

Porównanie skuteczności terapeutycznej progesteronu oraz noretisteronu w hormonalnej terapii zastępczej u kobiet z zaburzeniami hormonalnymi okresu przekwitania

Therapeutic effectiveness – comparison of progesterone and norethisterone in hormonal replacement therapy in women with hormonal disturbances in climacteric period

Alina Warenik-Szymankiewicz, Krzysztof Hadaś

Krytyczna ocena hormonalnej terapii zastępczej wymaga monitorowania jej efektów klinicznych w wielu aspektach. Korzyści wynikające ze stosowania hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) odnoszą się zarówno do skutków działania estrogenów, jak i gestagenów i są uzależnione m.in. od drogi podania leku. Głównym celem stawianym przed składową gestageną hormonalnego leczenia zastępczego jest zapewnienie skutecznej kontroli błony śluzowej jamy macicy przy jednoczesnej minimalizacji ogólnoustrojowych oddziaływań metabolicznych, co może przyczynić się do poprawy ogólnego profilu bezpieczeństwa HTZ.

Zastosowanie mikronizowanego progesteronu drogą dopochwową po zrealizowaniu założeń teoretycznych, czyli dobrego wchłaniania leku po podaniu drogą dopochwową, uzyskaniu wysokiego stężenia terapeutycznego w macicy i minimalnego stężenia w surowicy krwi, pozwala mieć nadzieję na optymalizację leczenia gestagenami w hormonalnej terapii zastępczej. Celem niniejszej pracy była analiza efektów terapii mikronizowanym progesteronem, stosowanym drogą dopochwową w porównaniu do noretisteronu, stosowanego doustnie oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa podawania mikronizowanego progesteronu dopochwowo u pacjentek w HTZ. Oznaczano parametry gospodarki lipidowej, węglowodanowej, układu krzepnięcia i inne. Po analizie uzyskanych wyników sformułowano następujące wnioski:

- 1. Progesteron podawany drogą dopochwową, podobnie jak noretisteron podawany doustnie skutecznie zabezpiecza błonę śluzową macicy przed przerostami endometrium.*
- 2. Dopochwowa droga podawania mikronizowanego progesteronu u kobiet po menopauzie cechuje się dobrą tolerancją.*

Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Alina Warenik-Szymankiewicz



3. Porównanie wpływu progesteronu dopochwowego i noretisteronu w hormonalnej terapii zastępczej nie wykazuje znamienych różnic we wpływie na oceniane parametry gospodarki węglowodanowej i metabolizm lipidów.

Słowa kluczowe: hormonalna terapia zastępcza, progesteron

(Przegląd Menopauzalny 2004; 6: 27–32)

Wstęp

W ostatnich latach stosowanie hormonalnej terapii zastępczej i jej efekty zostały poddane krytycznej ocenie, stawiając pod znakiem zapytania korzystny wpływ HRT, szczególnie w odniesieniu do chorób układu krążenia. Korzystny wpływ 17-beta-estradiolu na organizm kobiety ujawnia się w wielu aspektach. Może być on pomniejszany w wyniku dodania do terapii progestagenu, co przy zachowanej macicy jest bezwzględnie koniecznością. Estradiol rozszerza tętnice, działając na śródbłonek naczyń i bezpośrednio na naczynia. Syntetyczne progestageny częściowo znoszą ten efekt, natomiast progesteron nie antagonizuje działania estradiolu, a dodatkowo wykazuje działanie relaksacyjne na naczynia wieńcowe [1]. Mikronizowany progesteron wykazuje również efekt antyaldosteronowy, natomiast syntetyczne progestageny mogą podnosić ciśnienie krwi i niekorzystnie wpływać na układ krzepnięcia [2]. Wybór drogi podania, właściwe wchłanianie leku, determinuje skuteczność leczenia. Najczęściej wykorzystuje się doustną drogę podania progestagenów, co w przypadku progesteronu nie może mieć miejsca z powodu nasilonego metabolizmu w jelitach i wątrobie. Podanie progesteronu domięśniowo wiąże się ze znacznym dyskomfortem tej drogi podania. W ostatnich latach wykazano skuteczne wchłanianie progesteronu po podaniu dopochwowym. Wyższe stężenia progesteronu w macicy niż w surowicy krwi po podaniu mikronizowanego progesteronu drogą dopochwową wynikają z przenikania progesteronu do macicy drogą dyfuzji, pasażem z pochwy poprzez kanał szyjki macicy lub przez ścianę szyjki macicy oraz poprzez naczynia żyłne [3].

Jednym z elementów, który może wpływać na pogorszenie efektów stosowanej terapii może być wzrost

insulinooporności tkanek obwodowych w wyniku podawania progestagenów. Insulinooporność to stan przejściowy między prawidłowym metabolizmem glukozy w organizmie a cukrzycą. Insulinooporność charakteryzuje się podwyższeniem stężenia insuliny przy prawidłowych poziomach glikemii. Przyczyny tych zmian nie są znane. Insulinooporność odgrywa ważną rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego [4, 5]. Octan noretisteronu (NETA) po podaniu doustnym wchłania się z przewodu pokarmowego. Jako pochodna testosteronowa może wpływać negatywnie na wyniki testów tolerancji glukozy, choć można znaleźć również dane w literaturze, wykazujące że noretisteron nie wpływa na wzrost oporności tkanek obwodowych na insulinę, czyli nie przyczynia się do wzrostu insulinooporności [6, 7].

Cel pracy

Porównawcza ocena aktywności gestagennej i wpływów metabolicznych naturalnego progesteronu podawanego drogą dopochwową oraz noretisteronu podawanego doustnie w połączeniu z estradiolem stosowanym drogą przezskórną u kobiet w okresie perimenopauzalnym oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa podawania mikronizowanego progesteronu dopochwowo u pacjentek w HTZ.

Materiał i metoda

Badanie zaplanowano jako próbę podwójnie ślepa, prospektywną, randomizowaną. Materiał stanowiło 28 kobiet w okresie przekwitania. Pacjentki podzielono na II grupy: 14 pacjentek w grupie I (z progesteronem) i 14 pacjentek w grupie II (z noretisteronem). Grupy te nie różniły się znamienie pod względem ocenianych parametrów. Średni wiek pacjentek w grupie I wynosił 51 lat, w grupie II 49,8. Charakterystykę badanej populacji przedstawiono w tab. I. Przed rozpoczęciem leczenia wykonano badania: mammograficzne, ultrasonograficzne sondą dopochwową z oceną błony śluzowej macicy, cytologiczne z szyjki macicy oraz badanie ginekologiczne. Wykonano biopsję aspiracyjną błony śluzowej macicy. Zebrano wywiad celem określenia ewentualnych przeciwwskazań do planowanej terapii. Jako wartości graniczne kwalifikujące do badań przyjęto wartości FSH większe od 15 IU/l, estradiol mniejszy niż 70 pg/ml. W badaniu zastosowano technikę

Tab. I. Charakterystyka badanej populacji

	Progesteron	Noretisteron
wiek	51	49,84
waga	69,09	65,73
wzrost	1,62	1,63
BMI	26,98	25,77
OM	6,88	1,18



double dummy polegającą na jednoczesnym podawaniu z doustnym noretisteronem dopochwowego *placebo* oraz z dopochwowym progesteronem doustnego *placebo*. Estrogen (Estroplast 40, Adamed) podawano w postaci plastrów przezskórnych 2 razy w tyg. przez 21 dni w dawce 40 µg/dobę. Progestagen podawano przez 10 dni od 15. dnia podawania estrogenów: progesteron drogą dopochwową 2 razy dziennie po tabl. 50 mg (Luteina, Adamed) lub octan noretisteronu drogą doustną w dawce 1 mg dziennie. Stężenie insuliny i c-peptydu oznaczano metodą immunoenzymatyczną.

Wyniki

Po 6 mies. terapii stwierdzono nieistotne statystycznie obniżenie stężenia FSH w obu grupach. Stężenie estradiolu wzrosło znamienne w grupie I leczonej progesteronem – przed leczeniem wynosiło 18,22 pg/ml, a po 6 mies. terapii 65,19 pg/ml ($p < 0,05$). W grupie leczonej NETA nie stwierdzono znamienych różnic. Również stężenie progesteronu wzrosło znamienne w grupie I, przed leczeniem wynosiło 0,42 ng/ml, po 6 mies. terapii 2,11 ng/ml ($p < 0,05$), w grupie II nie stwierdzono znamienych różnic.

Stężenie glukozy, insuliny oraz wskaźnik Homa nie zmieniły się po 6-miesięcznej terapii progesteronem i noretisteronem w porównaniu do wartości wyjściowych. Odnotowano 3-krotny wzrost stężenia c-peptydu w porównaniu do wartości wyjściowych w grupie kobiet leczonych noretisteronem (przed leczeniem 0,21 ng/ml, po 6 mies. 0,76 ng/ml; $p \leq 0,001$) oraz 2-krotny wzrost stężenia c-peptydu w grupie kobiet leczonych progesteronem (przed leczeniem 0,59 ng/ml, po 6 mies. 1,18 ng/ml; $p < 0,05$) przy normie 0–3,2 ng/ml).

Po 6-miesięcznej terapii progesteronem i noretisteronem nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu na stężenie cholesterolu całkowitego, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu oraz trójglicerydów. Nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu badanych leków na parametry układu krzepnięcia: stężenie fibrynogenu oraz antytrombiny III. Nie stwierdzono również zmiany stężenia SHBG. Zestawienie wyników badań biochemicznych przedstawiono w tab. II.

W ocenie ultrasonograficznej błony śluzowej macicy nie stwierdzano obrazów patologicznych. Grubość endometrium w grupie leczonej progesteronem przed rozpoczęciem leczenia wynosiła maksymalnie 5 mm (średnio 2,6 mm), po 6 mies. terapii maksymalnie 9 mm (średnio 3,8 mm). W grupie leczonej noretisteronem przed rozpoczęciem leczenia wynosiła maksymalnie 9 mm (średnio 2,0 mm), po 6 mies. terapii maksymalnie 7 mm (średnio 3,3 mm). Analiza statystyczna nie wykazała znamienych różnic.

Ocena histopatologiczna uzyskanego materiału z biopsji aspiracyjnej błony śluzowej macicy wykazała przerost gruczołowy endometrium po 6 mies. terapii

Tab. II. Wyniki badań laboratoryjnych uzyskane w trakcie leczenia w grupie progesteronu i noretisteronu. Rzymską jedynką oznaczono wyniki przed rozpoczęciem terapii, dwójką wyniki po 6 mies. leczenia

		Progesteron	Noretisteron
cholesterol I	mg/dl	249,8	237,73
cholesterol II		237,19	220,43
		ns	ns
HDL I	mg/dl	73,34	62,2
HDL II		70,25	60,94
		ns	ns
LDL I	mg/dl	155,73	149,53
LDL II		141,8	137
		ns	ns
TG I	mg/dl	103,2	129,8
TG II		104,89	112,69
		ns	ns
fibrynogen I	mg/dl	361,8	344,13
fibrynogen II		329,86	318
		ns	ns
FSH I	mIU/ml	66,99	91,11
FSH II		52,09	71,13
		ns	ns
E2 I	pg/ml	18,22	14,4
E2 II		65,19	27,59
		0,017	ns
progesteron I	ng/ml	0,42	0,43
progesteron II		2,11	0,37
		0,041	ns
SHBG I	nmol/l	70,57	73,8
SHBG II		61,96	75,94
		ns	ns
c-peptyd I	ng/ml	0,59	0,21
c-peptyd II		1,18	0,76
		$p = 0,018$	$P = 0,00065$
AT III I	% aktywności	95,07	91,84
AT III II		95,15	97,1
		ns	ns
glukoza I	mg/dl	98,57	94,77
glukoza II		101,41	95,19
		ns	ns
insulina I	µU/ml	7,23	8,68
insulina II		7,79	7,01
		ns	ns
wskaźnik Homa I	(stężenie glukozy [mmol/l])	1,75	2,03
wskaźnik Homa II	x stężenie insuliny) / 22,5	1,94	1,64
		ns	ns



Tab. III. Działania niepożądane obserwowane w trakcie terapii w grupie pacjentek leczonych progesteronem i noretisteronem

	Progesteron		Noretisteron	
	pierwsze 3 mies. terapii	ostatnie 3 mies. terapii	pierwsze 3 mies. terapii	ostatnie 3 mies. terapii
uczucie lęku	1			
pełności w nadbrzuszu	1	1		
przerost endometrium	1			1
przyrost masy ciała	1		3	
narastanie owłosienia	1		1	
trudności z zasypianiem		1	1	1
zakrzepowe zapalenie żył			1	
wzrost apetytu			1	
bakteryjne zapalenie pochwy			1	
plamienia i krwawienia		3	4	3
bolesność i obrzęk piersi		2	1	
razem	5	7	13	5

u 2 kobiet, po jednej w każdej z badanych grup. Nieprawidłowe krwawienia w grupie leczonej progesteronem wystąpiły między 4. a 6. mies. terapii u 3 kobiet (20%) i miały charakter plamienia. W grupie leczonej noretisteronem nieprawidłowe krwawienia wystąpiły łącznie u 7 kobiet: w trakcie pierwszych 3 mies. leczenia u 4 kobiet (25%) i między 4. a 6. mies. u 3 kobiet (19%).

Działania niepożądane obserwowane w trakcie terapii progesteronem i noretisteronem zestawiono w tab. III. W grupie leczonej progesteronem działania niepożądane zgłosiło 5 kobiet (31,25%) w ciągu pierwszych 3 mies. terapii i 5 kobiet (30%) w trakcie 3 kolejnych mies. leczenia. W grupie leczonej noretisteronem objawy uboczne występowały u 8 (44,4%) w trakcie pierwszych 3 mies. terapii i u 5 kobiet (31,25%) między 4. a 6. mies. leczenia.

Tolerancję dopochwowej drogi podania leku w grupie progesteronu 12 pacjentek (87,5%) oceniło jako dobrą, a 3 (6,25%) zgłosiło zastrzeżenia. W grupie noretisteronu (tabletki dopochwowe były tabletkami *placebo*): u 14 pacjentek (77,7%) dobra, 2 pacjentki (11,1%) – zgłosiły zastrzeżenia.

Dyskusja

Analizując zmiany stężeń estradiolu w obu grupach w trakcie terapii stwierdzono znamienny wzrost stężenia estradiolu w grupie leczonej progesteronem. Nie obserwowano tak znaczącego wzrostu stężenia estradiolu w grupie leczonej noretisteronem, co może wynikać ze

zwiększonej konwersji estradiolu do estronu, a co się z tym wiąże – większej aktywności dehydrogenazy hydroksysteroidowej i sulfotransferazy. Parenteralne podanie estrogenów w postaci plastrów ma szczególne znaczenie u starszych kobiet w hormonalnej terapii zastępczej. Ten sposób podania zapewnia uniknięcie wysokiego stężenia substancji czynnej w krążeniu wrotnym wątroby. Obniżenie stężenia folikulotropiny nie wykazało znamienności statystycznej. Nie wskazuje to jednak na niewystarczające uzupełnianie hormonów w trakcie terapii. Wzrost stężenia FSH po menopauzie wynika nie tylko z obniżenia stężenia estrogenów, ale również z obniżenia stężenia inhibiny jajnikowej. Obniżenie stężenia FSH nie jest miernikiem wyrównania stężenia estrogenów w trakcie hormonalnej terapii zastępczej.

Zależność niedoboru estrogenów i tendencji do częstszego występowania w tym wieku nietolerancji glukozy i cukrzycy jest nadal nierozstrzygnięta. W hormonalnej terapii duże znaczenie może mieć rodzaj zastosowanego gestagenu i droga podania. Uważa się, że samo wystąpienie menopauzy nie wpływa na poziom insuliny, bo z jednej strony stwierdza się zmniejszoną odpowiedź na glukozę, a z drugiej zmniejsza się klirens metaboliczny insuliny, czyli wolniejsza jest jej eliminacja [8]. 17-beta-estradiol podwyższa wrażliwość komórek na insulinę, wpływając tym samym na zmniejszenie stężenia insuliny i zmniejszenie insulinooporności [9, 10]. Z wiekiem stwierdza się narastającą obwodową insulinooporność, zaburzoną tolerancję glukozy oraz hiperinsulinemię.



W przedstawionych wynikach nie stwierdzono pogorszenia insulinooporności i wzrostu stężenia insuliny w trakcie prowadzonej terapii.

Stężenia c-peptydu u wszystkich badanych pacjentek mieściły się w zakresie normy (0–3,2 ng/ml). W tym miejscu trzeba zwrócić uwagę na fakt wzrostu stężenia c-peptydu w obu grupach w trakcie prowadzonej terapii. Jednocześnie zauważalna jest znaczna różnica skali wzrostu stężenia c-peptydu pomiędzy grupami: w grupie leczonej progesteronem stwierdzono 2-krotny wzrost stężenia c-peptydu, podczas gdy w grupie leczonej noretisteronem zaobserwowano 3-krotny wzrost stężenia. O ile zmiana stężenia c-peptydu może być wyjaśniona np. rozpadem c-peptydu w trakcie jego przechowywania do momentu oznaczenia w temp. -20°C (zgodnie z zaleceniem producenta testów do oznaczenia c-peptydu), okres przechowywania materiału do oznaczeń był taki sam w obu grupach, to nie wyjaśnia to różnicy wzrostu stężenia c-peptydu pomiędzy grupami. Być może właściwszym byłoby przechowywanie materiału w temp. -85°C [11]. Porównując otrzymane wyniki do danych z literatury – w badaniach Cagnacci wzrost stężenia c-peptydu po 3 mies. terapii przeskórnej wynosił ok. 30%, wskazując na zbieżność z otrzymanymi wynikami [12]. Również w pracy innych autorów, gdzie stosowano doustnie 2 mg 17-beta-estradolu i 10 mg dydrogesteronu po 2 latach terapii zaobserwowano 36,2% wzrost stężenia c-peptydu, bez wpływu na zmianę stężenia insuliny i glukozy. W związku z tym, że nie uległy zmianie stężenia insuliny w interpretacji wzrostu stężenia c-peptydu należy wziąć pod uwagę wzrost klinensu metabolicznego insuliny w wątrobie.

Doświadczenia ostatnich lat wskazują, że gestagen jako element składowy HTZ musi być stosowany tylko w celu zabezpieczenia błony śluzowej macicy przed przerostami. Winien cechować się małą aktywnością metaboliczną i działać głównie na błonę śluzową macicy. Takie założenia mogą być zrealizowane w przypadku stosowania progesteronu drogą dopochwową. Dzięki mikronizacji cząsteczek uzyskuje się poprawę wchłaniania progesteronu. Niska aktywność androgena i terapeutyczne stężenia w macicy, zabezpieczające ją przed przerostami endometrium dają perspektywę nowej jakości w prowadzeniu hormonalnej terapii zastępczej [13]. W badaniach Ferrero podawano progesteron

nawet z 250 µg etynyloestradolu przeskórnie, zachowując bezpieczeństwo prowadzonej terapii [14]. W grupie leczonych pacjentek po 6 mies. terapii wystąpiły 2 przypadki przerostów gruczołowych błony śluzowej macicy, po jednym w grupie progesteronu i noretisteronu. U obu kobiet z histopatologicznie rozpoznany przerostem gruczołowym endometrium żadnych nieprawidłowości nie stwierdzono podczas badania ultrasonograficznego błony śluzowej macicy – ani w zakresie grubości endometrium (odpowiednio 4 i 5 mm), ani jego morfologii. Ocena histopatologiczna endometrium u wszystkich badanych kobiet okazała się niemożliwa z uwagi na – w większości przypadków – zbyt skąpy materiał, który uzyskano w trakcie biopsji aspiracyjnej błony śluzowej macicy. Odsetek nieprawidłowych wyników wynosił więc 7,1% przy założeniu, że brak materiału do badania po biopsji aspiracyjnej wynikał ze zmian atroficznych endometrium. Uzyskane wyniki są zbieżne z danymi, jakie można znaleźć w badaniach ukierunkowanych na ocenę bezpieczeństwa HRT pod względem błony śluzowej macicy, np. po roku terapii 2 mg 17-beta-estradolu i 1 mg noretisteronu częstość występowania przerostów wynosiła 5,3% [15].

Nie wykazano negatywnego wpływu stosowanych schematów terapii na metabolizm węglowodanów. Podanie 17-beta-estradolu i noretisteronu nie wpływa na oporność insulinową, jednak z powodu niekorzystnego wpływu na naczynia i profil lipidowy nie powinno być polecana u pacjentek z cukrzycą, które są w większym stopniu niż zdrowa populacja narażone na ryzyko rozwoju choroby wieńcowej [16].

Wnioski

1. Progesteron mikronizowany podawany drogą dopochwową jest skuteczną i bezpieczną formą terapii u pacjentek w okresie menopauzy. Skutecznie zabezpiecza błonę śluzową macicy przed przerostami.
2. Dopochwowa droga podawania mikronizowanego progesteronu u kobiet po menopauzie cechuje się dobrą tolerancją.
3. Stosowanie progesteronu i noretisteronu nie wykazało ujemnego wpływu na gospodarkę węglowodanową, metabolizm lipidów i parametry układu krzepnięcia. Nie stwierdzono znamienych różnic między grupami.

Summary

Hormonal replacement therapy (HRT) demands evaluation, in many different features. Positive effects of HRT enfold benefits induced by estrogen and progestins, which depend on the type of hormones and the route of administration. The main role of progestins is referred to the control of endometrial tissue with parallel limitation related to expected lowest metabolic activity. Intravaginal micronized progesterone based on theoretical data (effective absorption, high therapeutic concentration in the uterus, lowest concentration in the serum blood) gives as hope about good effectiveness of micronized progesterone in the hormonal



replacement therapy. The aim of our study was the evaluation of the effects of micronized progesterone given intravaginally and comparison with norethisterone given orally. Lipid profile, carbohydrate parameters and clotting factors were measured. Conclusions: tolerance of micronized progesterone given intravaginally in climacteric period is good and efficient. Comparison of the micronized progesterone and norethisterone in the hormonal replacement therapy revealed no statistically important differences regarding influence on the lipid and carbohydrate metabolism as well as on the clotting factors.

Key words: hormonal replacement therapy, progesterone

Piśmiennictwo

1. Liberman EH, Gerhard MD, Uehata A, et al. *Estrogen Improves Endothelium-dependent, Flow-mediated Vasodilatation in Postmenopausal Women*. Ann Intern Med 1994; 121: 936-41.
2. Hermite ML. *Risk of estrogen and progestogens*. Maturitas 1990; 12: 215-46.
3. Cicinelli E, De Ziegler D, Bulletti C. *Direct Transport of Progesterone From Vagina to Uterus*. Obstetrics & Gynecology 2000; 95: 403-6.
4. Facchini FS, Stoohs RA, Reaven GM. *Enhanced sympathetic nervous system activity. The linchpin between insulin resistance, hyperinsulinemia and heart rate*. J Hypertens 1996; 9: 1013-7.
5. Landsberg L. *Diet, obesity and hypertension: a hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system in the pathophysiology of hypertension*. Blood Pressure 1996; 5, suppl 1: 25-9.
6. Samsioe G. *Some metabolic effects of progestagens in therapy*. Red G. Benagianio, P. Zulli, E Duczfa-lusy. Steroid Symp Publ Raven Press New York 1983; 169-78.
7. Rushakoff R, Kalkhoff R. *Effects of pregnancy and sex steroid administration on skeletal muscle metabolism in the rat*. Diabetes 1981; 30: 545-50.
8. Walton C, Godsland I, Proudler A. *The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in nonobese, healthy women*. Eur J Clin Invest 1993; 23: 466-473.
9. Pang S, Greendale G, Cedars M. *Long term effects of transdermal estradiol with and without medroxyprogesterone acetate*. Ferti Steril 1993; 59: 76-82.
10. McKerns K, Coulumb B, Kaleita E. *Some effects of in vivo administered oestrogens on glucose metabolism and adrenal cortical secretion in vitro*. Endocrinol 1958; 63: 709-22.
11. Troisi R, Potischman N, Hoover R. *Insulin and endometrial cancer*. Am J Epidemiol 1997; 146: 476-82.
12. Cagnaci A, Soldani R, Carriero P. *Effects of low doses of transdermal 17 β -estradiol on carbohydrate metabolism in postmenopausal women*. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 1396-400.
13. Sitruk-Ware R. *Progestogens in hormonal replacement therapy: new molecules, risk, and benefits*. Menopause 2002; 9: 6-15.
14. Ferrero S, Gerbaldo D, Fulcheri E, et al. *Vaginal micronised progesterone in continuous hormone replacement therapy. A prospective randomized study*. Minerva-Ginecol 2002; 54: 519-30.
15. Sturdee DW, Ulrich LG, Barlow DH. *The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy*. BJOG 2000; 107: 1392-400.
16. Conensus Opinion: *Effects of Menopause and Estrogen Replacement Therapy or Hormone Replacement Therapy in Women With Diabetes Mellitus: Consensus Opinion of The North American Menopause Society*. Menopause 2000; 7 (2): 87-95.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. n. med. **Alina Warenik-Szymankiewicz**
Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej
Akademii Medycznej
im. Karola Marcinkowskiego
ul. Polna 33
60-535 Poznań

