

Bojana Pinter¹

Spolni hormoni in njihovi biološki učinki

Sex Hormones and Their Biological Effects

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: spolni hormoni, estrogeni, androgeni, korpus luteum hormoni, hormonsko nadomestno zdravljenje

Ženske in moške spolne žleze, skorja nadledvičnice ter posteljica tvorijo spolne hormone, ki vplivajo na razvoj in vzdrževanje tkivih struktur, ki so neposredno ali posredno povezane z reprodukcijo. Glavne skupine spolnih hormonov so tri: estrogeni, gestageni in androgeni. V hormonskem zdravljenju uporabljamo naravne, polsintetične ali sintetične spolne hormone, ki se med sabo razlikujejo v bioloških učinkih. V prispevku prikazujemo značilnosti različnih hormonskih učinkovin. Poznavanje raznolikosti bioloških učinkov spolnih hormonov odpira širše možnosti učinkovite klinične rabe spolnih hormonov pri hormonskem zdravljenju v ginekologiji in andrologiji.

ABSTRACT

KEY WORDS: sex hormones, estrogens, androgens, corpus luteum hormones, hormone replacement therapy

Sex hormones, which are involved in the development and maintenance of reproductive tissue, are produced by female and male gonads, suprarenal cortex and the placenta. There are three main sex hormone groups: estrogens, gestagens and androgens. Natural, native-synthetic and synthetic hormones are used in hormonal therapy. The paper presents the characteristics of different hormonal substances. Knowledge of the different biological effects of sex hormones facilitates the clinical use of these hormones in hormonal therapy in the fields of gynecology and andrology.

¹ Asist. dr. sc. Bojana Pinter, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, SPS Ginekološka klinika, Klinični center, Šljajmerjeva 3, 1000 Ljubljana.

UVOD

Ženske in moške spolne žleze, skorja nadledvičnice ter posteljica tvorijo spolne hormone, ki vplivajo na razvoj in vzdrževanje tkivnih struktur, ki so neposredno ali posredno povezane z reprodukcijo. Izločanje spolnih hormonov uravnava gonadotropna hormona sprednjega režnja hipofize, FSH (folikle spodbujajoči hormon) in LH (luteinizirajoči hormon). Raven gonadotropnih hormonov je odvisna od aktivnosti hipotalamusa in cirkulirajočih spolnih hormonov (1).

Glavne skupine spolnih hormonov so tri: estrogeni, gestageni in androgeni. V reproduktivnem obdobju ženske jajčnik izloča večino estrogenov, ki jih najdemo v krvnem obtoku. Estrogen, ki ga v jajčniku izločajo celice granulose, je v večini v obliki 17 β -estradiola, manj pomembna količina estradiola (5%) pa nastane tudi s periferno konverzijo estrona, testosterona in androstendiona. Estron, ki je biološko slabše aktiven estrogen, nastane s periferno konverzijo androstendiona (za konverzijo je najpomembnejše tkivo maščevja), s presnovo estradiola in estrona pa nastane estriol, ki je biološko najmanj učinkovit estrogen (1).

Progesteron (gestagen) proizvajajo celice granulose rumenega telesca, zato se ravni progesterona zvišajo neposredno po ovulaciji. V folikularni fazi glavnina progesterona izhaja iz periferne konverzije pregnenolona in pregnenolonsulfata, ki ju izloča nadledvičnica (1).

Glavni androgen v reproduktivnem obdobju, ki ga izločajo jajčniki, je androstendion. Drugi najpomembnejši androgen je testosteron: približno polovica cirkulirajočega testosterona izhaja iz periferne konverzije androstendiona, preostalo polovico pa neposredno izločajo jajčniki in nadledvična žleza. Testosteron se v tkivih presnavlja v dihidrotestosteron (DHT). Nadledvična žleza izloča tudi biološko slabši androgen dehidroepiandrosteron (DHEA) (1).

Spolni hormoni so po kemični naravi maščobotopni steroidi. Po krvi se prenašajo vezani na vezalne beljakovine, SHBG (vezalna beljakovina za spolne hormone, angl. *sex hormone binding globulin*) in albumine, ali prosti. Vežalne beljakovine olajšajo prenos spolnih hormonov, v ciljno celico pa lahko vstopajo le nevezani, prosto plavajoči spolni hormoni. Glavni dejavnik, ki določa raven pro-

sto krožečih spolnih hormonov, je serumska koncentracija SHBG, stopnja vezave na vezalne beljakovine pa določa biološko razpoložljivost spolnih hormonov (2).

GENOMSKI MEHANIZEM DELOVANJA SPOLNIH HORMONOV

Prosti nevezani spolni hormon vstopi v ciljno celico in se veže na steroidni receptor, ki je v celičnem jedru. Steroidni receptorji spadajo med t. i. »od liganda odvisne transkripcijske dejavnike«, od katerih je odvisen biološki učinek spolnih hormonov (3). Kompleks hormon-receptor se veže na specifično regijo DNK (deoksiribonukleinske kisline), ki je blizu promotorja ciljnega gena, in stimulira ali povzroči prepis (transkripcijo) DNK v m-RNK (ribonukleinska kislina), ki se nato v citoplazmi prevede v beljakovino. Biološki učinek spolnih hormonov se izraža preko teh novih proteinov, ki učinkujejo avtokrino, parakrino in endokrino (4).

VIRI SPOLNIH HORMONOV V HORMONSKIH PRIPRAVKIH

Spolne hormone, ki jih uporabljamo pri hormonskem zdravljenju, lahko delimo v tri skupine:

- Naravni hormoni: Izvor substance je v naravi. Substanco lahko predelamo v zdravilo z minimalnimi postopki, ki ne zahtevajo nobene kemične spremembe. Primer: konjugirani konjski estrogen.
- Nativno-sintetični ali polysintetični hormoni: Izvor substance je v naravi (npr. 17 β -estradiol), vendar ga moramo za uporabo kot zdravilo sintetizirati iz prekurzorjev naravnih snovi (npr. iz soje, mehiške korenine). Steroidni hormoni, ki jih tako sintetiziramo, so po kemični zgradbi in biološki aktivnosti enaki humanim in živalskim hormonom. Primer: estradiol, sintetični konjugirani estrogeni, progesteron.
- Sintetični hormoni: Steroidov v tej obliki ni najti v naravi, so kemično sintetizirani na novo, lahko tudi iz rastlinskih izvorov, in se po kemični zgradbi razlikujejo od naravnih hormonov. Primer: etinilestradiol, levonorgestrel, medroksiprogesteronacetat (3).

ESTROGENI

Po peroralnem dajanju estrogeni prehajajo neposredno v jetrni krvni obtok. Estradiol se v jetrih ob prvem prehodu pretvori v estron, zato je raven estrona v krvi višja od ravni estradiola. Pri drugih načinih dajanja, kjer prvega prehoda skozi jetra ni, pa je raven estradiola višja od estrona. Začetna visoka koncentracija estrogenov povzroči spremembe v jetrni presnovi. Pri transdermalni in drugih oblikah parenteralnega dajanja estrogenov (kožne kreme in geli, podkožni vsadki) prvega učinka prehoda skozi jetra ni, zato so presnovne spremembe manj izrazite. Po vaginalnem dajanju estrogenov (vaginalete, kreme, vaginalni obroči) so ravni estrogenov v krvi skorajda nespremenjene, zato ne pride do sprememb v jetrnih parametrih (3).

Biološki učinki estrogenov

Estrogeni spodbudijo razvoj ženskih spolnih organov in drugotnih spolnih znakov. Estrogeni spodbudijo rast in razvoj tkiva dojk in skeleta in so sestavni del fiziologije pubertete, menstruacije, ovulacijskih ciklusov in nosečnosti. Vzdržujejo urogenitalno funkcijo ter vazomotorično stabilnost (5).

V jetrih se po peroralnem dajanju estrogenov poveča sinteza SHGB, angiotenzinogena, lipoproteinov velike gostote (HDL), trigliceridov, zniža pa sinteza celotnega holesterola in lipoproteinov majhne gostote (LDL). Estrogeni v jetrih spodbudijo sintezo angiotenzinogena, zato se ob estrogenskem zdravljenju lahko pojavi zvišanje krvnega tlaka (3).

Lipoproteini majhne gostote (LDL) so dejavnik tveganja za aterosklerozo. Večina študij poroča o kardioprotektivnem učinku hormonskega nadomestnega zdravljenja (HNZ) pri pomenopavzalnih ženskah. Mehanizem delovanja še ni pojasnjen. Sprva je veljalo, da so za ugoden učinek odgovorne spremembe v vrednostih holesterola, zmanjšanje LDL in zvečanje HDL, vendar študije kažejo, da ti dejavniki prispevajo le 25–39 % h srčnožilni zaščiti. Nedavne študije kažejo, da je pomembnejši učinek na oksidacijo LDL, ki *in vivo* začena aterosklerozo. Estrogeni namreč delujejo antioksidativno, zavirajo oksidacijo LDL, in to naj bi bil kardioprotektivni mehanizem delovanja estrogenov (3).

Estrogeni neposredno ugodno učinkujejo na miokardij, koronarne žile, pretok krvi, koagulacijo in fibrinolizo. Na drugi strani estrogeni zvečajo adhezivnost trombocitov in zmanjšajo dejavnike, ki sicer zavrejo trombozo (antitrombin III). Poleg tega zvišajo vrednosti koagulacijskih dejavnikov: fibrinogena, faktorjev VII, IX, X, XII in protrombina (6).

Estrogeni zmanjšajo resorpcijo kosti in zmanjšajo hitrost remodelacije kosti, zato ohranjajo kostno maso v peri- in pomenopavzi. Najmanjši odmerek, ki še ohranja kostno maso v pomenopavzi, je 0,625 mg konjugiranega konjskega estrogena ali 0,625 mg estrogenih estrov (estradiolvalerat) ali 1 mg mikroniziranega estradiola (7).

Vrste estrogenov

- naravni hormoni: konjugirani konjski estrogen;
- nativno-sintetični ali polysintetični hormoni: estradiol, estron, estronsulfat, estriol, estradiolvalerat;
- sintetični hormoni: mestranol, etinilestradiol, dietilstilbestrol, dienestrol (3).

Konjugirani konjski estrogen (CEE, angl. *conjugated equine estrogen*) je najpogostejše predpisani estrogen v hormonskem nadomestnem zdravljenju. Je kompleksen naravni ekstrakt iz urina bregjih kobil in vsebuje več kot 10 različnih estrogenov v obliki sulfatnih estrov (50 % estronsulfat, 25 % ekvilinsulfat in 15 % 17 α -dihidroekvinilsulfat in drugi). Skupni biološki in klinični učinek, ki ga opazimo pri pomenopavzalnih ženskah, je vsota vseh posameznih aktivnosti vseh estrogenih sestavin. CEE je trikrat bolj potenten pri indukciji jetrnih proteinov kot nativni estradiol ali estronsulfat (7).

Konjugirane oblike nativnih estrogenov (npr. **estradiolvalerat**) in **mikronizirane oblike estradiola** se bolje absorbirajo kot **nekonjugirani estradiol**, zato so tudi biološki učinki na tkiva večji (3). **Estriol** pa ima večji biološki učinek na maternični vrat, nožnico in vulvo ter relativno šibek učinek na endometriji (8).

Mestranol, sintetični estrogen, se *in vivo* pretvori v etinilestradiol. Ekvivalent 0,05 mg mestranola je 0,035 mg etinilestradiola. **Etinilestradiol** se hitro vsrka iz gastrointestinalnega trakta. Zaradi etinilne skupine se

počasi deaktivira v jetrih, zato je njegov učinek na sintezo jetrnih proteinov podaljšan. Čeprav etinilestradiol močno zviša ravni SHBG, za uporabo v pomenopavzi ni primeren. Ker se ne veže na SHBG, je skoraj ves biološko razpoložljiv, kar se kaže v večjem spodbujanju jetrne aktivnosti. Etinilestradiol se pretežno uporablja v kombinirani oralni hormonski kontracepciji (2). Večina epidemioloških raziskav je pokazala povezano med velikim odmerkom oralne hormonske kontracepcije z $\geq 0,05$ mg etinilestradiola in večjim tveganjem za bolezni srca in ožilja (srčno-mišični infarkt, možganska kap, tromboembolični zapleti), predvsem pri ženskah, starejših od 35 let, in pri kadilkah z drugimi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni. Tveganje za bolezni srca in ožilja je pri preparatih majhnih odmerkov z manj kot 0,05 mg etinilestradiola manjše (9, 10). **Dietilstilbestrol** je sintetični nesteroidni estrogen, ki se ponekod še uporablja za lokalno zdravljenje vaginalne atrofije. **Dienestrol** je sintetični nesteroidni estrogen, strukturno podoben dietilstilbestrolu, uporablja se za lokalno zdravljenje menopavznih in pomenopavznih genitalnih in vulvarnih simptomov (11).

Posebno vrst estrogenov predstavljajo **selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev** (SERM – angl. *selective estrogen receptor modulators*). To so estrogeni, ki tkivno specifično delujejo kot agonisti ali antagonist estrogenov, tipična predstavnika sta **tamoksifen** in **raloksifen**. Oba hormona delujeta kot agonista na kost in maščobe (zavirata resorpcijo kosti, znižata celokupni holesterol in LDL), v tkivu dojke pa delujeta antagonistično na rast od estrogena odvisnih tumorjev. Na maternico tamoksifen deluje kot delni agonist (hiperplazija endometrija), raloksifen pa kot antagonist na maternico ne vpliva (12). Tamoksifen se uporablja pri zdravljenju raka dojke, raloksifen pa za preprečevanje pomenopavzne osteoporoze (13).

V sklop SERM sodi tudi **klomifen**, ki je steroidni hormon z estrogenim in antiestrogenim delovanjem. Na estrogenske receptorje v hipotalamusu in hipofizi deluje kot kompetitivni zaviralec estradiola. Zaviranje hipotalamičnih receptorjev izzove večjo sintezo GnRH (gonadotropine sproščujočega hormona) in večje izločanje FSH in LH. Uporablja ga za indukcijo in spodbujanje ovulacije (14).

GESTAGENI

Progesteron in medroksiprogesteronacetat se po vsrkanju v gastrointestinalnem traktu večinoma vežeta na albumin in transkortin. Aktivni metaboliti se presnovijo v glukuronide in izločajo z urinom (3,15).

Biološki učinki gestagenov

Gestagene uporabljamo pri hormonskem zdravljenju predvsem zato, da zmanjšamo učinek estrogenov na endometrij. Gestageni delujejo antiestrogeno, ker zmanjšajo število estrogenskih receptorjev, zavirajo mitotično aktivnost celic ter pospešijo presnovo estrogenov (17- β dehidrogenaza) v manj aktivne oblike. Estrogeni na drugi strani zvišajo sintezo gestagenskih receptorjev in tako okrepijo biološki učinek gestagenov, ki po negativni povratni zanki zavrejo estrogenske receptorje (16).

V odvisnosti od vrste in odmerkov kažejo gestageni različne stopnje gestagene, estrogene, anabolne, androgene in glukokortikoidne aktivnosti. Gestageni delujejo antiproliferativno na endometrij, delujejo antianoreksično (zvišanje telesne mase), antineoplastično (supresija steroidnih receptorjev, neposredni antiproliferativni učinek na celice, pospešena diferenciacija celic), v visokih odmerkih zavrejo hipotalamo-hipofizno-ovarijsko os in hipotalamo-hipofizno-suprarenalno os. Gestageni delujejo termogeno, protivnetno ter spodbujajo dihalni center. Sproščajo mišice uterusa, vzdržujejo nosečnost, zmanjšajo imunski odziv in v sodelovanju z estrogeni spodbudijo rast in razvoj dojke. Nekateri gestageni zadržujejo natrij in vodo v telesu. Gestageni v kombinaciji z estrogeni vzajemno ugodno vplivajo na kostno maso (16).

Gestageni lahko zmanjšajo ugoden učinek estrogenov na lipoproteine, zvišajo LDL in znižajo HDL. Vpliv gestagenov na lipide je odvisen od androgene aktivnosti. Nativni progesteron edini ne vpliva na lipidni profil, največji neugodni učinek na lipoproteine pa imajo derivati 19-nortestosterona. Zato je pomembno, da uporabljamo čim nižje odmerke zdravil. Npr. na profil lipidov ne vpliva noretisteron v dnevnem odmerku 1 mg ali manj ter 2,5 do 5 mg MPA 12 do 14 dni na mesec (7).

Gestageni ne vplivajo pomembno na strjevanje krvi in zlepljanje trombocitov, lahko pa zmanjšajo glukozno toleranco (16).

Vrste gestagenov

- nativni / sintetični ali polysintetični gestageni: progesteron, 17-hidrokspirogesteron;
- sintetični gestageni:
 - pregnani (derivati 17-hidroksiprogesterona): medroksiprogesteronacetat (MPA), megestrolacetat, didrogesteron, klormadinonacetat, ciproteronacetat;
 - estrani (derivati 19-nortestosterona): linestrenol, noretinodrel, noretisteronacetat, etinodioldiacetat, noretisteron (imenovan tudi noretindron), tibolon, mifepriston;
 - gonani (derivati 19-nortestosterona): levonorgestrel, dezogestrel, norgestim, gestoden, dienogest (3, 15).

Nativni progesteron (progesteron, 17-hidroksi-progesteron) je edina komponenta z značilno biološko vlogo, vendar je biološka razpoložljivost po peroralni aplikaciji majhna zaradi hitre inaktivacije hormona pri prvem prehodu skozi jetra (16). **Mikronizirane oblike progesterona** v oljni suspenziji so obstojnejše, ker se verjetno resorbirajo preko limfatičnega sistema. Mikronizirana oblika zagotavlja optimalno biološko razpoložljivost in nima stranskih učinkov, ki so povezani z androgeno aktivnostjo (profil lipidov, metabolizem ogljikovih hidratov). Višje ravni progesterona lahko dosežemo tudi z intramuskularno injekcijo (17, 18).

Medroksiprogesteronacetat (MPA) je sintetični gestagen, glede na biološke učinke pa zelo podoben naravnemu progesteronu (15). **Didrogesteron** učinkuje podobno kot progesteron, je brez androgene in estrogene aktivnosti, zato v kombiniranem zdravljenju z estrogeni ne zmanjša ugodnega učinka estrogenov na metabolizem lipidov (14). **Ciproteronacetat** je peroralni gestagen z antiandrogenim učinkom. Je kompetitivni zaviralec dihidrotestosterona (DHT) na androgenih receptorjih, zato ga v kombinaciji z estrogeni uporabljamo pri zdravljenju aken in funkcionalne androgenizacije. Pri moških se uporablja za vzporedno zdravljenje karcinoma prostate, včasih pa se je

uporabljal tudi za zmanjševanje libida pri hiperseksualnosti. Redka stranska učinka sta zmanjšanje kostne mase in spremenjena funkcija jeter (19).

19-nortestosteroni (noretisteron) so derivati testosterona in imajo večjo gestageno aktivnost in manjšo androgeno aktivnost kot testosteron, vendar še lahko kažejo nekaj androgenih učinkov. So oralno učinkoviti. Linestrenol, noretinodrel, noretisteronacetat ter etinodioldiacetat se presnovijo v noretisteron (14). **Tibolon** je gestagen z estrogenim in šibkim androgenim delovanjem in je lahko alternativa kombiniranemu estrogensko-gestagenskemu zdravljenju v pomenopavzi (14). **Mifepriston ali RU 486** je derivat 19-nortestosterona. Njegova afiniteta za gestagenske receptorje je 5-krat višja od afinitete progesterona. V odsotnosti progesterona deluje mifepriston kot gestagenski agonist, npr. pri pomenopavznih ženskah, sicer pa kot antagonist. Mifepriston zdaj uporabljamo kot »abortivno tabletko« v kombinaciji s prostaglandini, ker povzroči luteolizo ter zveča krčljivost miometrija. Kombinacija agonistične in antagonistične gestagene aktivnosti in antiestrogenih učinkov na endometriju odpira nove možnosti uporabe mifepristona, npr. za kontracepcijo, zdravljenje endometrioz, miomov, Cushingovega sindroma in hormonsko odvisnih karcinomov ter indukcijo poroda (20).

Levonorgestrel in norgestrel sta najbolj androgeno učinkovita od vseh gestagenov, celo bolj kot noretisteron. Gestageni, ki so v pripravkih oralne kontracepcije tretje generacije – **dezogestrel, norgestim in gestoden** – imajo bolj izbirno gestageno aktivnost in manjšo androgeno aktivnost kot ostali gestageni. Zato so neželeni presnovni učinki redkejši. V kombinaciji z estrogeni je tako ohranjen ugoden učinek estrogenov na lipidno presnovo (zvišanje HDL). Manjši odmerki gestagenov v pripravkih tudi ne vplivajo na presnovo ogljikovih hidratov (21). **Dienogest** ima poleg gestagene učinkovitosti še antiandrogeni učinek (22).

ANDROGENI

Testosteron se po oralnem dajanju v jetrih popolnoma presnavlja še preden pride v sistemski krvni obtok, zato so primernejše

različne oblike parenteralnega dajanja: intramuskularne injekcije, podkožni implanti in transdermalni obliži testosteronskih estrov (cipionat, enantat, propionat). Estri se najprej hidrolizirajo v aktivni testosteron, ki se v jetrih počasneje presnavlja, ker ni učinka prvega prehoda skozi jetra (23). V ciljnih tkivih se testosteron pod vplivom 5- α -reduktaze presnavlja v dihidrotestosteron (DHT) in aromatizira v estradiol. Približno 80 % testosterona se v krvi veže na SHBG, 19 % na albumin, 1 % pa je nevezanega. Presnovek DHT ima večjo afiniteto za SHBG kot testosteron. Večina presnovkov se v konjugirani obliki (glukuronidi, sulfati) izloča v urin, nekaj pa jih prehaja tudi v enterohepatični krvni obtok (1).

Biološki učinki androgenov

Fiziološke koncentracije androgenov spodbujajo spermatogenezo in spolno dozorevanje dečkov v puberteti ter razvoj in vzdrževanje moških drugotnih spolnih značilnosti. Sem spadajo rast in dozorevanje prostate, semenjaka, spolnega uda, mošnje, poraščenost po moškem tipu, rast mišične mase, povečanje grla, odebelitev glasilk. Androgeni pospešujejo linearno rast in zvečajo kostno maso ter skupaj z estrogeni in rastnimi dejavniki pospešijo zapiranje epifiz. Androgeni poleg tega spodbujajo sintezo eritropoetina in s tem produkcijo eritrocitov (23).

Posebno področje klinične uporabe androgenov je pomenopavzno obdobje, ko začne raven androgenov pri večini žensk počasi upadati. Dodajanje androgenov v pomenopavzi v kombinaciji z estrogeni lahko pozitivno učinkuje na kvaliteto življenja (izboljšanje počutja, spolnega nagona, energije). Z dodajanjem androgenov lahko znižamo tveganje za razvoj osteoporoze. Stranski učinki so lahko virilizacija, ki je odvisna od odmerka in trajanja zdravljenja, ter zvišanje srčnožilnih zapletov ter hepatotoksičnost. Ker je kombinacija estrogenov in androgenov na voljo šele zadnja leta, bo treba klinične učinke androgenega zdravljenja pri pomenopavznih ženskah dolgotrajno spremljati in jih ovrednotiti (24).

Dolgotrajno zdravljenje z velikimi odmerki androgenov zveča pojav jetrnih tumorjev, zaviranje spermatogeneze pri moških ter ame-

norejo in virilizem pri ženskah. V nosečnosti zunanji androgeni povzročijo maskulinizacijo plodu, zato so v nosečnosti kontraindicirani. Pri otrocih lahko androgeni povzročijo prezgodnje zapiranje epifiz ter prezgodnjo puberteto, pri starejših moških pa hiperplazijo prostate ali spodbudijo rast okulturnih rakov prostate (23).

Farmakološki odmerki androgenov lahko zvišajo ali znižajo ravni glukoze v krvi, zvišajo celotni holesterol, znižajo HDL, zvišajo LDL ter znižajo SHBG (23).

Vrste androgenov

- naravni androgeni: testosteron, prasteron ali dehidroepiandrosteron (DHEA);
- nativni/sintetični ali polysintetični androgeni: testosteron cipionat, testosteron enantat, testosteron propionat;
- sintetični androgeni: fluoksimesteron, metiltestosteron, mesterolol, danazol (14, 23).

Testosteron in testosteronski estri, ki jih dajamo parenteralno v obliki intramuskularnih injekcij, transdermalnih obližev ali podkožnih vsadkov, so za zdravljenje primernejši od peroralnih pripravkov sintetičnih androgenov, ki so bolj hepatotoksični (14).

Prasteron ali DHEA je naraven, vendar šibek androgen in hkrati steroidni hormon, ki ga je največ v obtoku. Njegova fiziološka vloga še ni povsem jasna, predvsem pomen upadanja prasterona s starostjo in povezava s pogostejšim pojavom bolezni v starosti. Prasteron ima tako androgene kot estrogene lastnosti. Pri moških naj bi estrogene lastnosti prevladale in tako ščitile pred boleznimi srca in ožilja. Prasteronenantat uporabljamo parenteralno v kombinaciji z estradiolvaleratom pri zdravljenju menopavzalnih motenj po kirurški ooforektomiji, ko nenadoma pade raven endogenih estrogenov in androgenov, ter za hormonsko nadomestno zdravljenje v pomenopavzi (14).

Fluoksimesteron in metiltestosteron, ki sta sintetična androgena, se v jetrih počasneje presnavljata, zato se lahko uporabljata peroralno. **Mesterolol** je prav tako peroralni androgen, vendar z manjšim zaviralnim učinkom na funkcijo testisov kot testosteron: ne zavira izločanja gonadotropinov ali sper-

matogeneze. **Danazol** je šibek peroralni androgen z antiestrogenim delovanjem. Zaradi delovanja na hipotalamus in hipofizo zavre izločanje FSH in LH ter prepreči nastanek vrha LH, s čimer povzroči anovulacijo. Z neposredno vezavo na androgene in gestagene receptorje v endometriju povzroči regresijo endometrija. Uporabljamo ga pri zdravljenju endometrioze, benignih boleznih dojk, disfunkcijskih krvavitev ter pri predoperativnih pripravah endometrija. Zaradi

androgenih lastnosti je danazol kontraindiciran v času nosečnosti in dojenja (14).

ZAKLJUČEK

Poznavanje raznolikosti bioloških učinkov estrogenov, gestagenov in androgenov odpira širše možnosti učinkovite klinične rabe spolnih hormonov pri hormonskem zdravljenju v ginekologiji.

LITERATURA

1. Hade JJ, DeCherney AH. Sex steroids hormone metabolism in the climacteric woman. In: Eskin BA ed. *The menopause. Comprehensive management*. 4th edition. New York: Parthenon Pub; 1999. pp. 87-96.
2. Fotherby K. Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy. *Contraception* 1996; 54: 59-69.
3. Bhavani BR. Pharmacology of hormonal therapeutic agents. In: Eskin BA ed. *The menopause. Comprehensive management*. 4th edition. New York: Parthenon Pub; 1999. pp. 229-56.
4. Marc J. Receptor vitamina D in osteoporoz. *Zdrav Vestn* 1998; 67: 651-3.
5. Anon. Estrogens. Systemic. In: *Drug information for the health care professional. USP DI. Volume I*. 19th edition. Engelwood: Micromedex; 1999. pp. 1383-91.
6. Schwartz J, Freeman R, Frishman W. Clinical pharmacology of estrogens: cardiovascular actions and cardioprotective benefits of replacement therapy in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 1-16.
7. Scharbo-Dehaan M. Hormone replacement therapy. *Nurse Pract* 1996; 21: 1-13.
8. Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet* 1999; 353: 571-80.
9. Benagiano G, Primiero FM. Safety of modern oral contraception: the options for women: lessons to be learned. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 633-8.
10. Crosignani PG, Vecchia CL. Concordant and discordant effects on cardiovascular risks exerted by oestrogen and progestogen in women using oral contraception and hormone replacement therapy. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 681-7.
11. Anon. Estrogens. Vaginal. In: *Drug information for the health care professional. USP DI. Volume I*. 19th edition. Engelwood: Micromedex; 1999: 1391-6.
12. Bryant HU, Dere WH. Selective estrogen receptor modulators: an alternative to hormone replacement therapy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217: 45-52.
13. Scott JA, Da Camara CC, Early JE. Raloxifene. A selective estrogen receptor modulator. *Am Fam Physician* 1999; 60: 1131-9.
14. Anon. Sex hormones. In: *Reynolds JEF ed. Martindale. The extra pharmacopoeia. 31st edition*. London: Royal pharmaceutical society; 1996: 1469-510.
15. Peterson CM. Progestogens, progesterone antagonists, progesterone, and androgens: synthesis, classification, and use. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38: 813-20.
16. Anon. Progestins. Systemic. In: *Drug information for the health care professional. USP DI. Volume I*. 19th edition. Engelwood: Micromedex; 1999: 2400-13.
17. de Lignieres B. Oral micronized progesterone. *Clin Ther* 1999; 21: 41-60.
18. Fitzpatrick LA, Good A. Micronized progesterone: clinical indications and comparison with current treatments. *Fertil Steril* 1999; 72: 389-97.
19. Tartagni M, Schonauer LM, De Salvia MA, Cicinelli E, De Pergola G, D'Addario V. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2000; 73: 718-23.
20. Spitz IM, Robbins A. Mechanism of action and clinical effects of antiprogestins on the non-pregnant uterus. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 584-93.
21. Stanczyk FZ. Pharmacokinetics of the new progestogens and influence of gestodene and desogestrel on ethinylestradiol metabolism. *Contraception* 1997; 55: 267-72.
22. Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestogens. *Drugs* 1996; 51: 188-215.
23. Anon. Androgens. Systemic. In: *Drug information for the health care professional. USP DI. Volume I*. 19th edition. Engelwood: Micromedex; 1999: 118-26.
24. Gelfand MM, Wiita B. Androgen and estrogen-androgen hormone replacement therapy: a review of the safety literature. *Clin Ther* 1997; 19: 383-404.