

Neuroendokrynnne uwarunkowania objawów zespołu klimakterycznego na podstawie oceny stężenia serotoniny i neuropeptydu Y w surowicy

Neuroendocrine background of climacteric syndrome on the basis of serum serotonin and neuropeptide Y level assessment in postmenopausal women

Radosław Słopień, Błażej Męczekalski, Alina Warenik-Szymankiewicz

Przedmiotem pracy była ocena stężenia serotoniny i neuropeptydu Y (NPY) w surowicy krwi u kobiet po menopauzie oraz analiza zależności pomiędzy występowaniem objawów zespołu klimakterycznego a stężeniem serotoniny i NPY w surowicy. Badaniem objęto 41 kobiet po menopauzie, które zgłosiły się do Kliniki Endokrynologii Ginekologicznej Akademii Medycznej w Poznaniu, z powodu objawów zespołu klimakterycznego. Stopień nasilenia objawów zespołu klimakterycznego oceniano przy użyciu indeksu Kuppermana a stężenia 17β -estradiolu, FSH, serotoniny i NPY w surowicy przy użyciu metody radioimmunologicznej. W grupie badanej przeprowadzono analizę zależności pomiędzy występowaniem objawów zespołu klimakterycznego a stężeniem serotoniny i NPY w surowicy.

Słowa kluczowe: serotonina, neuropeptyd Y, menopauza, zespół klimakteryczny.

(Przegląd Menopauzalny 2003; 4:15–21)

Etiologia uderzeń gorąca, podobnie jak innych objawów naczynioruchowych zespołu klimakterycznego, nie została jak dotychczas w pełni wyjaśniona. Sugeruje się powiązanie ich występowania z pulsacyjnym uwalnianiem hormonów przysadkowych. Tataryn i wsp. stwierdzili, że w 85% przypadków uderzenia gorąca pokrywają się w czasie z występowaniem pulsów LH, nie stwierdzono natomiast związku z pulsami FSH [1]. Przeciwno tej teorii świadczą wyniki badań Meldruma i wsp., którzy obserwowali występowanie uderzeń gorąca u kobiet po hipofizektomii, jak również w niewydolności przysadkowej [2] oraz Caspera

i Yena, którzy stwierdzili występowanie uderzeń gorąca u kobiet po menopauzie leczonych analogami GnRH [3]. Inna teoria wiąże występowanie uderzeń gorąca z obniżeniem poziomu estrogenów [4, 5]. Za tą teorią przemawia występowanie uderzeń gorąca w okresie okołomenopauzalnym i częstsze występowanie uderzeń gorąca u kobiet z mniejszą masą ciała. Przeciwno przemawia fakt, że uderzenia gorąca nie występują u wszystkich pacjentek z hipoestrogenizmem. Sugerowano związek między występowaniem uderzeń gorąca i innych naczynioruchowych objawów zespołu klimakterycznego a wzrostem stężenia korty-

Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Akademii Medycznej w Poznaniu,
kierownik: prof. dr hab. med. Alina Warenik-Szymankiewicz



zolu i androstendionu w surowicy. Precyzyjne badania wykazały jednak, że wzrost stężenia tych hormonów występuje po wystąpieniu uderzeń gorąca: kortyzolu i androstendionu po 20 min, a DHEA po 15 min i ma raczej charakter odpowiedzi na stres czy dyskomfort związany z występowaniem tych dolegliwości [2]. Molnar wykazał możliwość indukowania uderzeń gorąca przez duże dawki TSH [6], a uważa się, że pewną rolę w ich etiologii może odgrywać też podwyższony poziom kortykoliberyny. Stwierdzono, że β -endorfina zwiększa częstość występowania objawów naczynioruchowych, a podanie naloksonu zmniejsza ich nasilenie. Uważa się, że β -endorfina nasila hydroksylację estrogenów do katecholesterogenów, które konkurują o miejsca receptorowe w podwzgórzu [4]. Uważa się, że za występowanie objawów wypadowych są odpowiedzialne zmiany w poziomie neuroprzekaźników, takich jak adrenalina, dopamina, serotonina, opioidy i prostaglandyny, działających lokalnie na poziomie różnych ośrodków mózgu. Podczas gdy w okresie reprodukcyjnym interakcje między neurotransmiterami, neuropeptydami i hormonami produkowanymi w gonadach modulują czynność jajnika przez wpływ na wydzielanie GnRH, w okresie okołomenopauzalnym spadek poziomu hormonów płciowych jest odpowiedzialny za zmiany w układach neuroprzekaźnikowych, które powodują występowanie objawów zespołu klimakterycznego. Uderzenia gorąca, pocenie się, otyłość i nadciśnienie są następstwem zmian neuroendokrynnych na poziomie podwzgórza, a zmiany nastroju, niepokój, depresja, bezsenność, bóle głowy, zaburzenia czynności poznawczych – zmian na poziomie układu limbicznego [7]. Badania ostatnich lat wykazały, że występowanie objawów naczynioruchowych nie powinno być traktowane jedynie w kategoriach obniżonego komfortu życia. Wykazano, że występowanie uderzeń gorąca powoduje obumieranie dendrytów komórek nerwowych, co upośledza ich funkcje. Z tym związana wysumowano hipotezę, że występowanie uderzeń gorąca zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia choroby Alzheimera [8].

Serotonina (5-hydroksytryptamina) jest jednym z najważniejszych neurotransmiterów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Układ serotonergiczny wywiera wpływ hamujący na szereg układów neuroprzekaźnikowych w obrębie mózgu, co powoduje podwyższenie nastroju, hamowanie zachowania agresywnego i impulsywnego. Układ serotonergiczny jest silnie związany z czynnością kory mózgowej, a serotonina reguluje wiele podstawowych procesów życiowych, takich jak sen, percepcja bólu, procesy termoregulacji, ciśnienie krwi, głód i sytość, zachowania seksualne i wydzielanie hormonów.

Serotonina pobudza wydzielanie gonadoliberyny (GnRH), a prawdopodobnie także syntezę i wydzielanie gonadotropin [9]. Wywiera także wpływ na wy-

dzielanie innych hormonów podwzgórzowych. Serotonina zwiększa wydzielanie prolaktyny. Farmakologiczne blokowanie układu serotonergicznego powoduje zanik popołudniowego wzrostu wydzielania prolaktyny. Serotonina zwiększa wydzielanie prolaktyny poprzez wzrost wydzielania tyreoliberyny (TRH). W tym procesie biorą udział neurony układu serotonergicznego w obrębie jąder szwu i podwzgórza [10]. Serotonina reguluje również wydzielanie hormonu wzrostu przez stymulację uwalniania somatoliberyny w obrębie podwzgórza [11]. Serotonina zwiększa też wydzielanie kortykoliberyny, a pośrednio ACTH i kortyzolu [12].

Występowanie obniżenia nastroju i innych objawów psychicznych jest wynikiem wpływu niedoboru hormonów płciowych na układ serotonergiczny, a w szczególności na aktywność enzymów odpowiedzialnych za rozkład serotoniny: monoaminooksydazy (MAO) i metylotransferazy katecholowej (COMT). Aktywność tych enzymów w mózgu szczura zmniejsza się pod wpływem estradiolu, a zwiększa się pod wpływem progesteronu. U regularnie miesiączkujących kobiet aktywność MAO w płytkach krwi, która odzwierciedla aktywność MAO w mózgu, zmienia się cyklicznie. Najniższa aktywność przypada na owulację, a najwyższa występuje 5–11 dni później. W czasie stosowania sekwencyjnej HTZ występują cykliczne zmiany nastroju, z jego pogorszeniem się pod koniec cyklu leczenia, w odróżnieniu stosowania tylko estrogenów bez wstawki gestagennej. Niekorzystne zmiany w nastroju pojawiają się wkrótce po rozpoczęciu podawania gestagenu i ustępują po 2–3 dniach od ukończenia jego podawania, a ich nasilenie wykazuje korelację z wielkością dawki gestagenu. Wpływ na układ serotonergiczny wywierają również androgeny. Wykazano obecność receptorów dla testosteronu w obrębie układu limbicznego w bezpośrednim sąsiedztwie zakończeń układu serotonergicznego. Poprzez te receptory androgeny wywierają wpływ na popęd płciowy i emocje. Uważa się bowiem, że prawidłowy poziom *libido* jest warunkowany przez równowagę hormonalną między poziomem estrogenów i androgenów. U kobiet stosujących doustną antykoncepcję stwierdzono obniżenie poziomu *libido* w środku cyklu, w związku ze zmniejszeniem wydzielania testosteronu w następstwie braku owulacji. U kobiet po menopauzie zainteresowanie seksem i częstość podejmowania współżycia wykazuje korelację ze stężeniem testosteronu, a nie estradiolu czy estronu.

Neuropeptyd Y (NPY) jest jednym z głównych neuropeptydów w obrębie mózgu, gdzie bierze udział w regulacji wielu procesów życiowych. Jest produkowany głównie w obrębie jądra łukowatego podwzgórza, ale także w innych obszarach mózgu, m.in. w obrębie pnia mózgu [13]. NPY bierze udział w wielu procesach regulacyjnych, zachodzących na poziomie ośrodkowego układu nerwowego, takich jak pobudza-



nie przyjmowania pożywienia, regulacja syntezy i działania hormonów płciowych, działanie anksjolityczne, procesy pamięci, regulacja ciśnienia krwi i temperatury ciała [14]. W zakresie regulacji wydzielania hormonów płciowych NPY wywiera wpływ na wydzielanie gonadoliberyny (GnRH) na poziomie podwzgórza, zwiększając równocześnie indukowane przez GnRH wydzielanie hormonu luteotropowego (LH) na poziomie przysadki [15]. Efekt działania NPY na poziomie podwzgórza i przysadki zależy od poziomu hormonów płciowych. U szczurów po kastracji podanie NPY zmniejsza wydzielanie LH [16], podczas gdy podanie NPY tym samym szczurom po uprzednim podaniu steroidów płciowych zwiększa wydzielanie LH, zarówno poprzez stymulację uwalniania GnRH, jak również poprzez zwiększanie stymulującego wydzielanie przysadkowe działania GnRH [17].

Wcześniejsze publikacje wykazały zależność pomiędzy czynnością jajników a stężeniem NPY w surowicy [18, 19]. Istnieją także doniesienia dotyczące możliwego związku pomiędzy występowaniem uderzeń gorąca u kobiet po menopauzie a zwiększonym stężeniem NPY w surowicy [20, 21]. Estrogeny zwiększają syntezę i uwalnianie NPY w obrębie jądra łukowego podwzgórza i wyniosłości przyśrodkowej poprzez wpływ na ekspresję genu dla NPY. U szczurów po kastracji poziom NPY ulega obniżeniu. Sugeruje się, że hormony płciowe wywierają wpływ na NPY za pośrednictwem β -endorfiny.

Celem tego badania była ocena stężenia serotoniny i NPY w surowicy krwi u kobiet po menopauzie oraz ocena zależności pomiędzy stężeniem serotoniny i NPY w surowicy a występowaniem objawów zespołu klimakterycznego.

Materiał i metody

Badaniem objęto kobiety po menopauzie, które zgłosiły się do Kliniki Endokrynologii Ginekologicznej Akademii Medycznej w Poznaniu z powodu objawów zespołu klimakterycznego.

Stężenie serotoniny w surowicy było oceniane u 39 kobiet; średnia wieku 52,7 lat (odchylenie standardowe, $SD \pm 6,4$ lat), najmłodsza miała 41 lat, a najstarsza 63 lata; czas jaki upłynął od ostatniej miesiączki wynosił w tej grupie średnio 5,7 lat ($SD \pm 3,9$ lat) i mieścił się w przedziale od 1 roku do 15 lat. Stężenie NPY w surowicy było oceniane u 41 kobiet; średnia wieku 54 lata ($SD \pm 3,5$ lat), najmłodsza miała 41 lat, a najstarsza 58 lat; czas jaki upłynął od ostatniej miesiączki wynosił w tej grupie średnio 7 lat ($SD \pm 4,1$ lat) i mieścił się w przedziale od 1 roku do 15 lat.

Wszystkie badane miały wskaźnik masy ciała w zakresie normy ($19\text{--}25\text{ kg/m}^2$). Kryteria kwalifikacji obejmowały niestosowanie żadnych leków, jak rów-

nież niewystępowanie chorób, które mogłyby mieć wpływ na wyniki badania. Warunkiem udziału w badaniu było również niestosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania.

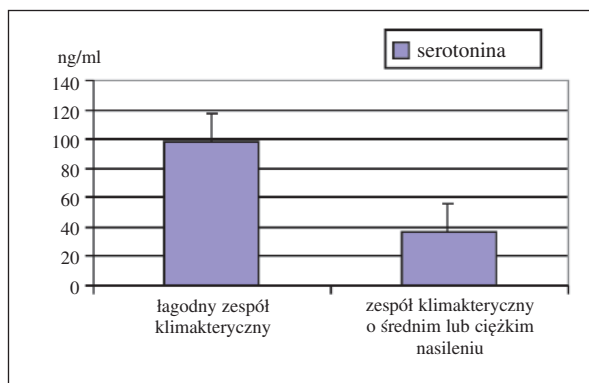
W grupie badanej stopień nasilenia objawów zespołu klimakterycznego był oceniany przy użyciu indeksu Kuppermana, a stężenia 17β -estradiolu, hormonu folikulotropowego (FSH), serotoniny i NPY w surowicy przy użyciu metody radioimmunologicznej. Analiza statystyczna uzyskanych wyników została przeprowadzona z wykorzystaniem testu t-Studenta. Wszystkie wyniki przedstawiono w postaci wartości średniej \pm odchylenie standardowe (SD). Wartość p niższa niż 0,05 została przyjęta za znaczącą statystycznie.

Wyniki

W odniesieniu do grupy kobiet, u których oceniano stężenie serotoniny w surowicy średnia wartość indeksu Kuppermana wynosiła 24,5 pkt ($SD \pm 8,8$ pkt): u 8 kobiet rozpoznano zespół klimakteryczny o łagodnym nasileniu (wartość indeksu Kuppermana ≤ 20 pkt), a u 31 innych zespół klimakteryczny o średnim lub ciężkim nasileniu. Najczęstszymi objawami zespołu klimakterycznego w grupie badanej były nerwowość (89,7%), zaburzenia snu (84,6%) i osłabienie (82,1%). Stężenie 17β -estradiolu w surowicy było niższe niż 0,014 ng/ml u 33 kobiet, a u pozostałych wynosiło średnio 0,03 ng/ml ($SD \pm 0,02$ ng/ml). Średnie stężenie FSH w surowicy w grupie badanej wynosiło 76,6 UI/l ($SD \pm 41,8$ IU/l). Średnie stężenie serotoniny w surowicy u kobiet z łagodnym zespołem klimakterycznym wynosiło 97,7 ng/ml ($SD \pm 16,6$ ng/ml), a u kobiet ze średnio nasilonym lub ciężkim zespołem klimakterycznym 36,2 ng/ml ($SD \pm 24,1$ ng/ml). Różnica ta była znamienista statystycznie (test Manna-Whitneya: $p < 0,05$) (ryc. 1.).

W odniesieniu do grupy kobiet, u których oceniano stężenie NPY w surowicy średnia wartość indeksu Kuppermana wynosiła 23,4 pkt ($SD \pm 10,4$ pkt): u 20 kobiet z grupy badanej rozpoznano zespół klimakteryczny o łagodnym nasileniu (wartość indeksu Kuppermana ≤ 20 pkt), a u 21 innych zespół klimakteryczny o średnim lub ciężkim nasileniu. Najczęstszymi objawami zespołu klimakterycznego były nerwowość (90,2%), obniżenie nastroju (90,2%) i osłabienie (85,4%). Stężenie 17β -estradiolu w surowicy było niższe niż 0,014 ng/ml u 30 kobiet, a u pozostałych wynosiło średnio 0,023 ng/ml ($SD \pm 0,03$ ng/ml). Średnie stężenie FSH w surowicy wynosiło 98,2 UI/l ($SD \pm 41,8$ IU/l). Średnie stężenie NPY w surowicy w grupie badanej wynosiło 18,4 ng/ml ($SD \pm 8,3$ ng/ml).





Ryc. 1. Stężenie serotoniny w surowicy u kobiet z łagodnym zespołem klimakterycznym oraz zespołem klimakterycznym o średnim lub ciężkim nasileniu ($p < 0,05$)

Średnie stężenie NPY w surowicy u kobiet z łagodnym zespołem klimakterycznym wynosiło 16,9 ng/ml ($SD \pm 4,1$ ng/ml), a w grupie ze średnio nasilonym lub ciężkim zespołem klimakterycznym wynosiło 19,9 ng/ml ($SD \pm 11,1$ ng/ml). Różnica pomiędzy tymi dwiema grupami nie była znacząca statystycznie (test t-Studenta: $p > 0,05$).

Częstość występowania objawów zespołu klimakterycznego w obu grupach badanych została przedstawiona w tab. I. Zależność pomiędzy występowaniem poszczególnych objawów zespołu klimakterycznego a stężeniem serotoniny i NPY w surowicy przedstawiono w tab. II i III. Różnica pomiędzy stężeniem serotoniny i NPY w surowicy pomiędzy kobietami, u których występował dany objaw zespołu klimakte-

Tab. I. Częstość występowania poszczególnych objawów zespołu klimakterycznego w grupie, w której oceniano stężenie serotoniny (grupa A) i w grupie w której oceniano stężenie NPY (grupa B)

| Objaw zespołu klimakterycznego | Grupa A: liczba kobiet (%) | Grupa B: liczba kobiet (%) |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| uderzenia gorąca | 29 (74,4%) | 32 (78%) |
| pocenie się | 23 (60%) | 22 (53,7%) |
| zaburzenia snu | 33 (84,6%) | 35 (85,4%) |
| nerwowość | 35 (89,7%) | 37 (90,2%) |
| obniżenie nastroju | 31 (79,5%) | 37 (90,2%) |
| zawroty głowy | 26 (66,7%) | 26 (63,4%) |
| osłabienie | 32 (82,1%) | 35 (85,4%) |
| bóle stawów | 29 (74,4%) | 33 (80,5%) |
| bóle głowy | 28 (72%) | 33 (80,5%) |
| kołatanie serca | 26 (66,7%) | 28 (68,3%) |
| parestezje | 17 (43,6%) | 15 (36,9%) |

Tab. II. Stężenie serotoniny w surowicy w zależności od występowania poszczególnych objawów zespołu klimakterycznego

| Objaw zespołu klimakterycznego | Średnie stężenie serotoniny u kobiet, u których dany objaw nie był obecny (ng/ml) | Średnie stężenie NPY u kobiet, u których dany objaw był obecny (ng/ml) |
|--------------------------------|---|--|
| uderzenia gorąca | 36,6 \pm 20,9 | 42,2 \pm 23,1 |
| pocenie się | 40,2 \pm 23,7 | 33,4 \pm 15,9 |
| zaburzenia snu | 36,5 \pm 19,1 | 44 \pm 33,3 |
| nerwowość | 38,6 \pm 21 | 17,2 \pm 2,5 |
| obniżenie nastroju | 37,6 \pm 21,7 | 36,3 \pm 16,1 |
| zawroty głowy | 39,7 \pm 23,4 | 32,1 \pm 12,8 |
| osłabienie | 39,1 \pm 21,9 | 26,7 \pm 10,1 |
| bóle stawów | 37,6 \pm 22,4 | 36,9 \pm 14,8 |
| bóle głowy | 37,8 \pm 21,8 | 36,1 \pm 18,7 |
| kołatanie serca | 40,3 \pm 22,4 | 28,4 \pm 13,1 |
| parestezje | 38,2 \pm 25,5 | 36,9 \pm 16,7 |



Tab. III. Stężenie NPY w surowicy w zależności od występowania poszczególnych objawów zespołu klimakterycznego

| Objaw zespołu klimakterycznego | Średnie stężenie NPY u kobiet, u których dany objaw nie był obecny (ng/ml) | Średnie stężenie NPY u kobiet, u których dany objaw był obecny (ng/ml) |
|--------------------------------|--|--|
| uderzenia gorąca | 20,2±8,1 | 18,2±8,7 |
| pocenie się | 20,6±9,9 | 16,6±6,5 |
| zaburzenia snu | 17,2±3,4 | 18,9±9,0 |
| nerwowość | 19,7±5,2 | 18,6±8,8 |
| obniżenie nastroju | 16,1±4,1 | 18,9±8,8 |
| zawroty głowy | 14,4±3,8 | 21,3±9,5 |
| osłabienie | 18,4±4,9 | 18,6±8,9 |
| bóle stawów | 14,5±3,8 | 19,6±8,9 |
| bóle głowy | 17,2±2,3 | 19,0±9,3 |
| kołatanie serca | 15,9±3,8 | 20,1±9,8 |
| parestezje | 18,6±8,3 | 18,7±11,6 |

rycznego a pacjentkami, u których ten objaw nie występował nie była znacząca statystycznie dla żadnego z objawów zespołu klimakterycznego (test Manna-Whitneya i t-Studenta: $p > 0,05$).

Dyskusja

Głównym czynnikiem leżącym u podłoża występowania objawów zespołu klimakterycznego jest obserwowany po menopauzie spadek poziomu 17β -estradiolu. Następstwem tego spadku są zmiany w zakresie neuroprzekazników i neuropeptydów, które w dalszej kolejności prowadzą do występowania objawów zespołu klimakterycznego.

Średnie stężenie serotoniny w surowicy u kobiet z łagodnym zespołem klimakterycznym było wyższe niż u kobiet ze średnio nasilonym i ciężkim zespołem klimakterycznym. Te dane sugerują występowanie zależności pomiędzy występowaniem objawów zespołu klimakterycznego a stężeniem serotoniny w surowicy. Analiza różnic w zakresie stężenia serotoniny w odniesieniu do każdego z osobna objawu zespołu klimakterycznego nie potwierdziła tej zależności w stosunku do żadnego z badanych objawów.

Występowanie korelacji pomiędzy poziomem estradiolu a stężeniem serotoniny zostało potwierdzone w pracach licznych autorów. Gennazzani i wsp. [22] stwierdzili, że stężenie serotoniny w surowicy rośnie w następstwie podawania estrogenów. Inni autorzy wykazali wyższe stężenie serotoniny w surowicy w fazie okołowulacyjnej w stosunku do wczesnej fazy folikularnej. W zaburzeniach miesiączkowania pochodzenia podwzgórzowego stężenie serotoniny w surowicy jest niższe niż u regularnie miesiączkujących kobiet [23]. Oprócz wspomnianego wcześniej wpływu na enzymy biorące udział w metabolizmie serotoniny estrogeny zwiększają ekspresję receptora

serotoninergecznego 5HT₂, który jest odpowiedzialny za działanie antydepresyjne serotoniny [24]. Sherwin [25] wykazał istnienie korelacji pomiędzy niskim poziomem estradiolu a obniżonym nastrojem u kobiet po chirurgicznej menopauzie. Potwierdzeniem roli niedoboru estrogenów w etiologii depresji klimakterycznej jest korzystny efekt terapii estrogenami u tych chorych [26]. Podawanie skoniugowanych estrogenów w dawce 1,25 mg/dobę było związane ze znaczącą poprawą kliniczną u 9 na 10 kobiet po menopauzie z depresją o niewielkim nasileniu [24]. W innym badaniu wykazano poprawę wskaźników depresji u kobiet po menopauzie, otrzymujących skoniugowane estrogeny w dawce 1,25 lub 0,625 mg dziennie [27]. Klaiber i współ. [28] badali efekt doustnego podawania estrogenów w dużych dawkach (5–25 mg/dzień) u kobiet z ciężką depresją, które nie odpowiadały na konwencjonalne metody terapii, takie jak leki przeciwdepresyjne, psychoterapia i elektrowstrząsy. W badanej grupie stwierdzono znaczącą poprawę kliniczną, badanie nie doczekało się jednak dalszych implikacji ze względu na obawy dotyczące stosowania tak dużych dawek estrogenów.

Występowanie korelacji pomiędzy stężeniem 17β -estradiolu a stężeniem NPY zostało potwierdzone w licznych badaniach [18, 19]. Genazzani i wsp. [19] podają istnienie zależności pomiędzy stężeniem steroidów płciowych a stężeniem NPY. Inni autorzy wykazali spadek stężenia NPY w surowicy w czasie stosowania HTZ [18].

Różnica w zakresie stężenia NPY w surowicy pomiędzy kobietami z łagodnym zespołem klimakterycznym a średnio nasilonym i ciężkim zespołem klimakterycznym nie była znacząca statystycznie, podobnie jak różnice w zakresie stężenia NPY w odniesieniu do poszczególnych objawów zespołu klimakterycznego. Te wyniki nie potwierdzają wyników



uzyskanych przez innych autorów, dotyczących roli NPY w etiologii objawów zespołu klimakterycznego [20, 21, 29]. Naszym zdaniem występowanie objawów zespołu klimakterycznego może zależeć raczej od zmian poziomu NPY w poszczególnych obszarach mózgu.

Za udziałem NPY w etiologii objawów zespołu klimakterycznego przemawiają prace, dotyczące działania NPY na poziomie neuronów noradrenergicznych układu współczulnego. Wykazano, że śródskórne podanie NPY prowadzi do rozszerzenia naczyń obwodowych, a tym samym może prowadzić do występowania uderzeń gorąca [20]. Stwierdzono również, że w czasie uderzeń gorąca stężenie NPY w surowicy ulega podwyższeniu [21]. Za możliwym udziałem NPY w etiologii innego objawu zespołu klimakterycznego, jakim jest nadmierne pocenie się przemawiają wyniki badań, w których stwierdzono zwiększoną aktywność neuronów NPY przy zwiększonym poceniu się. Badania wykazały obecność neuronów NPY w bezpośrednim sąsiedztwie gruczołów potowych w głębszych warstwach skóry [20]. Zaburzenia snu u kobiet po menopauzie mogą również być związane ze zmianami w zakresie wydzielania NPY. Wykazano, że NPY ma działanie sedatywne, głównie poprzez hamowanie wydzielania kortykoliberyny (CRH). Zwiększone wydzielanie CRH odgrywa istotną rolę w patofizjologii zespołów depresyjnych, charakteryzujących się występowaniem zaburzeń snu, leku i braku łaknienia [30]. Zależność pomiędzy stężeniem NPY a występowaniem obja-

wów depresji została potwierdzona też w innych badaniach [31]. Zmiany w zakresie poziomu NPY w obrębie mózgu są związane z występowaniem objawów depresji i zaburzonej odpowiedzi na stres [32]. Wykazano, że NPY hamuje uwalnianie serotoniny w mózgu szczura poprzez presynaptyczne receptory NPY [24]. Działanie antydepresyjne NPY zależy od receptorów NPY Y1 [33]. Występowanie nerwowości u kobiet po menopauzie może być związane z udziałem NPY w modulowaniu odpowiedzi lękowej. NPY działa na poziomie układu limbicznego, hamując zachowania lękowe [34] i zmniejszając pobudliwość neuronalną w sytuacjach związanych z podnieceniem i lękiem [7]. W modulowaniu odpowiedzi lękowej biorą udział receptory NPY Y2 [35]. Bóle głowy po menopauzie mogą być związane z działaniem NPY na poziomie krążenia mózgowego. Wykazano, że NPY powoduje obkurczanie się naczyń mózgowych poprzez bogatą sieć włókien nerwowych otaczających tętnice, tętniczki i żyły w obrębie ośrodkowego układu nerwowego [36]. Ostatnie badania wykazały, że NPY może zwiększać nasilenie objawów zespołu klimakterycznego poprzez hamowanie syntezy sulfonowanych neurosterydów w podwzgórzu, co odbywa się za pośrednictwem receptorów NPY Y1 [29].

Wnioski

Stężenie serotoniny w surowicy koreluje ze stopniem nasilenia objawów zespołu klimakterycznego.

Summary

The aim of this study was to determine serum levels of serotonin and neuropeptide Y (NPY) in postmenopausal women with climacteric symptoms and to assess the relationship between serum levels of serotonin and NPY and the presence of climacteric symptoms.

We studied 41 postmenopausal patients attending the Clinic of Gynecological Endocrinology, University of Medical Sciences, Poznań because of climacteric complaints. In the study group the severity of climacteric symptoms was assessed using the Kupperman index. Serum 17 β -estradiol, follicle stimulating hormone (FSH), serotonin and NPY concentrations were measured by radioimmunoassay. The mean serum serotonin concentration in the group of patient with mild climacteric syndrome was 97.7 ng/ml (SD \pm 16.6 ng/ml), and in the group of patients with moderate and severe climacteric syndrome was 36.2 ng/ml (SD \pm 24.1 ng/ml). The difference between two groups was statistically relevant (Mann Whitney test: $p < 0.05$). The mean serum NPY concentration in the group of patient with mild climacteric syndrome was 16.9 ng/ml (SD \pm 4.1 ng/ml), and in the group of patients with moderate and severe climacteric syndrome was 19.9 ng/ml (SD \pm 11.1 ng/ml). The difference between two groups was not statistically relevant (t-Test: $p < 0.05$). The difference in serum serotonin and NPY concentration between patients with a climacteric symptom and without such a symptom was not statistically relevant for any of the symptoms (Mann-Whitney test and t-test $p < 0.05$). We concluded that serum serotonin concentration in postmenopausal women is related to severity of climacteric syndrome.

Key words: serotonin, neuropeptide Y, menopause, climacteric syndrome



Piśmiennictwo

1. Tatarzyn IV, Meldrum DR, Lu JKH, et al. LH, FSH and skin temperature during the menopausal hot flash. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49: 152-4.
2. Meldrum DR, Erlik Y, Lu JKH, et al. Objectively recorded hot flashes in patients with pituitary insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52, 684-7.
3. Casper RF, Yen SCC. Menopausal flushes: effect of pituitary gonadotropin desensitization by a potent luteinizing hormone – releasing factor agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 1056-8.
4. Lu JKH, Judd HL. The neuroendocrine aspects of menopausal hot flush. *Prog Basic Clin Pharmacol*. 1991; 6: 83-99.
5. Speroff L, Glass RH, Kase NH. Neuroendocrinology. In: *Clinical gynecological endocrinology and infertility*. Baltimore: Sans Tache Williams & Wilkins 1995.
6. Molnar GW. Thyrotropin-releasing hormone in the menopausal hot flush. *Maturitas* 1981; 3: 117.
7. Genazzani AR, Stomati M, Spinetti A, et al. Neuroendocrine aspects of menopause and hormonal replacement therapy. *J Cardiovascular Pharm* 1996; 28 (Suppl. 5): 58-60.
8. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, et al. Effect of oestrogen during menopause on the risk and age at onset of Alzheimer disease. *Lancet* 1996; 348: 429-32.
9. Stanley M, Mann JJ. Increased serotonin binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet* 1983; 1: 214-6.
10. Lopez-Ibor Jr JJ. The involvement of serotonin in psychiatric disorders and behavior. *Br J Psychiatry* 1988; 153 Suppl: 23-39.
11. Rydin E, Schalling D, Asberg M. Rorschach ratings in depressed and suicidal patients with low levels of HIAA in CSF. *Psychiatry Res* 1982; 7: 229-43.
12. Palinkas LA, Barrett-Conner E. Estrogen use and depressive symptoms in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 200-15.
13. Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Central nervous system and body weight regulation. *Ann d'Endocrinol* 1997; 58: 137-42.
14. Mutt V, Hokfelt T, Lundberg JM. *Neuropeptide Y*. Eds Raven Press New York 1989.
15. McDonald JK, Koenig JI. *Neuropeptide Y action on reproductive and endocrine functions*. In: Colmers WF, Wahlestedt C (eds.). *The biology of neuropeptide Y and related peptides* (Totowa, NJ: Humana Press Inc).
16. McDonald JK, Lumpkin MD, DePaolo LV. *Neuropeptide Y suppresses pulsatile secretion of luteinizing hormone in ovariectomized rats: possible site of action*. *Endocrinology* 1989; 125: 186-91.
17. Crowley WR, Tessel RE, O'Donohue TT, et al. Effects of ovarian hormones on the concentrations of immunoreactive neuropeptide Y in discrete brain regions of the female rat: correlation with serum luteinizing hormone (LH) and median eminence LH releasing hormone. *Endocrinology* 1985; 117, 1151-5.
18. Baranowska B, Radzikowska M, Wasilewska-Dziubińska E, et al. Effects of hormonal replacement therapy on leptin, NPY and galanin in postmenopausal women. *J Endocrinol* 1999; 50: 13-21.
19. Genazzani AR, Petraglia F, Purdy RH. *The brain: source and target for sex steroid hormones*. Eds. The Parthenon Publishing Group, Caster-ton Hall 1996.
20. Wallengren J. Vasoactive peptides in the skin. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1997; 2: 49-55.
21. Wyon YA, Spetz AE, Theodorsson GE, et al. Concentrations of calcitonin gene-related peptide and neuropeptide Y in plasma increase during flushes in postmenopausal women. *Menopause* 2000; 7: 25-30.
22. Genazzani AR, Petraglia F, Mercuri N, et al. Effect of steroid hormones and antihormones on hypothalamic beta-endorphin concentrations in intact and castrated female rats. *J Endocrinol Invest* 1990; 13: 90-6.
23. Dorner R. Sex hormone dependent brain organisation, sexual behaviour and ovarian function. In: *Neuroendocrinology of sex steroids*. Rossmanith WG, Scherbaum WA ed. Berlin: Walter de Gruyter 1992: 67-76.
24. Schneider MA, Brotherton PL, Hailes J. The effect of exogenous oestrogens on depression in menopausal women. *Med J Aust*, 1977, 2, 162-3.
25. Sherwin BB. The impact of the different doses of estrogen and progesterone on mood and sexual behaviour in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 56-67.
26. Saletu B, Brandstatter N, Metka M. Hormonal, syndromal and EEG mapping studies in menopausal syndrome patients with and without depression as compared with controls. *Maturitas* 1995: 254-60.
27. Dittkoff EC, Crary WG, Cristo M. Estrogen improves psychological functioning in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 46-50.
28. Klaiber EL, Broverman DM, Vogel W. Estrogen therapy for severe persistent depression in women. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 123-33.
29. Beaujean D, Do-Rego JL, Galas L, et al. Neuropeptide Y inhibits the biosynthesis of sulfated neurosteroids in the hypothalamus through activation of Y1 receptors. *Endocrinology* 2002; 143: 1950-63.
30. Antonijevic IA, Murck H, Bohlhalter S, et al. Neuropeptide Y promotes sleep and inhibits ACTH and cortisol release in young men. *Neuropharmacology* 2000; 39: 1474-81.
31. Redrobe J, Dumont Y, Quirion R. Neuropeptide Y (NPY) and depression: From animal studies to the human condition. *Life Sci* 2002; 71: 2921-9.
32. Rutkowski N, Lerant A, Nolte C, et al. Regulation of neuropeptide Y in the rat amygdala following unilateral olfactory bulbectomy. *Brain Res* 2002; 9: 51: 69.
33. Redrobe JP, Dumont Y, Fournier A, et al. The neuropeptide Y (NPY) Y1 receptor subtype mediates NPY-induced antidepressant-like activity in the mouse forced swimming test. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26: 615-24.
34. Miller C, Holmes P, Edwards G. Area postrema lesions elevate NPY levels and decrease anxiety-related behavior in rats. *Physiol Behav* 2002; 77: 135-42.
35. Sajdyk TJ, Schober DA, Smiley DL, et al. Neuropeptide Y-Y2 receptors mediate anxiety in the amygdala. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71: 419-23.
36. Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in migraine and cluster headache. *Cephalalgia* 1994; 14: 320-7.

Adres do korespondencji

Klinika Endokrynologii Ginekologicznej
Akademii Medycznej w Poznaniu
ul. Polna 33
60-535 Poznań

