanjivala²⁵².

Naše istraživanje je pokazalo da je primena HTM transdermalnim estroprogestagenskim flasterima (50 µg 17-β estradiola i 250 µg noretindron acetata dnevno) posle 6 meseci i tokom 2-5 godina dovela do kontinuiranog pada vrednosti HOL, LDL, TG, Lp(a) i Apo-B, i porasta i Apo-A, dok je na nivoe HDL ispoljila neutralan efekat (tj. vrednosti HDL su bile gotovo identične pre i tokom primene HTM). Međutim, statistički značaj ima jedino pad Apo-B, i to tek tokom 2-5 godina transdermalne primene HTM što doprinosi pozitivnom efektu na metabolizam lipida, uzimajući u obzir da je Apo-B glavni apoprotein u aterogenim lipoproteinskim česticama.

Nekoliko studija je pokazalo značajan porast Lp(a) u menopauzi kao rizik za KVB nezavisno od LDL^{240,253}. Soma i sar.²⁵⁴ su našli značajno smanjenje Lp(a) u žena u menopauzi koje su kao HTM koristile 1.25 mg/dan konjugovanog ekvinog estrogena (engl. Conjugated equine estrogen, CEE), u kombinaciji sa 10 mg MPA tokom 10 dana mesečno. Ova činjenica dobija u značaju kada se istakne da u određenih žena ne dolazi do smanjenja Lp(a) primenom farmakoloških sredstava ili dijetom. Bukowska i saradnici²⁵⁵ su našli da nakon 3 meseca estroprogestagenske HTM, Lp(a) nije značajno odstupao od bazalne vrednosti, nezavisno od puta primene estrogena ili placeba. U 41 studiji i 20 različitih formulacija leka, HTM je generalno snižavala Lp(a)²⁵⁶. U našem istraživanju, estroprogestagenska HTM, u svakom od puteva primene, dovela je do smanjenja vrednosti Lp(a) i posle 6 meseci i tokom 2-5 godina, ali bez statističke značajnosti. S obzirom na sve veći broj dokaza da je Lp(a) nezavisan, genetski determinisan faktor rizika za koronarnu bolest, da njegov nivo nije pod uticajem pola i

godina kao i da trenutni farmakološki agensi za HLP imaju slab ili nikakav efekat na smanjenje njegovog nivoa a da njegov povišen nivo uz povišen nivo drugih aterogenih lipoproteina dramatično uvećava rizik za koronarnu bolest (o čemu je pisano u uvodu ovog rada), nalaz i nesigurnog pada Lp(a) u našim rezultatima dobija na značaju. Posle peroralne primene, koncentracija estradiola u portalnoj cirkulaciji je 4-5 puta veća u odnosu na koncentraciju u opštoj cirkulaciji, zbog čega se hepatocitima prezentuje veća koncentracija estrogena nego ćelijama drugih organa. Upravo zbog toga oralno primenjeni estrogene imaju više efekata na nivou jetre, nego parenteralno aplikovani¹³. Tretman estrogenima može da poveća hepatsku produkciju triglicerida i VLDL, Apo-B100 sekreciju. Walsh i saradnici²⁵⁷ su našli da oralno uzet mikronizovani estradiol u dozi od 2 mg/dnevno povećava produkciju Apo-B u velikim VLDL partikulama u mnogo većoj meri nego u manjim VLDL partikulama .

Fait i saradnici²⁵⁸ su poredili efekat oralne (2 mg/dan) i transdermalne (50mcg/dan, 7-dnevni flaster) estrogenske supstitucione terapije (EST) na lipidni profil, u roku od 12 nedelja, kod žena prosečne starosti 49±6 godina. Dok se HDL nije menjao, TG su porasli nakon oralne EST. Porast nivoa HDL nakon primene oralne EST bio je značajniji nego nakon transdermalne EST. Promene nivoa LDL takođe su bile značajne: LDL nivo je opao nakon primene oralne EST, u poređenju sa beznačajnim padom nivoa kod transdermalne EST. Poznavanje pacijentovog lipidnog profila, i njegove promene nakon ova dva puta primene, pruža lekaru mogućnost individualizacije EST, sa ove tačke gledišta.

Povećanje HDL samo za 0.26 mmol/L dovodi do smanjenja rizika za koronarnu bolest 42-50 %²⁴⁷. Postoje studije, koje ukazuju da primena samo estrogena povećava nivo i produkciju Apo-A, međutim kada se estrogenu doda progestin, on umanjuje efekte estrogena smanjujući produkciju Apo-A²⁵⁹. Rezultati našeg rada ukazuju da oralna primena estroprogestagena, tokom 2-5 godina, dovodi do statistički značajnog porasta HDL, dok transdermalna i parenteralna HTM nisu statistički značajno uticale na HDL. Statistički značajno povećanje Apo-A, tokom 2-5 godina zabeleženo i na oralnoj i na parenteralnoj HTM, dodatno potvrđuje korisne efekte ova dva puta primene HTM na metabolizam lipida, s obzirom da je Apo-A glavna apoproteinska komponenta HDL.

Neka istraživanja ukazuju da transdermalna estrogenska supstitucija značajnije utiče na porast nivoa HDL od oralne primene. Tako Camilli i saradnici²⁶⁰ nalaze statistički značajno viši HDL na transdermalnoj terapiji. Nanda i saradnici²⁶¹ su kod histerektomisanih žena našli niži nivo HDL (manje od 40 mg/dL u 87%). Značajan pad HDL i LDL, kao i značajan porast HDL uočeni su nakon EST (i oralne i transdermalne), gde je odgovor na oralnu terapiju bio relativno brz. Nakon 3 i 6 meseci, broj slučajeva sa HDL holesterolom iznad 40 mg/dL sa inicijalnih 13 porastao je na 63% kod oralne primene, dok je kod transdermalne povećan sa 30 na 60%. Serumski trigliceridi opali su značajno pri primeni transdermalne terapije, a bili su povišeni nakon oralne EST. EST bilo oralnim ili transdermalnim putem ima blagotvorno dejstvo na serumski lipidni profil žena u menopauzi. Oralni put je efikasniji u podizanju nivoa HDL, dok je transdermalni put bolji za snižavanje serumskih triglicerida. Stoga, transdermalni put trebalo bi biti terapijski izbor kod žena sa povećanim trigliceridima u serumu. Ovakvi nalazi, u pogledu triglicerida, su u saglasnosti sa našim rezultatima koji su pokazali da se sa dužom transdermalnom primenom HTM (tokom 2-5 godina) postižu statistički značajno niže vrednosti TG u odnosu na oralni put primene. Treba napomenuti da smo takve rezultate dobili estroprogestagenskom HTM dok je u navedenoj studiji primenjivana EST.

Prirodni progesteron ne utiče značajno na nivo lipoproteina u plazmi. Sintetski progestini, naročito oni čija je evidentna androgena aktivnost (npr. norethindrone i levonorgestrel), mogu da imaju značajne metaboličke efekte, naročito u pogledu smanjenja nivoa triglicerida, mada mehanizam ovog efekta nije sasvim jasan^{86,262}. Oralno dati progestageni dovode do maksimalnog skoka progesterona u cirkulaciji do koncentracije koja je 10-15 puta veća od onih koje se dostižu posle intramuskularne primene²⁶³.

Studija Hirvonen i saradnika²⁶⁴ je našla smanjenje HDL za oko 20% u žena koje su bile na terapiji noretindronom i norgestrelom, ali nisu našli promene u žena na MPA i prirodnom progesteronu što potvrđuje hipotezu da progestageni ne poništavaju efekte estrogena na lipidni metabolizam.

Meta analiza 24 odabrane studije je pokazala da HTM značajno smanjuje koncentracije Lp(a) u poređenju sa placebo. Oralni estrogenski doveli su do veće redukcije Lp(a) nego

transdermalni. Nije uočena razlika između kontinuiranog i cikličnog HTM tretmana, konvencionalne terapije i terapije niskom dozom estrogena, monoestrogenske i one sa kombinovanim progestagenima²⁶⁵.

Meschia i saradnici²⁶⁶ poredili su efekte oralne i transdermalne primene estrogenske supstitucione terapije na lipidni status. Nivo Lp(a) pao je nakon 3 meseca terapije bilo transdermalnim bilo oralnim estrogenom. Lp(a) je redukovan za 12% (transdermalno) i za 22% (oralno). Nije bilo daljeg pada u periodu nakon 3 meseca. Ukupni holesterol i LDL značajno su opali nakon 3 meseca primene u oba vida terapije. Nije bilo razlike u efektima snižavanja Lp(a), LDL i HOL u ova dva režima primene. Koncentracija HDL i triglicerida povećana je samo u grupi pacijentkinja na terapiji oralnim estrogenom. Efekat snižavanja brzo je postignut, jer je maksimalni efekat uočen nakon 3 meseca terapije.

Ima podataka koji ukazuju da su transdermalni estrogenski flasteri sigurniji i potencijalno efikasniji nego oralna estrogenska terapija²⁶⁷.

Analiza ukupno 248 studija publikovanih u periodu od 1974-2000 dala je podatke za 42 različita HST režima. Svi režimi samo sa estrogenom povećali su HDL, a snizili LDL i HOL. Oralni estrogenski povećali su trigliceride. Transdermalni estradiol-17-beta snizio je trigliceride. Progestageni su imali malog uticaja na estrogenom indukovanoj redukciji LDL i ukupnog holesterola. Estrogenom indukovano povećanje HDL i triglicerida, pratili su različiti efekti progestagena zavisni od tipa²⁵⁶. Metabolički efekat dodatog progestina bio je vezan za dozu, relativni androgeni potencijal hormonskog preparata i dozu estrogena. C₂₁ derivati hidroksiprogesterona (npr. medroksiprogesteron i medrogeston) smanje metabolički aktivnog 19-nortestosteron derivati (npr. noretindron i levonorgestrel)⁸⁶.

Nedavno publikovani delovi rezultata našeg rada²⁶⁸, gde su poređene srednje vrednosti parametara lipidnog statusa svih ispitanika pre HTM (N= 64) sa srednjim vrednostima na sva tri terapijska puta primene HTM zajedno (znači, nezavisno od puta primene) (N=64), tokom 6 meseci i tokom 2-5 godina, su pokazali da je estroprogestagenska HTM dovela do kontinuiranog pada ukupnog holesterola, LDL holesterola i Apo-B. Statistički značajno smanjenje ukupnog holesterola nastaje tek nakon 2-5 godina, dok

LDL i Apo-B statistički značajan pad pokazuju već tokom 6 meseci primene HTM, a on se održava i tokom 2-5 godina primene HTM. Statistički značajno povećanje HDL, nastaje tek nakon 2-5 godina, povećanje Apo-A nastaje nakon više od 6 meseci primene HTM i održava se i tokom 2-5 godina praćenja. Trigliceridi i Lp(a) su imali nesignifikantnu tendenciju pada tokom vremena praćenja.

Takođe, rezultati našeg istraživanja pokazali su da vrednosti LDL holesterola, ststistički značajno rastu sa porastom vrednosti FSH, a opadaju sa porastom vrednosti estradiola i SHBG. Vrednosti HDL holesterola rastu sa porastom vrednosti estradiola, dok, vrednosti triglicerida rastu sa porastom vrednosti TSH. Vrednosti Apo-A liporoteina rastu sa porastom vrednosti estradiola, dok opadaju sa porastom vrednosti DHEAS. S druge strane, vrednosti Apo-B liporoteina rastu sa poratom vrednosti FSH i DHEAS a opadaju sa porastom vrdnosti estradiola. Takođe, značajno je navesti da rezultati našeg istraživanja pokazuju da vrednosti Apo-A statistički značajno opadaju sa porastom dužine trajanja amenoroičnog perioda pre uvođenja HTM.

Na kraju ovog izlaganja o uticaju HTM na glikoregulaciju, insulinsku sezivnost i lipidni status svakako treba napomenuti, a što se iz prethodno iznetog uporednog prikaza podataka, iz nama dostupne literature i rezultata naše studije, može i uočiti, da postoji dosta slaganja ali i izvesnog stepena neslaganja u dobijenim rezultatima i rezultatima i zaključcima drugih istraživanja. Međutim, mora se navesti da razlozi razlika prikazanih rezultata, uticaja HTM na metabolizam glikoze i insulinsku senzitivnost, metabolizam lipida i lipidni status, svakako leže u različitim metodološkim pristupima pri dizajniranju studija, pre svega, razlike u studijskoj populaciji (broj žena, zdrave žene, žene sa DM2 u menopauzi, različite etničke grupe, gojazne i negojazne, na terapiji za HLP ili bez terapije za HLP i sl.), potom tip i put primene HTM (samo estradiol u odnosu na kombinaciju estradiola plus progestin, oralno, transdermalno, kombinacija, različiti oblici estradiola i progestagena i sl.), i na kraju i metode za procenu glikoregulacije i insulinske senzitivnosti (glikemija i insulin našte, OGTT, ITT, IVGTT, surogat parametri, klamp metode i sl.), što je svakako uticalo da među dobijenim rezultatima postoji, u izvesnoj meri i stepenu, određeno neslaganje. Naša studija je izvedena kao retrospektivna i imala je relativno mali broj ispitanika po grupi, što bi moglo da se računa kao nedostatak. S druge strane, kao studija paralelnih grupa,

pružila je mogućnost da se uporede efekti HTM na insulinsku senzitivnost i metabolizam lipida nezavisno i zavisno od puta primene, što je njena prednost. No sve skupa, ta slaganja i neslaganja koja postoje u samoj literaturi, pa i sa nekim našim rezultatima, suštinski značajno doprinose rasvetljavanju ove problematke i ukazuju na svu njenu kompleksnost, a koja je i bila predmet našeg istraživanja i čiji dobijeni rezultati daju naučni doprinos daljem rasvetljavanju ovog vrlo aktuelnog problema struke i nauke širom sveta.

6. ZAKLJUČCI

1. Nije nađena promena antropometrijskih parametara, zavisno od dužine amenoroičnog perioda, pre uvođenja HTM .
2. Tokom 6 meseci i tokom 2-5 godina primene HTM, u svim grupama, FSH se značajno smanjuje.
3. Tokom 6 meseci primene HTM, FSH je značajno niži na parenteralnoj u odnosu na transdermalnu primenu HTM.
4. Tokom 2-5 godina primene HTM, FSH je značajno niži na oralnoj u odnosu na transdermalnu HTM.
5. LH je u prvih 6 meseci HTM najniži na parenteralnoj HTM, dok posle 2-5 godina nema statistički značajne razlike po grupama.
6. HTM je imala značajniji uticaj na smanjenje vrednosti FSH nego na vrednosti LH.
7. Parenteralna HTM je, tokom 2-5 godina, u odnosu na oralnu, značajno snizila nivo TSH, što je najverovatnije slučajan nalaz, moguće povezan sa ritmom lučenja TSH i periodom njegovog određivanja, a verovatno je i prateći nalaz neznačajnih promena u godinama života i telesnoj masi ispitanica tokom perioda praćenja.
8. Vrednosti estradiola su kontinuirano rasle na sva tri terapijska puta primene HTM.
9. Oralni i parenteralni put primene HTM nisu značajno promenili vrednosti progesterona, kako posle 6 meseci tako ni tokom 2-5 godina primene HTM, u odnosu na inicijalne vrednosti.

10. Transdermalni put primene HTM, tokom 2-5 godina, dovodi do statistički značajnog pada vrednosti progesterona u odnosu na period pre HTM.
11. Oralna primena HTM dovela je do statistički značajno viših vrednosti SHBG u odnosu na transdermalnu i parenteralnu primenu HTM, i to već na prvoj kontroli, a što se održalo i na drugoj kontroli tj. tokom 2-5 godina primene HTM.
12. Vrednosti prolaktina se nisu statistički značajno menjale tokom primene HTM.
13. Vrednosti DHEAS su kontinuirano padale na sva tri terapijska puta primene HTM.
14. Na oralnoj HTM, vrednosti DHEAS su značajno niže posle 2-5 godina primene u odnosu na period pre primene HTM.
15. Insulinska rezistencija se povećavala sa dužinom amenoroičnog perioda pre uvođenja HTM.
16. Pri parenteralnoj HTM nađen je statistički značajan pad vrednosti glikemije i insulinemije našte u odnosu na period pre HTM.
17. Posle 6 meseci kao i tokom 2-5 godina, bez obzira na put primene HTM, vrednosti HOMA-IR, AUC-glikemija i AUC-insulinemija kontinuirano su padale dok su vrednosti Matsuda index-a kontinuirano rastle u odnosu na period pre primene HTM.
18. Statistička značajnost pada vrednosti AUC-insulinemija zabeležena je u sva tri terapijska puta primene HTM, i to tek tokom 2-5 godina primene HTM.
19. Statistički značajan pad vrednosti HOMA-IR i porast Matsuda index-a zabeležen je pri parenteralnom putu primene HTM .

20. Nezavisno od puta primene HTM, vrednosti glikemije našte značajno rastu sa porastom vrednosti FSH.
21. Nezavisno od puta primene HTM, vrednosti insulinemije našte značajno rastu sa porastom FSH i značajno opadaju sa porastom vrednosti estradiola.
22. Vrednosti HOMA-IR statistički značajno rastu sa porastom FSH a opadaju sa porastom vrednosti estradiola, nezavisno od puta primene HTM.
23. Sa porastom vrednosti estradiola statistički značajno raste vrednost Matsuda index-a.
24. Površina ispod krive insulinemija (AUC -insulinemija) statistički značajno raste sa porastom vrednosti FSH i DHEAS, a opada s porastom vrednosti estradiola i SHBG, bez obzira na put primene.
25. Sa povećanjem dužine amenoroičnog perioda, pre uvođenja HTM, statistički značajno padaju vrednosti Apo-A.
26. Oralni i parenteralni put HTM, tokom 2-5 godina primene, statistički značajno povećavaju vrednosti Apo-A.
27. Duža primena (2-5 godina) oralnih estroprogestagena statistički značajno povećava vrednosti HDL.
28. U svim terapijskim rutama, tokom 2-5 godina primene HTM, zabeležen je statistički značajan pad Apo-B.
29. Sa dužom transdermalnom primenom HTM postižu se statistički značajno niže vrednosti TG, u odnosu na oralni put primene.

30. Nezavisno od puta primene HTM, vrednosti LDL statistički značano rastu sa porastom vrednosti FSH, a opadaju sa porastom vrednosti estradiola i SHBG.

31. Sa porastom estradiola značajno rastu vrednosti Apo-A i HDL, a opada Apo-B, bez obzira na put primene HTM.

7. LITERATURA

1. Strauss III JF, Barbieri RL, Gargiulo AR. Yen & Jaffe's Reproductive endocrinology. 8th ed. USA: Philadelphia, Elsevier; 2019.
2. Grisanti R, Weatherby D. The endocrine system: adrenals, thyroid, parathyroid and sex hormones. Available on <http://www.FunctionalMedicineUniversity.com>
3. Cason PR, Hornsby JP, Ghosn FH, Buster EJ: Dehydroepiandrosteron (DHEA) Replacement in Postmenopausal Women: Present Status and Future Promise. *Menopause*. 1997; 4(4):225-31
4. Bäckström T, Smith S, Lothian H, Baird DT. Prolonged follicular phase and depressed gonadotrophins following hysterectomy and corpus luteectomy in women with premenstrual tension syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985;22(6):723-32.
5. Barbieri RL, Schiff I, editors. Reproductive endocrinology. Therapeutics. New York; Alan R Liss Inc: 1988.
6. Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1996;866:1-107.
7. Baber RJ, Panay N, Fenton A; The IMS Writing Group, 2016 IMS. Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-150,
8. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric*. 2001;4(4):267-72.
9. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ; Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop

+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric*. 2012;15(2):105-14.

10. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR. Obesity and reproductive hormone levels in the transition to menopause. *Menopause*. 2010; 17(4):718-26.

11. Masood DE, Roach EC, Beauregard KG, Khalil RA. Impact of Sex Hormone Metabolism on the Vascular Effects of Menopausal Hormone Therapy in Cardiovascular Disease. *Curr Drug Metab*. 2010;11(8):693-714

12. Novella S, Dantas AP, Segarra G, Medina P, Hermenegildo C. Vascular aging in women: is estrogen the fountain of youth? *Front Physiol*. 2012;(3):16.

13. Vujović SŽ. Menopauza. Beograd: Medicinski fakultet u Beogradu, Kosmos Beograd; 1998:91-94.

14. Castanhol VS, Nakamura RT, Pinto-Neto AM, De Fariol EC. Postmenopausal Therapy Reduces Catalase Activity and Attenuates Cardiovascular Risk. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(5): 1008-14.

15. Shapira N. Women's higher health risks in the obesogenic environment: a gender nutrition approach to metabolic dimorphism with predictive, preventive, and personalized medicine. *EPMA J*. 2013; 4(1): 1.

16. Utermann G. The Mysteries of Lp(a). *Science*. 1989;246(4932):904-10.

17. Jin K, Simpkins JW, Ji X, Leis M, Stambler I. The Critical Need to Promote Research of Aging and Aging-related Diseases to Improve Health and Longevity of the Elderly Population. *Aging Dis*. 2014 Dec 15;6(1):1-5.

18. Lejsková M, Alušík Š, Valenta Z, Adámková S, Pit'ha J. Natural Postmenopause Is Associated With an Increase in Combined Cardiovascular Risk Factors. *Physiol. Res.* 2012;61:587-96
19. Sotelo MM, Johnson SR. The Effects of Hormone Replacement Therapy on Coronary Heart Disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 1997;26(2):313-28.
20. Ben Ali S, Belfki-Benali H, Ahmed DB, Haddad N, Jmal A, Abdennebi M, et al. Postmenopausal hypertension, abdominal obesity, apolipoprotein and insulin resistance. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38(4):370-4.
21. Lokkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Pedersen AT. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. *Maturitas.* 2006;53:226–33.
22. Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL. *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management.* 4th ed. USA; Philadelphia, PA- Saunders Co: 1999.
23. Burger HG. The endocrinology of the menopause. *Maturitas* 1996;23(2):129–36.
24. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, and Sutton-Tyrrell K. Menopause and the Metabolic Syndrome: The Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med.* 2008;168(14):1568–75
25. Haffner SM, Valdez RA. Endogenous sex hormones: impact on lipids, lipoproteins, and insulin. *Am J Med* 1995;98(1A):40S–47S.
26. Pugeat M, Moulin P, Cousin P, Fimbel S, Nicolas MH, Crave JC, et al. Interrelations between sex hormone-binding globulin (SHBG), plasma lipoproteins and cardiovascular risk. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;53(1-6):567–72.

27. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295(11):1288–99.
28. Sowers MR, Jannausch M, Randolph JF, McConnell D, Little R, Lasley B, et al. Androgens are associated with hemostatic and inflammatory factors among women at the mid-life. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(11):6064–71.
29. Gerval MO, Stevenson JC. Establishing the risk related to hormone replacement therapy and cardiovascular disease in women. *Clinical Pharmacist* 2017;9(1).
30. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease:a quantitative assessment of the epidemiological evidence. *Prev Med* 1991;20:47-63
31. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al.; Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33
32. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease.*Ann Intern Med* 2000;133(12):933–41.
33. Naftolin F, Taylor HS, Karas R, Brinton E, Newman I, Clarkson TB, et al; Women's Health Initiative. The Women's Health Initiative could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. *Fertil Steril* 2004;81:1498-501.

34. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2004;291:1701-12.
35. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group.. *JAMA* 1998;280(7):605-13.
36. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of estrogen replacement on the progression on coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343(8):522-9.
37. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, et al; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1839-54.
38. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the Nurses' Health Study: a prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001;135:1–138.
39. Wingrove CS, Garr E, Godsland IF, Stevenson JC. 17 β -Oestradiol enhances release of matrix metalloproteinase-2 from human vascular smooth muscle cells. *Biochim Biophys Acta* 1998;1406(2):169–74.
40. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;10(3);CD002229.
41. Main C, Knight B, Moxham T, Gabriel Sanchez R, Sanchez Gomez LM, Roqué i Figuls M et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-

menopausal women [Review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4):CD002229.
Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD002229

42. Collins P, Flather M, Lees B, Mister R, Proudler AJ, Stevenson JC; WHISP (Women's Hormone Intervention Secondary Prevention Study) Pilot Study Investigators. Randomized trial of effects of continuous combined HRT on markers of lipids and coagulation in women with acute coronary syndromes: WHISP Pilot Study. *Eur Heart J.* 2006;27(17):2046-53.

43. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med.* 2009;122(11):1016-22.

44. Kahn CR. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism.* 1978;27(12 Suppl 2):1893-902.

45. Beck-Nielsen H, Hother-Nielsen O. Insulin resistance. In: K.G.M.M. Alberti, L.P. Frazz editors. *Diabetes Annual 4th edition.* Elsevier Science Publishers; 1988. p. 565-91.

46. Krentz JA. Pathophysiology of insulin resistance. In: Krentz JA editor. *Insulin Resistance, A Clinical Handbook.* Main Street, Malden USA: Blackwell Science, Inc.; 2002. p. 1-49

47. Micić D. Metabolički sindrom X-koncept u 2000, U: *Sindrom X*, ed Akademija medicinskih nauka srpskog lekarskog društva. Beograd: SLD; 2000. p. 9-18.

48. Micić D. Insulinska rezistencija i diabetes-etiotogeneza, kliničke i terapijske karakteristike, U: *Praktični i bazični problemi dijabetologije i bolesti metabolizma - Inovacije znanja XI.* Ured: Đorđević P. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd: ZIN Beograd; 2005. p. 15-23.

49. Mak RH, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in uremia. *Nephron*. 1992;61(4):377-82.
50. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet*. 1999;353(9170):2093-9.
51. Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U. Insulin action and age. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes*. 1996;45(7):947-53.
52. Howard BV, Criqui MH, Curb JD, Rodabough R, Safford MM, Santoro N, et al. Risk factor clustering in the insulin resistance syndrome and its relationship to cardiovascular disease in postmenopausal white, black, hispanic, and Asian/Pacific Islander women. *Metabolism*. 2003;52(3):362-71.
53. Boden G. Pathogenesis of type 2 diabetes. Insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(4):801-15, v.
54. Eckel RH, Barouch WW, Ershow AG. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on the pathophysiology of obesity-associated cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;105(24):2923-8.
55. Hedengran Faulds M, Dahlman-Wright K. In *Estrogen Receptors in Glucose Homeostasis, Update on Mechanisms of Hormone Action - Focus on Metabolism, Growth and Reproduction*. Prof. Gianluca Aimaretti (Ed.) [monograph on the Internet]. InTech 2011 [cited 2018]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/updateon-mechanisms-of-hormone-action-focus-on-metabolism-growth-and-reproduction/estrogen-receptors-inglucose-homeostasisJ>.

56. Chen JQ, Brown TR, Russo J. Regulation of energy metabolism pathways by estrogens and estrogenic chemicals and potential implications in obesity associated with increased exposure to endocrine disruptors. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1793(7):1128-43
57. Liu X, Shi H. Regulation of Estrogen Receptor α Expression in the Hypothalamus by Sex Steroids: Implication in the Regulation of Energy Homeostasis. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:949085.
58. 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.
59. Campbell SE, Febbraio MA. Effect of the ovarian hormones on GLUT4 expression and contraction-stimulated glucose uptake. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282(5):E1139-46.
60. Milewicz A, Bidzinska B, Sidorowicz A. Perimenopausal Obesity. *Gyn Endocr*. 1996;10:285-91.
61. Genazzani AR, Gambacciani M. Effect of climacteric transition and hormone replacement therapy on body weight and body fat distribution. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22(3):145-50.
62. Milewicz A, Demissie M. Metabolic and endocrine changes in climacteric women. *International Congress Series*. 2002;1229:3-7
63. Fineberg SE. Glycaemic control and hormone replacement therapy: implications of the Postmenopausal Estrogen/Progestogen Intervention (PEPI) study. *Drugs Aging*. 2000;17(6):453-61.

64. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(5):545-54.
65. Sites CK, Brochu M, Tchernof A, Poehlman ET. Relationship between hormone replacement therapy use with body fat distribution and insulin sensitivity in obese postmenopausal women. *Metabolism.* 2001;50(7):835-40.
66. Brussaard HE, Gevers Leuven JA, Frolich M, Kluff C, Krans HMJ. Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. *Diabetologia.* 1997;40(7):843-9.
67. Kumagai S, Holmäng A, Björntorp P. The effects of oestrogen and progesterone on insulin sensitivity in female rats. *Acta Physiol Scand.* 1993;149(1):91-7.
68. Rincon J, Holmäng A, Wahlström EO, Lönnroth P, Björntorp P, Zierath JR, et al. Mechanisms behind insulin resistance in rat skeletal muscle after oophorectomy and additional testosterone treatment. *Diabetes.* 1996;45(5):615-21.
69. Pedersen O, Bak JF, Andersen PH, Lund S, Moller DE, Flier JS, et al. Evidence against altered expression of GLUT1 or GLUT4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. *Diabetes.* 1990;39(7):865-70.
70. Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K, Sasaki S, Kodama I, Sakashita T, et al. Oral estrogen replacement therapy increases forearm reactive hyperemia accompanied by increases in serum levels of nitric oxide in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2001;15(2):150-7.
71. McCrohon JA, Adams MR, McCredie RJ, Robinson J, Pike A, Abbey M, et al. Hormone replacement therapy is associated with improved arterial physiology in healthy post-menopausal women. *Clin Endocrinol. (Oxf).* 1996;45(4):435-41.

72. Faulds MH, Zhao C, Dahlman-Wright K, Gustafsson JÅ. The diversity of sex steroid action: regulation of metabolism by estrogen signaling. *J Endocrinol.* 2012;212(1):3-12.
73. Stachowiak G, Pertyński T, Pertyńska-Marczewska M. Metabolic disorders in menopause. *Prz Menopauzalny.* 2015;14(1):59–64.
74. Bitoska I, Krstevska B, Milenkovic T, Subeska-Stratrova S, Petrovski G, Jovanovska Mishevska S, et al. Effects of hormone replacement therapy on insulin resistance in postmenopausal diabetic women. *Open Access Maced J Med Sci.* 2016;4(1):83-8.
75. Ahmed-Sorour H, Bailey CJ. Role of ovarian hormones in the long-term control of glucose homeostasis, glycogen formation and gluconeogenesis. *Ann Nutr Metab.* 1981;25(4):208-12.
76. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Carrera MP, Cederroth CR, Baquié M, Gauthier BR, et al. Pancreatic insulin content regulation by the estrogen receptor ER alpha. *PLoS One.* 2008;3(4):e2069.
77. Le May C, Chu K, Hu M, Ortega CS, Simpson ER, Korach KS, et al. Estrogens protect pancreatic beta-cells from apoptosis and prevent insulin-deficient diabetes mellitus in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(24):9232-7.
78. Evans MJ, Eckert A, Lai K, Adelman SJ, Harnish DC. Reciprocal antagonism between estrogen receptor and NF-kappa B activity in vivo. *Circ Res.* 2001;89:823–30.
79. Evans MJ, Lai K, Shaw LJ, Harnish DC, Chadwick CC. Estrogen receptor alpha inhibits IL-1beta induction of gene expression in the mouse liver. *Endocrinology.* 2002; 143:2559–70.

80. Gupte AA, Pownall HJ, Hamilton DJ. Estrogen: an emerging regulator of insulin action and mitochondrial function. *J Diabetes Res.* 2015;2015:916585.
81. Ribas V, Nguyen MT, Henstridge DC, Nguyen AK, Beaven SW, Watt MJ, et al. Impaired oxidative metabolism and inflammation are associated with insulin resistance in ERalpha-deficient mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;298(2):E304-19.
82. Korljan B, Bagatin J, Kokić S, Berović Matulić N, Barsić Ostojić S, Deković A. The impact of hormone replacement therapy on metabolic syndrome components in perimenopausal women. *Med Hypotheses.* 2010;74(1):162-3.
83. Spencer CP, Godsland IF, Cooper AJ, Ross D, Whitehead MI, Stevenson JC. Effects of oral and transdermal 17beta-estradiol with cyclical oral norethindrone acetate on insulin sensitivity, secretion, and elimination in postmenopausal women. *Metabolism.* 2000;49(6):742-7.
84. Crook D, Godsland IF, Hull J, Stevenson JC. Hormone replacement therapy with dydrogesterone and 17 beta-oestradiol: effects on serum lipoproteins and glucose tolerance during 24 month follow up. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(3):298-304.
85. Miroslava Medić Zamaklar. Klasifikacija i etiopatogeneza hiperlipoproteinemija. U: *Praktični i bazični i problemi dijabetologije i bolesti metabolizma - Inovacije znanja XI.* Ured: Đorđević P. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd: ZIN Beograd; 2005. p. 228-45
86. Krauss MR. Lipids and Lipoproteins and Effects of Hormone Replacement. In *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects. Second Edition.* edited Rogerio A. Lobo RA editor. Philadelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.

87. Djurić DM i sar. Ateroskleroza: faktori rizika, patogeneza, terapija, prevencija: sa međunarodno prihvaćenim preporukama za prevenciju ateroskleroze. 1. izdanje. Ured. Djurić DM. Društvo fiziloga Beograd. Kragujevac: Grafičar; 2005.
88. Rader DJ. Pathophysiology and management of low high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol.* 1999;83(9B):22F-24F.
89. Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta.* 1990;1044(2):275-83.
90. Lamarche B, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Després JP. Associations of HDL2 and HDL3 subfractions with ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1098-105.
91. Pascot A, Lemieux I, Prud'homme D, Tremblay A, Nadeau A, Couillard C et al. Reduced HDL particle size as an additional feature of the atherogenic dyslipidemia of abdominal obesity. *J Lipid Res.* 2001;42:2007-14.
92. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109(23 Suppl 1):III2-7.
93. Dahlen G. Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1994;108:111-26.
94. Lindahl G, Gersdorf E, Menzel HJ, Duba C, Humphries SE, Utermann G. The gene Lp(a) specific glycoprotein is closely linked to the gene for plasminogen on chromosome 6. *Hum Genet* 1989;81:149-52.

95. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature*. 1987;330(6144):132-7.
96. Seed M, Doherty E, Stubbs P. Lipoprotein (a): a prothrombotic risk faktor for coronary artery disease. *J Cardiovasc Risk*. 1995;2(3):206-15.
97. Loscalzo J, Weinfield M, Fless GM, Levin EG, Scanu AM, Plow EF. A potential basis for the thrombotic risk associated with lipoprotein (a). *Nature* 1989;339:301-3
98. Đerić M, Lepšanović LJ, Lepšanović L. Značaj određivanja lipoproteina Lp(a): naša iskustva. *Med Pregl*. 1994;47:327-33.
99. Đerić M. Diagnostic value of lipoprotein (a) In: Majkić-Singh N. (ed). *Advances in Laboratory Medicine. Proceedings of the Meeting of the Balkan Clinical Laboratory Federation Beograd: YuSMB;1997. p. 85-100.*
100. Đerić M. Lipoprotein Lp(a): Lepšanović L i Lepšanović LJ (ured). *Klinička lipidologija*. Beograd: Savremena administracija; 2000. p. 169-92
101. Lepšanović L. Poremećaji lipida i lipoproteina u šećernoj bolesti. U: *Praktični i bazični problemi dijabetologije i bolesti metabolizma - Inovacije znanja XI*. Ured: Đorđević P. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd: ZIN Beograd; 2005. p. 246-54.
102. Davignon J. Diagnosis and treatment of hyperlipidemias. In: Halpern MJ.(ed) *Lipid metabolism and its pathology*. New-York-London: Plenum Press; 1985. p. 185-210.
103. Lepšanović LJ, Hostić J, Đerić M, Lepšanović L. Otkrivanje aterogenog rizika lipidskog porekla u normolipidemičnih osoba. *Med Pregl* 1987;40:265-71.

104. Lepšanić LJ, Hostić J, Đerić M, Lepšanić L. Frequency of normolipidemic dyslipoproteinemia. Abstract book. 8th International Symposium on Atherosclerosis. CIC Edizioni Internazionali, Roma, 1988;536.
105. Fruchart JC, De Geteire C, Delfly B, Castro GR. Apolipoprotein A-I-containing particles and reverse cholesterol transport: Evidence for connection between cholesterol efflux and atherosclerosis risk. 1994;110(suppl):S35-S39.
106. Moss AJ, Goldstein RE, Marder VJ, Sparks CE, Oakes D, Greenberg H, et al. Thrombogenic factors and recurrent coronary events. *Circulation*. 1999;99(19):2517-22.
107. Navab M, Ananthramaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Fonarow GC, et al. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res*. 2004;45(6):993-1007.
108. Bittner V. Lipoprotein abnormalities related to women's health. *Am J Cardiol*. 2002;90(suppl):77i-84i.
109. Dobiášová M, Urbanová Z, Rauchová H, Samánek M, Frohlich JJ. High-density lipoprotein subclasses and esterification rate of cholesterol in children: effect of gender and age. *Acta Paediatr*. 1998;87(9):918-23.
110. Stangl V, Baumann G, Stangl K. Coronary atherogenic risk factors in women. *Eur Heart J*. 2002;23:1738-52.
111. LaRosa JC. Lipids. In: Douglas PS, editor. *Cardiovascular health and disease in women*. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 29-38.
112. Gardner CD, Winkleby MA, Fortmann SP. Population frequency distribution of non-high density lipoprotein cholesterol. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988-1994). *Am J Cardiol*. 2000;86:299-304

113. Negre-Salvayre A, Pieraggi MT, Mabile L, Salvatyre R. Protective effect of 17-beta estradiol against the cytotoxicity of minimal oxidized LDL to cultured bovine aortic endothelial cells. *Atherosclerosis*. 1993;99:207-12.
114. Guetta V, Cannon III RO. Cardiovascular effects of estrogen and lipid lowering therapies in postmenopausal women. *Circulation*. 1996; 93:1928-37.
115. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*. 1996;124Suppl:S11-20.
116. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000;355(9205):675-87.
117. LaRosa JC. Triglycerides and Coronary Risk in Women and the Elderly. *Arch Intern Med*. 1997;157(9):961-68.
118. Avins AL, Neuhaus JM. Do triglycerides provide meaningful information about heart disease. *Arch Intern Med*. 2000;160:1937-1944.
119. Kondo A, Muranaka Y, Ohta I, Notsu K, Manabe M, Kotani K, et al. Relationship between triglyceride concentrations and LDL size evaluated by malondialdehyde-modified LDL. *Clin Chem*. 2001 May;47(5):893-900.
120. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3(2):213-9.

121. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79(1):8-15.
122. WebMD LLC [homepage on the internet]. Supplement Smarts for Cholesterol and Triglycerides. WebMD Medical Reference Reviewed by Carmen Patrick Mohan on May 22, 2017. Available on <https://www.webmd.com/cholesterol-management/supplements#1>
123. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA*. 1995;273(3):199-208.
124. Bush TL, Miller VT. Effects of pharmacologic agent used during menopause: impact on lipids and lipoproteins. In: Mishell DR, ed. *Menopause: physiology and pharmacology*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1987. p. 187-208.
125. Karjalinen A, Heikkinen J, Savolainen MJ, Backstrom AC, Kesaniemi YA. Mechanisms regulating LDL metabolism in subjects on peroral and transdermal estrogen replacement therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1101-6.
126. Ory SJ, Field CS, Herrmann RR, Zinsmeister AR, Riggs BL. Effects of long term transdermal administration of estradiol on serum lipids. *Mayo Clin Proc*. 1998;73:735-38.
127. Abbey M, Own A, Suzakawa M, Roach P, Nestel PJ. Effects of menopause and hormone replacement therapy on plasma lipids, lipoproteins and LDL-receptor activity. *Maturitas* 1999;33:259-69.
128. Herenegildo C, Garcia-Martinez MC, Tarin JJ, Lacer A, Cano A. The effect of oral hormone replacement therapy on lipoprotein profile, resistance of LDL to oxidation and LDL particle size. *Maturitas* 2001;38:287-95

129. Miller VT, Muesing RA, LaRosa JC, Stoy DB, Phillips EA, Stillman RJ. Effects of conjugated equine estrogen with and without three different progestogens on lipoproteins, high-density lipoprotein subfractions, and apolipoprotein A-1. *Obstet Gynecol* 1991;77(2):235-40.
130. Paganini-Hill A, Dworsky R, Krauss RM. Hormone replacement therapy, hormone levels, and lipoprotein cholesterol concentrations in elderly women. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:897-902.
131. Tikkanen MJ, Nikkilä EA, Kuusi T, Sipinen SU. High density lipoprotein-2 and hepatic lipase: reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54(6):1113-7.
132. Landschulz KT1, Pathak RK, Rigotti A, Krieger M, Hobbs HH. Regulation of scavenger receptor, class B, type I, a high density lipoprotein receptor, in liver and steroidogenic tissues of the rat. *J Clin Invest.* 1996;98(4):984-95.
133. Laws A, Reaven GM. Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentrations. *J Intern Med.* 1992;231:25-30.
134. Lufkin EG1, Ory SJ. Postmenopausal estrogen therapy, 1995. *Trends Endocrinol Metab.* 1995;6(2):50-4.
135. Barret-Connor E, Bush TL: Estrogen and Coronary Heart Disease in Women. *JAMA* 1991 265:1861-7
136. Stanczyk FZ, Rosen GF, Ditkoff EC, Vijod AG, Bernstein L, Lobo RA. Influence of estrogen on prostacyclin and thromboxane balance in postmenopausal women. *Menopause.* 1995;2:137-43

137. Stevenson JC, Oladipo A, Manassiev N, Whitehead MI, Guilford S, Proudler AJ. Randomized trial of effect of transdermal continuous combined hormone replacement therapy on cardiovascular risk markers. *Br J Haematol.* 2004;124:802–8
138. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2012;19(3):257–71.
139. Tikkanen MJ, Kuusi T, Vartiainen E, Nikkilä EA. Treatment of post-menopausal hypercholesterolaemia with estradiol. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1979;88:83-8.
140. Thuren T. Hepatic lipase and HDL metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2000;11(3):277-83.
141. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Randle D, Lu JK, Eggena P, et al. Biological Effects of Transdermal Estradiol. *N Engl J Med.* 1986;314(25):1615-20.
142. Crook D, Cust MP, Gangar KF, Worthington M, Hillard TC, Stevenson JC, et al. Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin replacement therapy: effects on serum lipids and lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(3):950-5.
143. Simon JA. What's new in hormone replacement therapy: focus on transdermal estradiol and micronized progesterone. *Climacteric.* 2012;15 Suppl 1:3-10.
144. Goodman MP. Are all estrogens created equal? A review of oral vs. transdermal therapy. *J Womens Health (Larchmt).* 2012;21(2):161-9.
145. Arlt W. Androgen therapy in women. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(1):1-11.
146. Laliberté F, Dea K, Duh MS, Kahler KH, Rolli M, Lefebvre P. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause.* 2011;18(10):1052-9.

147. Minkin MJ. Considerations in the choice of oral vs. transdermal hormone therapy: a review. *J Reprod Med.* 2004;49(4):311-20.
148. Darney PD. The androgenicity of progestins. *Am J Med.* 1995;98(1A):104S-110S.
149. Tchernof A, Calles-Escandon J, Sites CK, Poehlman ET. Menopause, central body fatness, and insulin resistance: effects of hormone-replacement therapy. *Coron Artery Dis.* 1998;9(8):503-11.
150. Hernán MA, Alonso A, Logan R, Grodstein F, Michels KB, Willett WC, et al. Observational studies analyzed like randomized experiments: an application to postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease. *Epidemiology.* 2008;19(6):766-79.
151. Paoletti AM, Cagnacci A, Di Carlo C, Orrù MM, Neri M, D'Alterio MN, et al. Clinical effect of hormonal replacement therapy with estradiol associated with noretisterone or drospirenone. A prospective randomized placebo controlled study. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(5):384-7.
152. Sood R, Faubion SS, Kuhle CL, Thielen JM, Shuster LT. Prescribing menopausal hormone therapy: an evidence-based approach. *Int J Womens Health.* 2014;6:47-57.
153. The North American Menopause Society. KEEPS Results Give New Insight Into Hormone Therapy. 2012. Available from: <http://www.menopause.org/annual-meetings/2012-meeting/keeps-report>. Accessed October 5, 2013.
154. Sarrell P. Progestogens and blood flow. *Int Proc J.* 1989;1:266–71

155. Ylikorkala O, Orpana A, Puolakka J, Pyörälä T, Viinikka L. Postmenopausal hormonal replacement decreases plasma levels of endothelin-1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(11):3384-7.
156. Proudler AJ, Ahmed AI, Crook D, Fogelman I, Rymer JM, Stevenson JC. Hormone replacement therapy and serum angiotensin-converting-enzyme activity in postmenopausal women. *Lancet.* 1995;346(8967):89-90.
157. Tadmor OP, Kleinman Y, Goldstein R, Diamant YZ. The effect of desogestrel for hormone replacement therapy on the blood lipid profiles of postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet.* 1992;39(2):105-10.
158. Lenth RV. Some practical guidelines for effective sample size determination. *Am Stat.* 2001;55(3):187-93.
159. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.
160. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999;22(9):1462-70.
161. Abdul-Ghani MA, Matsuda M, Balas B, DeFronzo RA. Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care.* 2007;30(1):89-94
162. DeFronzo RA, Matsuda M. Reduced time points to calculate the composite index [letter] *Diabetes Care.* 2010;33(7):e93

163. Zyriax BC, Schoeffauer M, Klipstein-Grobusch K, Boeing H, Windler E. Differential Association of Anthropometric Parameters with Coronary Risk in Women – Data of the CORA Study. *Obes Facts*. 2011;4:358-364
164. Pasquali R, Casimirri F, Labate AM, Tortelli O, Pascal G, Anconetani B, et al. Body weight, fat distribution and the menopausal status in women. The VMH Collaborative Group. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994;18(9):614-21.
165. den Tonkelaar I, Seidell JC, van Noord PA, Baanders-van Halewijn EA, Ouwehand IJ. Fat distribution in relation to age, degree of obesity, smoking habits, parity and estrogen use: a cross-sectional study in 11,825 Dutch women participating in the DOM-project. *Int J Obes*. 1990;14(9):753-61.
166. Rich-Edwards JW, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. The primary prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1995;332:1758–66.
167. 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. *Fertil Steril*. 1995;64(5):963–8.
168. 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, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2701-7.
169. Cagnacci A, Soldani R, Carriero PL, Paoletti AM, Fioretti P, Melis GB. Effects of low doses of transdermal 17 beta-estradiol on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74(6):1396-400.
170. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Long-term postmenopausal hormone use, obesity, and fat distribution in older women. *JAMA*. 1996;275(1):46-9.

171. 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 noregestrol acetate and estradiol. *Fertil Steril*. 1995;64(5):957-62.
172. Franco M, Cooper RS, Bilal U, Fuster V. Challenges and opportunities for cardiovascular disease prevention. *Am J Med*. 2011;124:95-102.
173. Broeckel U, Hengstenberg C, Mayer B, Holmer S, Martin LJ, Comuzzie AG, et al. A comprehensive linkage analysis for myocardial infarction and its related risk factors. *Nat Genet*. 2002;30:210-4.
174. Lim S, Park YM, Sakuma I, Koh KK. How to control residual cardiovascular risk despite statin treatment: focusing on HDL-cholesterol. *Int J Cardiol*. 2013;166:8-14.
175. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics -2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:948-54.
176. Ginter E, Simko V. Women live longer than men. *Bratisl Lek Listy*. 2013;114:45-9.
177. Joakimsen O, Bonna KH, Stensland-Bugge E, Jacobsen BK. Population-based study of age at menopause and ultrasound assessed carotid atherosclerosis: The Tromso Study. *J Clin Epidemiol*. 2000;53:525-30.
178. Konnov MV, Dobordginidze LM, Deev AD, Gratsiansky NA. Own and Parental Predictors of Low Blood Level of High Density Lipoprotein Cholesterol in Offspring of Persons With Early Coronary Heart Disease *Kardiologia*. 2016;56:12-8.

179. Xu X, Li Y, Huang Y, Ye H, Han L, Ji H, et al. Impact of gender and age on the association of the BUD13-ZNF259 rs964184 polymorphism with coronary heart disease. *Anatol J Cardiol.* 2018;19(1):42-9.
180. Couse JF, Korach KS. Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? *Endocr Rev.* 1999; 20:358–417.
181. Gill S, Sharpless JL, Rado K, Hall JE. Evidence that GnRH decreases with gonadal steroid feedback but increases with age in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2290–6.
182. Welt CK, Pagan YL, Smith PC, Rado KB, Hall JE. Control of follicle-stimulating hormone by estradiol and the inhibins: critical role of estradiol at the hypothalamus during the luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:1766–71.
183. Marshall JC, Case GD, Valk TW, Corley KP, Sauder SE, Kelch RP. Selective inhibition of follicle-stimulating hormone secretion by estradiol. Mechanism for modulation of gonadotropin responses to low dose pulses of gonadotropin-releasing hormone. *J Clin Invest.* 1983;71:248–57.
184. 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.
185. Scanlon M, Toft A. Regulation of thyrotropin secretion In: Braverman L, Utiger R, eds. *Werner & Ingbar's The Thyroid: A fundamental and clinical text.* 8th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000. p. 234-53.
186. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population

(1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489-99.

187. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4575-82.

188. Morselli E, Santos RS, Criollo A, Nelson MD, Palmer BF, Clegg DJ. The effects of oestrogens and their receptors on cardiometabolic health. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017;13:352–64.

189. Hammond GL. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. *J Endocrinol.* 2016;230(1):R13-R25.

190. Burphen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50(1):113-6.

191. Kim C, Halter JB. Endogenous sex hormones, metabolic syndrome, and diabetes in men and women. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16(4):467.

192. Selva DM, Hogeveen KN, Innis SM, Hammond GL. Monosaccharide-induced lipogenesis regulates the human hepatic sex hormone-binding globulin gene. *J Clin Invest.* 2007;117(12):3979-87.

193. Kavanagh K, Espeland MA, Sutton-Tyrrell K, Barinas-Mitchell E, El Khoudary SR, Wildman RP. Liver fat and SHBG affect insulin resistance in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(5):1031-8.

194. Peter A, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Staiger H, Machicao F, et al. Relationships of circulating sex hormone-binding globulin with metabolic traits in humans. *Diabetes*. 2010;59(12):3167-73.
195. Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2197-201.
196. Shroff R, Syrop CH, Davis W, Van Voorhis BJ, Dokras A. Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on the Rotterdam criteria. *Fertil Steril*. 2007;88(5):1389-95.
197. Golden SH, Dobs AS, Vaidya D, Szklo M, Gapstur S, Kopp P, et al. Endogenous sex hormones and glucose tolerance status in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1289-95.
198. Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1152-63.
199. Saez-Lopez C, Brianso-Llort L, Torres-Torronteras J, Simó R, Hammond GL, Selva DM. Resveratrol Increases Hepatic SHBG Expression through Human Constitutive Androstane Receptor: a new Contribution to the French Paradox. *Sci Rep*. 2017;7(1):12284.
200. Mathur RS, Landgrebe SC, Moody LO, Semmens JP, Williamson HO. The effect of estrogen treatment on plasma concentrations of steroid hormones, gonadotropins, prolactin and sex hormone-binding globulin in post-menopausal women. *Maturitas*. 1985;7(2):129-33.
201. Matsui S, Yasui T, Tani A, Kunimi K, Uemura H, Yamamoto S, et al. Associations of estrogen and testosterone with insulin resistance in pre- and postmenopausal women with and without hormone therapy. *Int J Endocrinol Metab*. 2013;11(2):65-70.

202. Lee CC, Bloem CJ, Kasa-Vubu JZ, Liang LJ. Effect of oral phytoestrogen on androgenicity and insulin sensitivity in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(4):315-9.
203. Dören M, Rübige A, Coelingh Bennink HJ, Holzgreve W. Differential effects on the androgen status of postmenopausal women treated with tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. *Fertil Steril.* 2001;75(3):554-9.
204. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(5):538-54.
205. Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, Fedder J, Mosekilde L, Bennett P, et al. The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism. *Diabetes Care.* 2006;29(7):1591-8.
206. Jones H, Sprung VS, Pugh CJ, Daousi C, Irwin A, Aziz N, et al. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism is characterized by an increased risk of hepatic steatosis compared to nonhyperandrogenic PCOS phenotypes and healthy controls, independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3709-16.
207. Szmuiłowicz ED. Reproductive endocrinology: menopausal vasomotor symptoms and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(12):701-2.
208. Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, Crandall CJ, Sternfeld B, Joffe H, et al. Vasomotor symptoms and insulin resistance in the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3487-94.

209. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J, et al; ELITE Research Group. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1221-31.
210. Pereira RI, Casey BA, Swibas TA, Erickson CB, Wolfe P, Van Pelt RE. Timing of Estradiol Treatment After Menopause May Determine Benefit or Harm to Insulin Action. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(12):4456-62.
211. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Ruukonen A, Tapanainen JS, Raudaskoski T. Effects of tibolone and cyclic hormone replacement therapy on glucose metabolism in non-diabetic obese postmenopausal women: a randomized study. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(5):705-14.
212. Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Endocrine Reviews*. 2017;38(3):173-88.
213. Brown MD, Korytkowski MT, Zmuda JM, McCole SD, Moore GE, Hagberg JM. Insulin sensitivity in postmenopausal women: independent and combined associations with hormone replacement, cardiovascular fitness, and body composition. *Diabetes Care*. 2000;23:1731-6.
214. Godsland IF, Gangar K, Walton C, Cust MP, Whitehead MI, Wynn V, et al. Insulin resistance, secretion, and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy. *Metabolism*, 1993;42(7):846-53.
215. Duncan AC, Lyall H, Roberts RN, Petrie JR, Perera MJ, Monaghan S, et al. The effect of estradiol and a combined estradiol/progestagen preparation on insulin sensitivity in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:2402-7.

216. Cucinelli F, Paparella P, Soranna L, Barini A, Cinque B, Mancuso S, et al. Differential effect of transdermal estrogen plus progestagen replacement therapy on insulin metabolism in postmenopausal women: relation to their insulinemic secretion. *Eur J Endocrinol.* 1999;140:215–23.
217. O’Sullivan AJ, Ho KKY. A comparison of the effects of oral and transdermal estrogen replacement on insulin sensitivity in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1783–8.
218. Raudaskoski T, Tomás C, Laatikainen T. Insulin sensitivity during postmenopausal hormone replacement with transdermal estradiol and intrauterine levonorgestrel. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999;78(6):540-5.
219. Santoro N, Allshouse A, Neal-Perry G, Pal L, Lobo RA, Naftolin F, et al. Longitudinal changes in menopausal symptoms comparing women randomized to low-dose oral conjugated estrogens or transdermal estradiol plus micronized progesterone versus placebo: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Menopause.* 2017;24(3):238-46.
220. Schianca GP, Castello L, Rapetti R, Limoncini A, Bartoli E. Insulin sensitivity: gender-related differences in subjects with normal glucose tolerance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16(5):339-44.
221. Tamakoshi K, Yatsuya H, Wada K, Matsushita K, Otsuka R, Yang PO, et al. The transition to menopause reinforces adiponectin production and its contribution to improvement of insulinresistant state. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(1):65-71.
222. Notelovitz M, Johnston M, Smith S, Kitchens C. Metabolic and hormonal effects of 25-mg and 50-mg 17 beta-estradiol implants in surgically menopausal women. *Obstet Gynecol.* 1987;70:749-54.

223. Li C, Samsioe G, Borgfeldt C, Bendahl PO, Wilawan K, Aberg A. Low-dose hormone therapy and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril*. 2003;79(3):550-5.
224. Osmanağaoğlu MA, Osmanağaoğlu S, Osmanağaoğlu T, Okumuş B, Bozkaya H. Effect of different preparations of hormone therapy on lipid and glucose metabolism, coagulation factors, and bone mineral density in overweight and obese postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2005;84(2):384-93.
225. Lindheim SR, Presser SC, Ditkoff EC, Vijod MA, Stanczyk FZ, Lobo RA. A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuated effect of added progestin. *Fertil Steril*. 1993;60(4):664-7.
226. Kimmerle R, Heinemann L, Heise T, Bender R, Weyer C, Hirschberger S, et al. Influence of continuous combined estradiol-norethisterone acetate preparations on insulin sensitivity in postmenopausal nondiabetic women. *Menopause*. 1999;6:36-42.
227. Mattiasson I, Rendell M, Tornquist C, Jeppsson S, Hulthen UL. Effects of estrogen replacement therapy on abdominal fat compartments as related to glucose and lipid metabolism in early postmenopausal women. *Horm Metab Res*. 2002;34:583-8
228. Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Willett WC, Nathan DM, Arky RA, et al. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Epidemiol*. 1992;2(5):665-73.
229. Saxman KA, Barrett-Connor EI, Morton DJ. Thiazide-associated metabolic abnormalities and estrogen replacement therapy: an epidemiological analysis of postmenopausal women in Rancho Bernardo, California. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78:1059-63.
230. Cefalu WT. The use of hormone replacement therapy in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Womens Health Gend Based Med*. 2001;10(3):241-55.

231. Samaras K, Hayward CS, Sullivan D, Kelly RP, Campbell LV. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on central abdominal fat, glycemic control, lipid metabolism, and vascular factors in type 2 diabetes: a prospective study. *Diabetes Care*. 1999;22:1401–1407.
232. Borissova AM, Tankova T, Kamenova P, Dakovska L, Kovacheva R, Kirilov G, et al. Effect of hormone replacement therapy on insulin secretion and insulin sensitivity in postmenopausal diabetic women. *Gynecol Endocrinol*. 2002;16(1):67-74.
233. Andersson B, Mattsson LA, Hahn L, Mårin P, Lapidus L, Holm G, et al. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(2):638-43.
234. Jouyandeh Z, Nayebzadeh F, Qorbani M, Asadi M. Metabolic syndrome and menopause. *J Diabetes Metab Disord*. 2013;12(1):1.
235. Gravena AA, Brischiliari SC, Lopes TC, Agnolo CM, Carvalho MD, Peloso SM. Excess weight and abdominal obesity in postmenopausal Brazilian women: a population-based study. *BMC women's health*. 2013;13:46.
236. 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.
237. 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.
238. Dopsaj V, Šumarac Z. Changes in biochemical parameters in menopause. *Arh Farm*. 2005;55(2):76-90. (Serbian)

239. 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.
240. Carr M. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;6:2404-11.
241. Coelingh Bennink HJ. Are all estrogens the same? *Maturitas.* 2004;47(4):269-75.
242. Comitato R, Saba A, Turrini A, Arganini C, Virgili F. Sex hormones and macronutrient metabolism. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015;55: 227–41.
243. McCarthy J. Gene by sex interaction in the etiology of coronary heart disease and the preceding metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;17:153-61.
244. 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.
245. Howard N. Hodis. Postmenopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Disease in Perspective. *Clin Obstet Gynecol.* 2008; 51(3):564–80.
246. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
247. Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of the Menopause on Serum Lipids and Lipoproteins. *Maturitas.* 1990;12:321-5.

248. Bakour SH, Williamson J. Latest evidence on using hormone replacement therapy in the menopause. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2015;17:20–8.
249. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-53.
250. Feingold K, Brinton EA, Grunfeld C. The Effect of Endocrine Disorders on Lipids and Lipoproteins. [Updated 2017 Feb 24]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409608/>
251. Omodei U, Boccuti AM, Ruggeri C, Fallo, L. New Hormone Replacement Therapy Regimen Using Estradiol Valerat and Ciproteron Acetat: Impact on Lipid Metabolism. *Menopause*. 1995;2(4):270-4.
252. Mattson M. Transdermally Administered Estradiol Combined with Oral MPA: the Effects on Lipoprotein Metabolism in Postmenopausal Women. *Br J Obs Gyn* 1993;100:450-3.
253. Anagnostis P, Karras S, Lambrinouadaki I, Stevenson JC, Goulis DG. Lipoprotein(a) in postmenopausal women: assessment of cardiovascular risk and therapeutic options. *Int J Clin Pract*. 2016;70(12):967-77.
254. Soma MR, Meschia M, Bruschi F, Morrisett JD, Paoletti R, Fumagalli R, et al. Hormonal agents used in lowering lipoprotein(a). *Chem Phys Lipids*. 1994;67-68:345-50.
255. Bukowska H, Stanosz S, Zochowska E, Millo B, Sieja K, Chelstowski K, et al. Does the type of hormone replacement therapy affect lipoprotein(a), homocysteine, and C-reactive protein levels in postmenopausal women? *Metabolism*. 2005;54(1):72-8.

256. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril*. 2001;75(5):898-915.
257. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnikar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 1991;325(17):1196-204
258. Fait T, Vrablík M, Zizka Z, Trnková B, Masata J, Zivný J. Effect of early onset of transdermal and oral estrogen therapy on the lipid profile: a prospective study with cross-over design. *Ceska Gynekol*. 2006;71(3):226-30
259. Lamon-Fava S, Postfai B, Diffenderfer M, DeLuca C, O'Connor J Jr, Welty FK, et al. Role of the estrogen and progestin in hormonal replacement therapy on apolipoprotein A-I kinetics in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(2):385-91
260. Camilli A, Di Benedetto L, Camilli FM, Ermini M. The effects of hormone replacement therapy (HRT) on lipid metabolism in the menopause. *Minerva Ginecol*. 1997;49(5):199-202.
261. Nanda S, Gupta N, Mehta HC, Sangwan K. Effect of oestrogen replacement therapy on serum lipid profile. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2003;43(3):213-6.
262. Yifan Jiang and Weijie Tian. The effects of progesterones on blood lipids in hormone replacement therapy. *Lipids Health Dis*. 2017;16:219.
263. Duncan GW, Kirton KT. Depo-Provera (medroxyprogesterone acetate) for contraception. A current perspective of scientific, clinical and social issues. edited by David Zambrano. *Proceedings of an international symposium; 1992 Nov 19-20; Oxford, England: Oxford Clinical Communications; 1993. p. 7-25.*

264. Hirvonen E, Malkonen M,, Maminen V: Effects of Different Progestin on Lipoprotein During Postmenopausal Replacement Therapy. *N Engl J Med.* 1981; 304:500-3.
265. 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.
266. Meschia M, Bruschi F, Soma M, Amicarelli F, Paoletti R, Crosignani P. Effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on lipoprotein(A) and lipids: a randomized controlled trial. *Menopause.* 1998;5(3):157-62.
267. Beck KL, Anderson MC, Kirk JK. Transdermal estrogens in the changing landscape of hormone replacement therapy. *Postgrad Med.* 2017;129(6):632-6.
268. Čitlučanin G, Ivočić M, Tančić-Gajić M, Canović F, Stojanović M, Marina Lj, Arizanović Z, Đogo A, Vujović S. The Effect Of Estroprogestagen Therapy On Lipid Status In Menopause Depending On The Drug Administration Route. *VSP, 2018 OnLine - First April (00): 80-80 Available on*
<http://doiserbia.nb.rs/issue.aspx?issueid=3045>; doi.org/10.2298/VSP170318080
(in press)

SKRAĆENICE

FSH - folikulostimulišući hormon

LH - luteinizujući hormon

ATP - adenzotrifosfat

cAMP - ciklični adenzinmonofosfat

SHBG - vezujući globulin ponih hormona (Sex hormone-binding globulin)

IGF 1 - insulinu sličan faktor rasta 1 (insulin-like growth factor 1)

DHEA - dehidroepiandrosteron

DHEAS - dehidroepiandrosteron sulfat

AUC - površina ispod krive (Area Under the Curve)

E1 - estron

E2 - estradiol

ER - estrogenski receptori

KVB - kardiovaskularne bolesti

LDL - lipoprotein vrlo niske gustine (Very Low Density Lipoproteins)

HTM - Hormonska terapija u menopauzi

PR - progesteron-receptor

DM2 - dijabetes melitus tip 2

MPA - medroxyprogesterone acetate

HOL - ukpni holesterol

IDL - lipoproteini intermedijarne gustine (Intermediate Density Lipoproteins)

LDL - lipoproteini male gustine (Low Density Lipoproteins)

HDL - lipoproteini velike gustine (High Density Lipoproteins)

Lp(a) - lipoprotein (a)

HLP - hiperlipoproteinemije

Apo - apolipoproteini

HTGL - hepatična trigliceridna lipaza

MP - mikronizovani progesteron

TG - trigliceridi

TxA2 - tromboksan A2

PGI₂ - prostaciklin /prostaglandin I₂
RAAS - renin-angiotenzin-aldosteron sistem
NETA - noretisteron acetat
DRSP - drospirenon
CEE - konjugovani ekvini estrogen
ITM - indeks telesne mase
TM - telesna masa
OS - obim struka
OK - obim kukova
WHR - struk/kuk odnos (waist/hip ratio)
OGTT - Oral Glucose Tolerance Test
HOMA - Homeostasis Model Assessment
P - progesteron
T - testosteron
PRL - prolaktin
TSH - tireostimulišući hormon
HCG - horionski gonadotropin
CNS - centralni nervni sistem
KVS - kardiovaskularni sistem
GDR - stopa uklanjanja glukoze (glucose disposal rate)
MCR - stopa metaboličkog čišćenja (metabolic clearance rate)
PPAR γ - Peroxisome Proliferator Activated Receptor- γ
GLUT-4 - Glucose transporter type 4
LRP - lipoprotein receptor-related protein
KB - koronarna bolest
HL - hepatična lipaza
LPL - lipoproteinska lipaza
KSB - koronarna srčana bolest
PIF - prolaktin inhibišući factor (prolactin inhibitory factor)
TRH - tireotropin oslobađajući hormon (thyrotropin releasing hormone)
CBG - kortikosteroid vezujući globulin (corticosteroid binding globulin)

BIOGRAFIJA AUTORA

Goran Čitlučanin, rođen je 15.08.1963. godine u Raškoj, gde je završio osnovnu i srednju školu. Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu diplomirao je 1990. godine. Kao lekar opšte medicine je radio u Domu zdravlja u Raškoj od 1991. do 1996. godine kada prelazi u Dom zdravlja Voždovac, gde i sada radi.

Specijalizaciju iz opšte medicine završio je 1999. godine a primarijat iz iste oblasti stekao 2006. godine.

Autor i koautor je više od 30 naučnih i stručnih radova objavljenih u časopisima, zbornicima radova ili prezentiranih na inostranim i domaćim kongresima. Autor je i koautor više poglavlja u knjigama i monografijama.

Član je Katedre opšte medicine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu i mentor specijalizantima za specijalizaciju iz opšte medicine.

Član je Naučnog odbora Sekcije opšte medicine Srpskog lekarskog društva (SLD). Zbog dugogodišnjeg uspešnog rada i postignutih rezultata u SLD dobitnik je brojnih zahvalnica i diploma a dobitnik je i plakete od strane Sekcije opšte medicine SLD 2009. godine.

U organizaciji Sekcije opšte medicine SLD a pod pokroviteljstvom Republičke stručne komisije Ministarstva zdravlja Republike Srbije, Komore zdravstvenih ustanova Republike Srbije i Republičkog zavoda za zdravstveno osiguranje tokom 2009., 2010. i 2011. godine bio je jedan od rukovodioca radionica u okviru Seminara kontinuirane medicinske edukacije u oblasti dijabetesa za lekare opšte medicine u Srbiji.

Od strane uredništva časopisa "Opšta medicina" i "Srpski arhiv" više puta angažovan za recenziju radova.

Magistarsku tezu iz endokrinologije "Ispitivanje osetljivosti na so kod obolelih od hipertenzije sa ili bez pridruženih lipidskih poremećaja" odbranio maja 2010. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Dobitnik je Godišnje nagrade "Dr Dane Žigić" za 2011. godinu, osnovanu s ciljem da podstiče, razvija i afirmiše naučni, stručni i praktični rad u oblasti opšte medicine u Srbiji.

Od 2013. godine postaje član EURACT-a (Evropska akademija nastavnika u opštoj medicini).

Od strane Katedre opšte medicine Medicinskog fakulteta u Beogradu angažovan je za predavanja i radionice iz Opšte medicine u okviru Kliničkog staža studenata XII semestra.

Veće naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu je svojom odlukom od 12.07.2016. dalo saglasnost za izradu doktorske disertacije pod nazivom “Uticaj terapije estroprogestagenima u menopauzi na insulinsku senzitivnost i metabolizam lipida”, čiji je mentor prof. dr Svetlana Vujović.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Goran Čitučanin

Potpisani-a _____

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

**Uticaj terapije estroprogestagenima u menopauzi na insulinsku senzitivnost i
metabolizam lipida**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, _29.06.2018.godine_____



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Goran Čitlučanin

Ime i prezime autora _____

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada _____ Uticaj terapije estroprogestagenima u menopauzi na
insulinsku senzitivnost i metabolizam lipida

Mentor ___Prof. Dr Svetlana Vujović

Potpisani _____ Goran Čitlučanin _____

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predložio za objavljivanje na portalu Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, _29.06.2018. godine _____



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetu biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Uticaj terapije estroprogestagenima u menopauzi na insulinsku senzitivnost i metabolizam lipida

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerađe
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerađe
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, __29.06.2018, godine_____

