

Stężenia wapnia i magnezu w surowicy i krwi pełnej u kobiet po menopauzie przyjmujących terapię estrogenową lub estrogenowo-gestagenową

Serum and whole blood calcium and magnesium concentration in postmenopausal women taking oestrogens or oestrogenestins

Grażyna Bednarek-Tupikowska¹, Anna Jodkowska², Jolanta Antonowicz-Juchniewicz²

¹ Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Milewicz

² Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej we Wrocławiu; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Ryszard Andrzejak

Przeгляд Menopauzalny 2007; 2: 83–89

Streszczenie

Wstęp: Objawy klimakteryczne wynikają z niedoboru estrogenów. Zbadano, czy u kobiet pomenopauzalnych współistnieją również zaburzenia elektrolitowe oraz czy zależą one od leczenia hormonami płciowymi.

Cel pracy: Oceniono stężenia wapnia (Ca) i magnezu (Mg) w surowicy i krwi pełnej kobiet przed i po menopauzie oraz wpływ terapii estrogenowej i estroprogestagenowej na stężenia tych metali.

Materiał i metody: Porównano 80 zdrowych kobiet po menopauzie (54 – po naturalnej, 26 – po chirurgicznej) z 40 kobietami przed menopauzą, które stanowiły grupę kontrolną (K). Oznaczano stężenia estradiolu (E₂), hormonu folikulotropowego (FSH – *follicle-stimulating hormone*) w surowicy oraz Ca, Mg w surowicy i krwi pełnej, przed i po 4-miesięcznej terapii – u kobiet z zachowaną macicą – estrogenowo-gestagenowej (HT), u kobiet z menopauzą chirurgiczną – estrogenowej (ET).

Wyniki: Stężenia Mg w surowicy i krwi pełnej u kobiet po menopauzie, przed i po leczeniu były porównywalne z K. Stężenie Ca w surowicy kobiet menopauzalnych było wyższe niż w K, po leczeniu obniżyło się i zbliżyło do K. W grupie z menopauzą naturalną po HT stężenie Ca w surowicy było wyższe niż w grupie z menopauzą chirurgiczną po ET. Stężenie Ca we krwi pełnej było nieznacznie wyższe po menopauzie niż w K, po leczeniu nieistotnie obniżyło się do wartości, jak w K. Nie wykazano korelacji między stężeniem Ca i Mg a stężeniem E₂ i FSH w badanych grupach, przed i po leczeniu.

Wnioski: Kobiety po menopauzie mają wyższe stężenia Ca w surowicy i krwi pełnej, które po terapii estrogenowej i estrogenowo-gestagenowej wracają do wartości obserwowanych przed menopauzą. Stężenia Mg w surowicy i krwi pełnej są podobne przed i po menopauzie, nie zmieniają się po leczeniu hormonalnym.

Słowa kluczowe: magnez, wapń, hormonalna terapia zastępcza, menopauza

Summary

Objective: Oestrogen deficiency is a main cause of climacteric syndrome in women. It was investigated whether electrolyte disturbances may also play a role in developing some frequently reported syndromes after menopause and how they change after hormonal therapy.

Aim: Controlled clinical study.

Materials and methods: Oestrogen, FSH, total serum and whole blood Ca and Mg concentration were measured in 80 healthy postmenopausal women (26 after surgical, 54 after physiological menopause), and in 40 healthy cycling women (control). The investigation was repeated after 4 months of therapy with: oestrogens (ET) in surgical, and oestrogenestins (HT) in natural menopausal women. Statistical analysis was performed.

Results: The Mg serum and whole blood concentration in menopausal women was similar to control, and was unchanged after ET/HT. The Ca serum level after menopause was higher than in cycling women; it decreased after therapy and became similar to control. The Ca serum level after HT was significantly higher

Adres do korespondencji:

prof. nadzw. dr hab. med. Grażyna Bednarek-Tupikowska, Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM we Wrocławiu, ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław, e-mail: tupikowska@epf.pl

than after ET. The Ca whole blood concentration after menopause was not significantly increased in comparison to control; it slightly decreased after therapy to a level similar to control. There was no correlation observed between the levels of Ca or Mg and sex steroid hormones.

Conclusions: Ca serum and whole blood concentration was higher in menopausal women than in cycling controls and after HT/ET fell to a level similar to controls. The Mg serum and whole blood concentration was similar in menopausal and cycling women; HT/ET did not influence it.

Key words: calcium, magnesium, hormonal replacement therapy, menopause

Wstęp

Wystąpienie objawów zespołu klimakterycznego wiąże się z gwałtownym obniżeniem stężenia estrogenów oraz zaburzeniami na poziomie funkcjonowania neurotransmiterów w ośrodkowym układzie nerwowym, jednakże molekularny mechanizm tych zjawisk nie został wciąż ostatecznie wyjaśniony. Niektóre z typowych objawów występujących po menopauzie, takie jak drętwienie rąk, kołatanie serca, wzmożona pobudliwość nerwowa oraz objawy naczynioruchowe i nerwowo-mięśniowe są podobne do tych, jakie występują u chorych z tzw. spazmofilią, której przyczyna może leżeć w zaburzeniach elektrolitowych, w tym w niedoborze magnezu w surowicy krwi [1, 2]. Znamienne jest, że w dużych badaniach populacyjnych, np. obserwacji SWAN – *Study of Woman's Health Across the Nation* obejmującej ponad 16 tys. kobiet w wieku około- i pomenopauzalnym objawy naczynioruchowe i nerwowo-mięśniowe występowały zwykle łącznie, często niezależnie od objawów psychicznych i były znacznie mocniej związane z menopauzalnym statusem hormonalnym badanych kobiet [3, 4]. Uważa się, że magnez i wapń jako jony odgrywające istotną rolę regulacyjną, m. in. w zakresie napięcia mięśniowego, neurotransmisji i napięcia ścian naczyń, mogą uczestniczyć również w tym mechanizmie [5, 6]. Liczne doniesienia wskazują na istotną rolę Mg i Ca w patogenezie bólów głowy. Obniżone stężenie Mg lub podwyższony stosunek stężenia jonów Ca/Mg w surowicy krwi obserwowano m.in. w migrenowych, napięciowych i pourazowych bólach głowy, w zespole napięcia przedmiesiączkowego i w rzucawce ciężarnych [6–12]. Obniżone stężenie Mg zjonizowanego, zawartego w erytrocytach i monocytach stwierdzono u osób z młodzieńczymi migrenowymi bólami głowy oraz nadpobudliwością nerwowo-mięśniową [13, 14]. W badaniach eksperymentalnych na szczurach stwierdzono, że niedobór Mg powoduje dysfunkcję komórek śródbłonki naczyniowego i upośledzenie mechanizmu wazorelaksacji pod wpływem acetylocholinyl [15].

Hipomagnezemia oraz zaburzenie wzajemnego stosunku stężeń jonów Ca/Mg w surowicy krwi, być może mogą współuczestniczyć w mechanizmie powstawania niektórych objawów zespołu klimakterycznego, takich jak parestezje, bóle głowy, zaburzenia naczynioruchowe.

Jaka jest rola hormonów płciowych w regulacji homeostazy jonów Ca i Mg, i czy zmiana statusu hormonalnego kobiet w okresie menopauzalnym wpływa

istotnie na ich stężenia? Badania eksperymentalne wykazują, że estrogeny istotnie modulują rolę Mg w utrzymaniu napięcia mięśniówki gładkiej naczyń [16]. W piśmiennictwie są nieliczne i niejednoznaczne dane o wpływie estrogenów lub estrogeno-gestagenów na stężenie Ca i Mg w surowicy i we krwi pełnej u kobiet w okresie menopauzalnym [17–22].

Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena stężenia Ca i Mg w surowicy i krwi pełnej u kobiet przed i po menopauzie naturalnej oraz chirurgicznej, a także zbadanie wpływu stosowania terapii estrogenowej i estrogeno-gestagenowej na stężenia tych metali.

Materiał i metody

Zbadano 120 zdrowych kobiet w wieku 44–55 lat (średnia $49,32 \pm 3,28$ roku), które podzielono na grupy – badaną (n=80) – przed leczeniem (M1) i po leczeniu (M2) hormonami płciowymi oraz grupę kontrolną – K (n=40). Warunkiem zakwalifikowania do grupy badanej było występowanie typowych objawów zespołu klimakterycznego, przy nieobecności przeciwwskazań do leczenia hormonami płciowymi oraz wyniki oznaczeń stężeń folikulotropiny (FSH) – powyżej 30 mIU/ml i stężeń E_2 , które były poniżej 30 pg/ml oraz brak krwawień miesięcznych przez co najmniej ostatnie 6 mies., a także gotowość pacjentki do stosowania leczenia hormonalnego. Grupa kobiet pomenopauzalnych została podzielona na podgrupy – z menopauzą chirurgiczną (n=26) – przed leczeniem (ET1) i po leczeniu (ET2), oraz z menopauzą fizjologiczną (n=54) – przed leczeniem (HT1) i po leczeniu (HT2). Grupę K stanowiły zdrowe, prawidłowo miesiączkujące ochotniczki, w wieku 45–52 lat (średnio – $48,3 \pm 2,3$ roku). Charakterystykę kliniczną badanych grup przedstawia tab. I.

Nie było istotnych różnic między grupami w zakresie czasu wystąpienia pierwszej miesiączki, a w grupach badanych także czasu wystąpienia ostatniej miesiączki oraz liczby ciąży i porodów. Kobiety menopauzalne były starsze niż w grupie K. Każda z badanych deklorowała, że w ostatnich 6 mies. nie stosowała specjalnych diet, nie przyjmowała leków, w tym preparatów hormonalnych i witaminowych. W każdej z grup jedynie kilka ko-

Tab. I. Charakterystyka kliniczna badanych grup

Grupa	Wiek (lata)	PM (rok życia)	OM (rok życia)	Czas od OM (mies.)	Masa ciała (kg)	BMI (kg/m ²)	WHR
M1 n=80	\bar{x} 50,9 SD $\pm 2,9$	13,6 $\pm 1,6$	48,6 $\pm 3,4$	23,5 $\pm 14,0$	69,3 $\pm 12,0$	26,03 $\pm 4,25$	12,4 $\pm 9,3$
ET1 n=26	\bar{x} 51,6 SD $\pm 2,6$	14 $\pm 1,6$	48,2 $\pm 4,4$	28,8 $\pm 19,5$	71,9 $\pm 12,6$	26,45 $\pm 4,56$	13,8
HT1 n=54	\bar{x} 50,5 SD $\pm 3,0$	13,4 $\pm 1,6$	49,2 $\pm 2,8$	20,3 $\pm 9,7$	67,7 $\pm 11,5$	25,75 $\pm 4,09$	11,4 $\pm 10,7$
K n=40	\bar{x} 48,3 SD $\pm 2,3$	13,4 $\pm 1,7$	48,3 $\pm 2,3$	0,75 $\pm 0,3$	67,5 $\pm 8,6$	26,23 $\pm 4,12$	11,86 $\pm 66,5$

\bar{x} – średnia, SD – odchylenie standardowe, BMI – indeks masy ciała, PM – wiek pierwszej miesiączki, OM – wiek ostatniej miesiączki, WHR – wskaźnik talia/biodro

biet zgłaszało sporadyczne spożywanie alkoholu. W badaniach uczestniczyły kobiety, które nie paliły tytoniu.

U każdej kobiety oceniano w surowicy stężenia E₂ (metodami radioimmunologicznymi przy pomocy zestawów firmy DPC – Diagnostic Products Corporation, Los Angeles CA) i FSH (metodami immunoradiometrycznymi, zestawami firmy Biodata Diagnostics, Rzym) oraz stężenia Ca i Mg w surowicy i krwi pełnej przed i po terapii hormonalnej. Stężenia Ca i Mg w surowicy i krwi pełnej oznaczano na spektrofotometrze absorpcji atomowej SOLAAR M-6, firmy ThermoElemental. Krew do badań pobierano z żyły łokciowej, w warunkach spoczynkowych, rano na czczo.

W grupie kobiet z zachowaną macicą zastosowano sekwencyjną terapię hormonalną (HT) za pomocą plastrów uwalniających na dobę 50 µg E₂ (Estraderm MX 50 – firmy Novartis) 2 razy w tyg., w połączeniu z doustnie przyjmowanym progestagenem – octanem medroksyprogesteronu (Provera – firmy Upjohn) w dawce 5 mg dziennie, stosowanym przez ostatnie 12 dni w każdym cyklu, z 7-dniową przerwą w terapii. W grupie z menopauzą chirurgiczną stosowano terapię estradiolem (ET) w sposób ciągły, w postaci takich samych plastrów, jak w grupie HT, 2 razy w tyg. bez dodatku progestagenów. Po 4 mies. leczenia pobierano krew do powtórzenia badań. Pacjentki zostały poinformowane ustnie i pisemnie o celu i metodzie badań oraz wyraziły świadomą zgodę na uczestnictwo w nich.

Wyniki badań poddano analizie statystycznej przy użyciu programu Statistica for Windows wersja 5.1. Dla wszystkich wartości zmiennych w każdej z grup kobiet wyliczono parametry opisowe, takie jak średnia (\bar{x}), odchylenie standardowe (SD), wartość maksymalna i wartość minimalna. Dla zmiennych, w których porównywano wartości średnie, zbadano zgodność zaobserwowanego rozkładu z rozkładem normalnym. Porównywania średnich wartości poszczególnych zmiennych w grupach dokonywano przy użyciu testu t-Studenta. Do badania miary zależności między zmiennymi obliczano współczynnik korelacji Pearsona. Zarówno przy badaniu różnic międ-

Tab. II. Stężenia hormonów w grupach po menopauzie przed i po leczeniu hormonalnym oraz w grupie kontrolnej

Grupa	FSH (mIU/ml)	E ₂ (pg/ml)
M1 (n=80)	\bar{x} 82,1 ^{ad} SD $\pm 36,9$	12,4 ^{ad} $\pm 9,3$
M2 (n=80)	\bar{x} 45,8 ^{de} SD $\pm 26,5$	48,9 ^{de} $\pm 27,1$
ET1 (n=26)	\bar{x} 75,7 ^{bh} SD $\pm 37,5$	13,8 ^{bh} $\pm 7,0$
ET2 (n=26)	\bar{x} 52,5 ^{hj} SD $\pm 8,7$	45,1 ^{hj} $\pm 8,7$
HT1 (n=54)	\bar{x} 87,0 ^{ci} SD $\pm 36,3$	11,4 ^{ci} $\pm 10,7$
HT2 (n=54)	\bar{x} 40,71 ^{ik} SD $\pm 29,3$	56,9 ^{ik} $\pm 33,9$
K (n=40)	\bar{x} 7,70 ^{ab,c,e,j,k} SD $\pm 4,56$	118,6 ^{ab,c,e,j,k} $\pm 66,5$

\bar{x} – średnia, SD – odchylenie standardowe, różnice znamienne statystycznie między grupami (przy $p < 0,05$): a – M1 i K, b – ET1 i K, c – HT1 i K, d – M1 i M2, e – M2 i K, f – ET1 i HT1, g – ET2 i HT2, h – ET1 i ET2, i – HT1 i HT2, j – ET2 i K, k – HT2 i K

dzy średnimi, jak i przy badaniu istotności współczynnika korelacji uznawano, że są one istotne dla $p \leq 0,05$.

Wyniki

Stężenia FSH i E₂ u kobiet premenopauzalnych i pomenopauzalnych w warunkach przed i po leczeniu przedstawia tab. II.

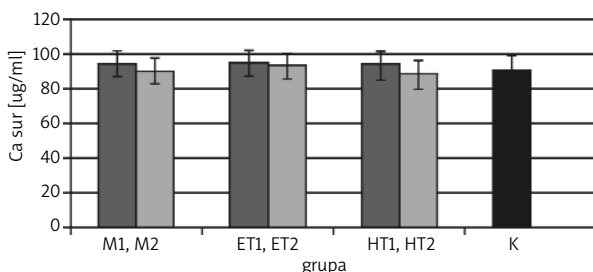
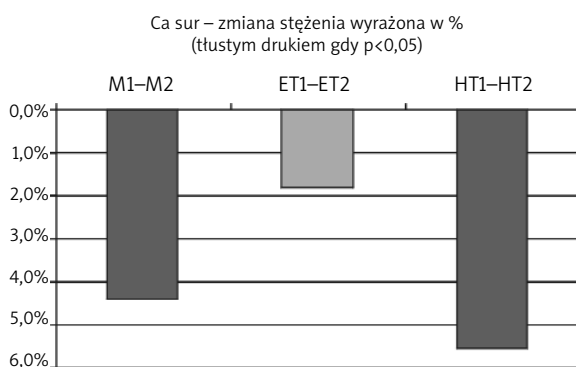
Stężenie E₂ w grupie kobiet pomenopauzalnych M1 było znamienne niższe niż w grupie K. Wzrastało istotnie po terapii i w grupie M2 było znacząco wyższe niż w M1, ale nadal pozostawało niższe niż w grupie K. Podobnie zachowywały się średnie stężenia E₂ w obu pod-

Tab. III. Stężenia wapnia i magnezu w surowicy i we krwi pełnej w grupach po menopauzie przed i po leczeniu hormonalnym oraz w grupie kontrolnej

Grupa		Ca sur (µg/ml)	Ca k.p. (µg/ml)	Mg sur (µg/ml)	Mg k.p. (µg/ml)
M1 (n=80)	\bar{x}	94,283 ^{ab}	48,272	18,878	27,38
	SD	±7,707	±5,075	±1,965	±2,213
M2 (n=80)	\bar{x}	90,128 ^b	46,449	18,684	28,191
	SD	±7,832	±5,838	±1,701	±2,329
ET1 (n=26)	\bar{x}	94,911 ^f	48,500	19,022	27,589
	SD	±7,843	±8,310	±1,606	±2,712
ET2 (n=26)		93,186 ^e	46,729	18,743	27,771
	SD	±7,371	±9,570	±1,397	±2,973
HT1 (n=540)	\bar{x}	93,914 ^{cd}	48,203	18,717	27,432
	SD	±8,165	±5,698	±2,124	±2,174
HT2 (n=54)	\bar{x}	88,711 ^{de}	46,031	18,843	28,368
	SD	±7,787	±4,715	±1,992	±2,350
K (n=40)	\bar{x}	90,916 ^{ac,f}	46,962	18,522	27,638
	SD	±9,245	±11,022	±2,175	±2,699

\bar{x} – średnia, SD – odchylenie standardowe różnice, znamienne statystycznie między grupami (przy $p < 0,05$): ^a – M1 i K, ^b – M1 i M2, ^c – HT1 i K, ^d – HT1 i HT2, ^e – ET2 i HT2, ^f – ET1 i K

grupach – wzrastały znacząco po terapii, ale nadal pozostawały istotnie niższe niż w grupie premenopauzalnej – K. Nie było istotnych różnic w stężeniach E_2 między obiema podgrupami zarówno przed jak i po terapii.

**Ryc. 1.** Stężenie wapnia w surowicy u kobiet po menopauzie przed i po leczeniu hormonalnym oraz w grupie kontrolnej**Ryc. 2.** Odsetek zmian stężenia wapnia w surowicy krwi u kobiet po menopauzie przed i po leczeniu hormonalnym

Stężenie FSH w grupie M1 było znamienne wyższe niż w grupie K, obniżyło się znacząco po leczeniu, tj. w grupie M2, ale nadal pozostawało istotnie wyższe niż w grupie K. Podobne tendencje były obserwowane, gdy analizowano średnie stężenia FSH w obu podgrupach w stosunku do grupy K, zarówno przed jak i po terapii. Nie było istotnych różnic w stężeniach FSO, gdy porównywano je między obiema podgrupami przed terapią i w podgrupach po obu typach terapii.

W tab. III przedstawiono stężenia Ca i Mg w surowicy i we krwi pełnej u kobiet po menopauzie przed i po leczeniu hormonalnym oraz w grupie K.

Stężenia Mg w surowicy i we krwi pełnej we wszystkich badanych grupach nie różniły się między sobą oraz w stosunku do grupy K i nie zmieniły się istotnie po leczeniu.

Stężenie Ca w surowicy i we krwi pełnej w grupie M1 mieściło się w granicach wartości prawidłowych, wynoszących odpowiednio 80–105 µg/ml oraz 37–60 µg/ml. Stężenie Ca w surowicy w grupie M1 było znacząco wyższe niż w grupie K. Po leczeniu istotnie obniżyło się i w grupie M2 było zbliżone do stwierdzonego w grupie K. W podgrupach ET1 i HT1 stężenia Ca w surowicy nie różniły się między sobą i były znacząco wyższe niż w grupie K. W grupie HT2 obserwowano istotne obniżenie stężenia Ca w surowicy po leczeniu do wartości zbliżonych jak w grupie K. W grupie ET₂ stężenie Ca w surowicy obniżyło się jednak niezamienne statystycznie i po leczeniu nie różniło się istotnie w stosunku do stwierdzonego w grupie K. Stężenie Ca w surowicy po leczeniu było istotnie wyższe w podgrupie ET₂ niż w HT2.

Stężenia Ca we krwi pełnej w grupie M1 oraz w podgrupach HT1 i ET1 były nieco wyższe niż w grupie kontrolnej, po leczeniu obserwowano niewielką, nieistotną statystycznie tendencję spadkową i w grupach HT2 oraz ET2 były one zbliżone do stwierdzonego w grupie kontrolnej. Zmiany stężenia Ca w surowicy u kobiet po menopauzie, przed i po leczeniu hormonalnym oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na ryc. 1 i 2. Zmiany stężenia Ca we krwi pełnej u kobiet po menopauzie przed i po leczeniu substytucyjnym oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na ryc. 3 i 4.

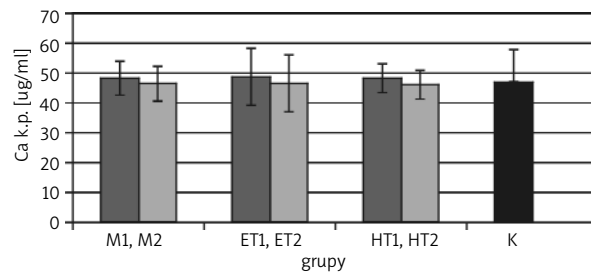
Analiza statystyczna nie wykazała korelacji między stężeniem Ca i Mg w surowicy i we krwi pełnej a stężeniem E_2 i FSH w badanych grupach zarówno przed, jak i po leczeniu hormonalnym.

Omówienie i dyskusja

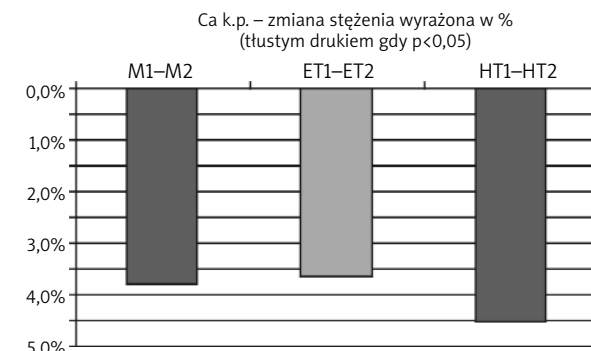
Wapń charakteryzuje się dużym gradientem stężenia przez błonowy i wewnątrzkomórkowo, jest go aż 10 tys. razy mniej niż zewnątrzkomórkowo. Czyni to z niego idealną cząstkę sygnalizacyjną, służącą szybkiej aktywacji komórki. Jego stężenia mogą bardzo znacznie się zmieniać w zależności od stopnia przepuszczalności błon komórkowych. Magnez jest głównym składnikiem przestrzeni wewnątrzkomórkowej i osiąga w cytozolu stężenia niewiele niższe od stężeń pozakomórkowych, co wpływa na to, iż jest cząsteczką o działaniu bardziej rozłożonym w czasie, długoterminowym i jego stężenia są bardziej stabilne [23]. Oznaczenia zawartości pierwiastków w surowicy krwi odzwierciedlają ich stężenie w płynie pozakomórkowym. Oznaczenie stężenia pierwiastków we krwi pełnej odzwierciedla ich stężenie wewnątrz elementów morfotycznych krwi oraz w surowicy. Zarówno w przypadku Ca, jak i Mg, ich aktywną w procesach fizjologicznych postacią jest forma zjonizowana. W przypadku Mg obserwuje się silną korelację ($r=0,903$) pomiędzy wartościami Mg zjonizowanego a całkowitego w surowicy krwi. W przypadku Ca korelacja ta jest wyrażona słabiej ($r=0,748$) [24].

Na podstawie uzyskanych przez nas danych widać, że pozakomórkowa frakcja Ca, której składową jest również aktywny czynnościowo Ca zjonizowany wykazuje większą wrażliwość na zmianę profilu hormonalnego pod wpływem HT niż wapń sumaryczny wewnątrz- i zewnątrzkomórkowy, którego odzwierciedleniem jest stężenie Ca we krwi pełnej.

W pracy wykazano, że u kobiet po menopauzie, niezależnie od typu menopauzy (naturalna czy chirurgiczna), stężenie Ca w surowicy krwi jest istotnie wyższe niż u kobiet przed menopauzą. Pod wpływem zastosowanej terapii hormonalnej w grupie kobiet pomenopauzalnych autorzy obserwowali istotne obniżenie stężenia Ca w surowicy krwi. Podobne obserwacje dotyczące stężenia Ca u kobiet w wieku menopauzalnym nieprzyjmujących leczenia substytucyjnego uzyskali inni badacze [17, 19, 21,



Ryc. 3. Stężenie wapnia we krwi pełnej u kobiet po menopauzie przed i po leczeniu substytucyjnym oraz w grupie kontrolnej



Ryc. 4. Odsetek zmian stężenia wapnia we krwi pełnej u kobiet po menopauzie przed i po leczeniu substytucyjnym

25–27]. Obniżenie się stężenia Ca pod wpływem terapii estrogeno-gestagenowej obserwowane było także przez innych autorów [25, 28]. Wyższe stężenia Ca we krwi u kobiet pomenopauzalnych i niestosujących terapii estrogenowej można tłumaczyć zwiększonym jego uwalnianiem z kości w stanach niedoboru estrogenów. Muneyyirci-Delale i wsp. stwierdzili, że stężenie zjonizowanego Ca i Mg w surowicy krwi kobiet przed menopauzą zmienia się istotnie w zależności od fazy cyklu miesięcznego, wraz ze zmianą stężeń hormonów płciowych. Przy niskich stężeniach estrogenów i testosteronu, stężenia Mg we krwi były porównywalnie wyższe, a stężenia Ca niższe w stosunku do fazy folikularnej, gdy następował wzrost stężenia estrogenów. W fazie lutealnej, gdy rośnie również stężenie progesteronu, obserwowano istotne obniżenie stężenia Mg oraz niewielki wzrost stężenia Ca w surowicy krwi. Wpływało to na istotne podwyższenie stosunku Ca/Mg [18]. Wskazuje to, że estrogeny modyfikują stężenia Ca i Mg we krwi. W innych badaniach Muneyyirci-Delale i wsp. porównywali stężenia Ca u kobiet w okresie menopauzy z kobietami w różnych fazach cyklu miesięcznego. Wykazali, że średnie stężenie Ca zjonizowanego we krwi kobiet pomenopauzalnych było istotnie wyższe niż u kobiet premenopauzalnych i to niezależnie od fazy cyklu miesięcznego [19]. Jest to zgodne z naszą obecną obserwacją.

Inne grupy badaczy, opierając się na badaniu zawartości Ca i Mg w moczu stwierdzili, że u kobiet pomeno-

pauzalnych istotnie większa jest utrata Ca i Mg przez nerki w stosunku do kobiet premenopauzalnych. Pod wpływem stosowania terapii hormonalnej autorzy obserwowali zmniejszenie wydalania Ca i/lub Mg z moczem u kobiet menopauzalnych i powrót do wartości obserwowanych przed menopauzą [20–22, 29–31]. W badaniach tych nie stwierdzano hipomagnezemii ani hipokalcemii, pomimo zwiększonej utraty tych pierwiastków przez nerki. Za przyczynę tego faktu oraz zwiększenia stężenia Ca i Mg we krwi powszechnie uznaje się zwiększenie nasilenia procesów katabolicznych w tkance kostnej z powodu niedoboru estrogenów [32]. Skutkuje to zwiększonym uwalnianiem minerałów do krwi, zwiększonym ich wydalaniem przez nerki i jak wiadomo – większym w tym okresie życia ryzykiem rozwoju osteoporozy [21, 22]. Nieliczni badacze postulowali, że niedobór estrogenów wpływa również w pewnym stopniu na wzrost resorpcji badanych minerałów w jelicie i stąd ich zwiększona zawartość we krwi i w moczu [20], jednak eksperymentalne badania jelitowej absorpcji Mg u szczurów po owariotomii leczonych estrogenami nie potwierdzają tego faktu [33].

Obserwowane przez innych badaczy zmniejszenie wydalania z moczem wymienionych pierwiastków po terapii estrogeno-gestagenowej i obserwowane przez nas w surowicy obniżenie stężenia Ca, a także tendencja do obniżenia stężenia tego jonu we krwi pełnej mogą być logicznie wytłumaczone. Zmniejszenie utraty minerałów przez nerki wraz z towarzyszącym jednoczesnym obniżeniem ich zawartości w surowicy krwi mogą świadczyć, że składniki te zostały zdeponowane w innej, stabilnej puli magazynowej w organizmie, jaką dla jonów Mg i Ca są kości. Zaobserwowane zmiany odzwierciedlają znany i udokumentowany już wcześniej przez innych badaczy korzystny wpływ estrogenów na zwiększenie wbudowywania Ca do kości i zahamowanie procesów resorpcyjnych [21, 22, 29]. Potwierdza to fakt, że estrogeny stanowią skuteczną ochronę przed osteoporozą pomenopauzalną [32].

Ciekawe jest, że najbardziej znamienne obniżenie stężenia Ca w surowicy nastąpiło u kobiet z menopauzą naturalną, które przyjmowały nie tylko estrogen, ale też progestagen. U tych z menopauzą chirurgiczną, leczonych samym estrogenem tendencja spadkowa była ponad 2-krotnie mniejsza i nie uzyskała istotności statystycznej. Wskazuje to, że działanie estrogenów może być istotnie potencjalizowane poprzez dodanie progestagenu. W dostępnym do tej pory piśmiennictwie nie prowadzono badań porównujących wpływ rodzaju terapii, tj. estrogenowej względem estrogeno-gestagenowej na stężenia Ca i Mg we krwi. Dołączenie progestagenu w naszym badaniu było niezbędne u kobiet z zachowaną macicą, gdyż jak wiadomo, hamuje on wywoływany estrogenami przerost lub rozwój raka błony śluzowej macicy [34, 35].

Stężenie Mg w badanej przez nas grupie kobiet po menopauzie zarówno naturalnej, jak i chirurgicznej

nie różniło się od stwierdzonego w grupie kobiet premenopauzalnych. Oba typy zastosowanej terapii hormonalnej nie wpłynęły istotnie na stężenie tego pierwiastka, które nie zmieniało się istotnie po leczeniu. Dane z piśmiennictwa, dotyczące zmian stężenia Mg we krwi pod wpływem steroidów płciowych są rozbieżne. W jednym z badań nie obserwowano zmian magnezemii zarówno w trakcie, jak i po zaprzestaniu terapii hormonalnej [28], w 2 innych pod wpływem tej terapii stężenie Mg istotnie się zmniejszało [26, 25]. W badaniu Muneyyirciego-Delalego zaobserwowano, że stężenie Mg u kobiet pomenopauzalnych było porównywalne ze stężeniem tego pierwiastka u kobiet będących we wczesnej fazie folikularnej cyklu miesięcznego, charakteryzującej się stosunkowo niskim stężeniem estrogenów i progesteronu. Natomiast w porównaniu do kobiet w fazie owulacyjnej, gdzie stężenie estrogenów jest najwyższe, stężenie Mg u kobiet po menopauzie było istotnie wyższe [19]. Muneyyirci-Delale, badając kobiety pomenopauzalnie zaobserwował ujemną korelację między stężeniem estrogenów w surowicy krwi a stężeniem Mg zjonizowanego. W naszej obserwacji nie stwierdzono podobnej korelacji w żadnej z poddanych badaniu grup zarówno przed, jak i po leczeniu. Może to wynikać m.in. z faktu, że stężenia tych pierwiastków są ściśle regulowane przez wiele innych mechanizmów, takich jak witamina D, czy stężenie parathormonu. Niektórzy badacze stwierdzili wyższe stężenia Mg w surowicy kobiet po menopauzie [21, 26, 27]. Wyniki autorów niniejszej pracy nie potwierdzają tych obserwacji. Można przypuszczać, że jedną z przyczyn tych różnic jest użycie innej metodyki prowadzenia badań, co utrudnia bezpośrednio ich porównywanie. W naszej pracy kobiety w grupie premenopauzalnej były badane w różnych fazach cyklu miesięcznego (czas od ostatniej miesiączki wynosił $0,75 \pm 0,3$ mies.), co mogło nie pozwolić na wyodrębnienie spośród kobiet miesiączkujących podgrupy z istotnie niższym stężeniem Mg i zaobserwowanie istniejącej ewentualnie różnicy.

Czy jest jakiś istotny związek zaobserwowanych niewielkich zmian w stężeniu Ca i Mg z występowaniem objawów zespołu klimakterycznego? Niektórzy twierdzą, że występowanie objawów naczynioruchowych i nerwowo-mięśniowych można po części tłumaczyć nie tylko zasadniczymi zmianami hormonalnymi, głównie nagłym obniżeniem się stężenia estrogenów, ale być może także, choć w znacznie mniejszym stopniu, zmianami wzajemnego stosunku stężeń tych jonów w surowicy krwi [5, 6, 10, 13, 14, 18, 19]. W naszym badaniu nie stwierdzono istotnych zmian w stężeniu Mg po menopauzie ani pod wpływem leczenia hormonalnego. Hipoteza wskazująca na możliwość udziału zaburzeń w stężeniu Mg jako jednego z wielu czynników biorących udział w patomechanizmie powstawania niektórych dolegliwości zespołu klimakterycznego nie została przez nas potwierdzona i weryfikacja jej wymaga przeprowadzenia szerszych badań, na dużo większej grupie kobiet w wieku pomeno-

pauzalnym oraz porównanie ich z grupą kobiet będących w tej samej fazie cyklu miesięcznego.

Wnioski

Podsumowując uzyskane wyniki badań stwierdza się, że kobiety po menopauzie mają wyższe stężenia Ca w surowicy i we krwi pełnej, które obniżają się po terapii estrogenowej i estrogeno-gestagenowej do wartości obserwowanych w grupie kobiet przed menopauzą. Należy podkreślić, że w obu badanych grupach stężenia tego pierwiastka mieszczą się w granicach uważanych za prawidłowe. Stężenia Mg w surowicy, jak i we krwi pełnej nie różnią się przed i po menopauzie. Leczenie hormonalne nie wpływa w istotny sposób na stężenie tego jonu.

Piśmiennictwo

- Janiri L, Gallo G, Nicoletti W. Calcium deficiency and supraorbital headache: A clinical study of adult subjects. *Cephalgia* 1986; 6: 211-8.
- Weisinger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet* 1998; 352: 391-6.
- Avis NE, Brockwell S, Colvin A. A universal menopausal syndrome? *Am J Med* 2005; 118 Suppl. 12B: 37-46.
- Hardy R, Kuh D. Change in psychological and vasomotor symptom reporting during the menopause. *Soc Sci Med* 2002; 55: 1975-88.
- Altura BM, Altura BT. Tension headaches and muscle tension: is there a role for magnesium? *Med Hypotheses* 2001; 57: 705-13.
- Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis – Part 2. *Headache* 2006; 46: 365-86.
- Standley CA, Whitty JE, Mason BA, Cotton DB. Serum ionized magnesium levels in normal and preeclamptic gestation. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 24-7.
- Mauskop A, Altura BM. Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraines. *Clin Neurosci* 1998; 5: 24-7.
- Gallai V, Sarchielli P, Coata G, et al. Serum and Salivary Magnesium Levels in Migraine. Results in a Group of Juvenile Patients. *Headache* 1992; 32: 132-5.
- Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, Altura BM. Deficiency in serum ionized magnesium but not total magnesium in patients with migraines. Possible role of ICa^{2+}/IMg^{2+} ratio. *Headache* 1993; 33: 135-8.
- Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, Altura BM. Ionized Mg, total Mg and IMg^{2+}/Ca^{2+} ratios in patients with episodic and chronic cluster headaches. *Headache* 1994; 5: 156-8.
- Marcus JC, Altura BT, Altura BM. Serum ionized magnesium in post-traumatic Headaches *J Pediatr* 2001; 139: 459-62.
- Mazzotta G, Sarchielli P, Alberti A, Gallai V. Intracellular Mg^{+2} concentration and electromyographical ischemic test in juvenile headache. *Cephalgia* 1999; 19: 802-9.
- Mazzotta G, Sarchielli P, Albert A, Gallai V. Electromyographical ischemic test, and intracellular and extracellular magnesium concentration in migraine and tension-type headache patients. *Headache* 1996; 36: 357-61.
- Saito N, Nishiyama S. Aging and magnesium. (Abstract). *Clin Calcium* 2005; 15: 29-36.
- Itura BM, Altura BT. Magnesium and cardiovascular biology: an important link between cardiovascular risk factors and atherogenesis. *Cell Mol Biol Res* 1995; 41: 347-59.
- Sokoll LJ, Dawson-Hughes B. Effect of menopause and aging on serum total and ionized calcium and protein concentrations. *Calcif Tissue Int* 1989; 44: 181-5.
- Muneyyirci-Delale O, Nacharaju VL, Altura BM, et al. Sex steroid hormones modulate serum ionized magnesium and calcium levels throughout the menstrual cycle in women. *Fertil Steril* 1998; 69: 958-62.
- Muneyyirci-Delale O, Nacharaju VL, Dalloul M, et al. Serum ionized magnesium and calcium in women after menopause: inverse relation of estrogen with ionized magnesium. *Fertil Steril* 1999; 71: 869-72.
- McNair P, Christiansen C, Transbol I. Effect of menopause and estrogen substitutional therapy on magnesium metabolism. *Miner Electrolyte Metab* 1984; 10: 84-7.
- Hodgkinson A. Plasma electrolyte concentrations in women and the effects of oestrogen administration. *Maturitas* 1982; 4: 247-56.
- Goulding A, McChesney R. Oestrogen-progesterone oral contraceptives and urinary calcium excretion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 6: 449-54.
- Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, et al. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta* 2000; 294: 1-26.
- Koch SM, Warters RD, Mehlhorn U. The simultaneous measurement of ionized and total calcium and ionized and total magnesium in intensive care unit patients. *J Crit Care* 2002; 17: 203-5.
- Meram I, Balat O, Tamer L, Ugur MG. Trace elements and vitamin levels in menopausal women receiving hormone replacement therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2003; 30: 32-4.
- Lindsay R, Hart DM, Forrest C. Effect of a natural and artificial menopause on serum, urinary and erythrocyte magnesium. *Clin Sci* 1980; 58: 255-7.
- Stanton MF, Lowenstein FW. Serum magnesium in women during pregnancy, while taking contraceptives, and after menopause. *J Am Coll Nutr* 1987; 6: 313-9.
- Zofkova I, Kancheva RL. Effect of estrogen status on bone regulating hormones. *Bone* 1996; 19: 227-32.
- Bureau I, Anderson RA, Arnaud J, et al. Trace mineral status in post menopausal women: impact of hormonal replacement therapy. *J Trace Elem Med Biol* 2002; 16: 9-13.
- Kaplan B, Neri A, Kitai E, et al. Low dose estrogen replacement therapy in early postmenopausal women effect on urinary magnesium and calcium: creatinine ratios. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1994; 21: 170-2.
- Schlemmer A, P? denphant J, Riis BJ, Christiansen C. Urinary magnesium in early postmenopausal women. Influence of hormone therapy on calcium. *Magnes Trace Elem* 1991-1992; 10: 34-9.
- Sobczuk A. Osteoporozza pomenopauzalna – etiopatogeneza, diagnostyka i leczenie. *Nowa Klinika* 2001; 8: 26-30.
- Coudray C, Gaumet N, Bellanger J, et al. Influence of age and hormonal treatment on intestinal absorptoin of magnesium in ovariectomized rats. *Magnes Res* 1999; 12: 109-14.
- Gambrell RD Jr. The prevention of endometrial cancer in postmenopausal women with progestogens. *Maturitas* 1978, 1: 107-12.
- Skalba P. *Endokrynologia ginekologiczna*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, wyd. II, 1998; 63-72, 303-25