

Katedra i I Klinika Położnictwa i Chorób Kobięcych. Wydział Lekarski
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: doc. dr Adam Bartoszewski

Józef DANIŁOŚ

**Badanie poziomu obojętnych 17-ketosteroidów w moczu jako przyczynęk
do wyjaśnienia fizjopatologii okresu przekwitania u kobiet**

Исследование уровня нейтральных 17-кетостероидов в моче для выяснения
физиопатологии климактерического периода у женщин

The Determination of 17-Ketosteroids in the Urine of Women to Elucidate
the Physiopathology of Climacterium

Okres przekwitania u kobiet, a szczególnie związane z nim zaburzenia, jest przedmiotem badań licznych autorów (3, 4, 9, 13, 18, 20, 22), szczególnie w ostatnich latach. Jest to zrozumiałe, jeżeli weźmie się pod uwagę częstość występowania tych zaburzeń, która, jak wynika z piśmiennictwa, nie jest tak rzadka: Wukslajewa (27) — 39%, Baranow (4) 40—50%, Magendie i wsp. (17) — 57%, Bricaire (9) — 75—80%. W dobie obecnej, kiedy tempo naszego życia staje się coraz szybsze i nerwowe, jak podają niektórzy autorzy (15, 21), występuje wzmożenie zaburzeń klimakterycznych nie tylko w ich częstości, ale także w intensywności i długości trwania, szczególnie w dziedzinie psychicznej. Okres przekwitania ograniczający niekiedy zdolność do wykonywania pracy zawodowej nie jest tylko problemem indywidualnym dotyczącym danej kobiety, ale jest również i problemem społecznym. Zaburzenia psychogenne, związane z tym okresem, odbijające się na całej psychice kobiety i uszkadzające niejednokrotnie głęboko jej osobowość wpływają niewątpliwie ujemnie na jej życie rodzinne i socjalne.

Mimo jednak wielu prac poświęconych problemowi okresu przekwitania nie został on jeszcze całkowicie wyjaśniony. O ile bowiem zanik czynności jajników w tym okresie, szczególnie ich zdolności reproduktywnej, a w późniejszym okresie czasu i hormonalnej, jak i wpływ na zaburzenia klimakteryczne wegetatywnego układu nerwowego, a szczególnie międzymózgowo-przysadkowego jest rzeczą oczywiście, to mechanizm powstawania zaburzeń tego okresu jest sprawą jeszcze ciągle dyskutowaną. Gdy jedni autorzy (2, 9, 21) przypisują główną rolę w powstawaniu tych zaburzeń zmniejszaniu się wydzielania hormonów jajnikowych, to inni wiążą te objawy z pierwotnymi zmianami inwolucyjnymi w całym organizmie, w których zasadniczą rolę odgrywa kora mózgowa (12, 16, 15) czy też podwzgórze (6, 4, 25, 26, 10, 21) lub też zmianami inwolucyjnymi zachodzącymi w korze nadnerczy. Na ogół przyjmuje się, że kora nadnerczy odgrywa w okresie przekwitania rolę dość

znaczną. Jak wiadomo, obecnie uważa się, że wydziela ona hormony steroidowe, wykazujące działanie nie tylko androgenne, lecz również i estrogenne. Przyjmuje się też, że nadnercza w okresie przekwitania stają się głównym źródłem wydzielania hormonów żeńskich i są one jakby „trzecią gonadą” starzejącej się kobiety. Zmiany czynnościowe kory nadnerczy w okresie przekwitania badano, opierając się na wydalaniu obojętnych 17-ketosteroidów w moczu. Wyniki otrzymane przez różnych autorów i wnioski na ten temat są bardzo rozbieżne. Istnieje szereg doniesień mówiących o zwiększonym wydalaniu 17-ketosteroidów w moczu po menopauzie (2, 14, 12, 17). Allen i wsp. (1) stwierdzili nawet zależność między zwiększonym wydalaniem 17-ketosteroidów w moczu a stopniem nasilenia zaburzeń naczyniowo-ruchowych w okresie przekwitania. Inni autorzy nie potwierdzili jednak tych danych. Bielecki i Padzik (17) z Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie, opierając się na badaniach przeprowadzonych u 30 kobiet w okresie klimakterycznym z różnego stopnia objawami naczyniowo-ruchowymi (nieznacznymi, miernymi i znacznymi), nie znaleźli zwiększonej zawartości 17-ketosteroidów w moczu, nie stwierdzili również istotnej różnicy w stopniu ich wydalania zależnie od objawów klinicznych.

Wukłajewa (27), opierając się na badaniach przeprowadzonych u 132 kobiet w okresie przekwitania twierdzi, że w przebiegu pierwszego roku po wystąpieniu menopauzy wydalanie 17-ketosteroidów w moczu nieco się obniża, po czym utrzymuje się na tym samym poziomie w ciągu dowolnie długiego okresu czasu. Autorka zaobserwowała, że między ciężkością objawów klinicznych okresu przekwitania a stopniem wydalania 17-ketosteroidów w moczu istnieje stosunek odwrotnie proporcjonalny. U 27 kobiet np. ze słabo wyrażonymi objawami klinicznymi zaburzeń, średnie wydalanie 17-ketosteroidów wynosiło $17,5 \pm 0,37$ mg/24 godz., a u 63 chorych z ciężkimi, i u 42 ze średnimi objawami — $14,4 \pm 0,42$ mg/24 godz.

Baranow i wsp. (5) stwierdzili, że poziom 17-ketosteroidów w moczu obniża się progresywnie i w jednakowym stopniu wraz z wiekiem zarówno u kobiet z zachowanym cyklem miesięczkowym, jak i po menopauzie. Nie zauważyli oni również żadnej różnicy w wydalaniu 17-ketosteroidów w moczu u kobiet bez zaburzeń czy z zaburzeniami klimakterycznymi. Średnie wydalanie 17-ketosteroidów u kobiet I grupy (15 badanych) wynosiło $6,6 \pm 1,1$ mg/24 godz., a u kobiet II grupy (39 badanych) — $6,7 \pm 0,5$ mg/24 godz.

MATERIAŁ I METODYKA

W celu wyjaśnienia wpływu zmian zachodzących w korze nadnerczy na zaburzenia naczyniowo-ruchowe okresu przekwitania przebadano poziom obojętnych 17-ketosteroidów w moczu u 106 kobiet po menopauzie. Wiek badanych kobiet wahał się od 41—82 lat. Szczegółowe dane dotyczące wieku badanych kobiet przedstawia tabela:

Wiek kobiet w latach	40—45	46—50	51—55	56—60	61—65	66—70	71—75	76—80	81—85
Liczba przypadków	10	45	34	4	4	6	1	1	1

Długość czasu, jaki upłynął od wystąpienia ostatniej miesiączki, przedstawiał się jak następuje: od 6 mies. — 2 lat u 80 kobiet, od 2 — 5 lat u 11 i od 12 — 30 lat u 12 kobiet. 3 chore z częstymi i bardzo męczącymi uderzeniami krwi do głowy,

trwającymi od kilku lat miesiączkowały jeszcze normalnie. Celowo dobrano najwięcej przypadków, w których czas, jaki upłynął od ostatniej miesiączki, wynosił od 6 miesięcy do 2 lat, w tym bowiem czasie najczęściej występują zaburzenia związane z okresem przekwitania.

Badane kobiety, u których czas, jaki upłynął od ostatniej miesiączki wynosił od 6 miesięcy do 5 lat, podzielono na 2 główne grupy. Do pierwszej zaliczono 41 kobiet praktycznie zdrowych, które nie odczuwały żadnych dolegliwości, a do grupy drugiej 53 kobiety, które skarżyły się na zaburzenia związane z okresem przekwitania. Starano się dobrać do tej drugiej grupy przypadki, których prawie wyłączną dolegliwością były objawy naczyniowo-ruchowe w postaci uderzeń krwi do głowy, połączonych często z następowymi potami. Zaburzenia te, jak się ogólnie przyjmuje, występują najczęściej i stanowią najbardziej charakterystyczny objaw kliniczny okresu przekwitania. Są one tak powszechne, że niektórzy autorzy skłonni by byli je uznać za fizjologiczne dla tego okresu (20). Tę drugą grupę kobiet zależnie od częstości występowania tych objawów, czasu trwania, stopnia natężenia i wpływu na stan psychiczny chorych podzielono na dwie podgrupy: chore z nieznacznymi zaburzeniami naczyniowo-ruchowymi i chore z takimi zaburzeniami, wyrażonymi w stopniu silnym. Oczywiście podział na takie podgrupy nie mógł mieć ostrej granicy i musiał być z konieczności do pewnego stopnia dowolny i subiektywny. Bywały bowiem chore, u których uderzenia krwi do głowy występowały stosunkowo rzadko (2—3 razy na dobę), trwały jednak dość długo i kończyły się zlewnymi potami, wywołując uczucie niepokoju, a nawet częściowej utraty pamięci, u innych natomiast uderzenia krwi do głowy były częste (5—10 razy na dobę), nie powodowały jednak znaczniejszych dolegliwości.

Uwzględniając powyższe zastrzeżenia zaliczono do podgrupy pierwszej 24 kobiety. Uderzenia krwi do głowy i uczucie gorąca występowały u nich rzadko, nieraz w zależności od pory roku, np. tylko w lecie w dni gorące, parne, w dusznym pomieszczeniu, czy też w chwili zdenerwowania lub niepokoju. Zdarzały się jednak okresy trwające nieraz przez kilka tygodni, podczas których chore te nie odczuwały żadnych dolegliwości. U innych chorych uderzenia krwi do głowy występowały stosunkowo często (do 10 na dobę) były jednak krótkotrwałe (kilka sekund) i niezbyt przykre.

Do podgrupy drugiej (29 chorych) z silnie zaznaczonymi objawami zaliczono te, u których uderzenia krwi do głowy występowały częściej niż 10 razy na dobę, trwały dość długo np. 1/2 minuty lub dłużej, kończyły się, zwłaszcza w nocy, zlewnymi potami, powodowały zanik pamięci, zakłócały sen i stan psychicznej równowagi chorej. Wśród tej liczby znalazły się również chore z mniejszą niż 10 liczbą uderzeń krwi do

głowy na dobę, lecz o większym nasileniu, dłużej trwającymi i wpływającymi w znacznym stopniu ujemnie na stan psychiczny chorej.

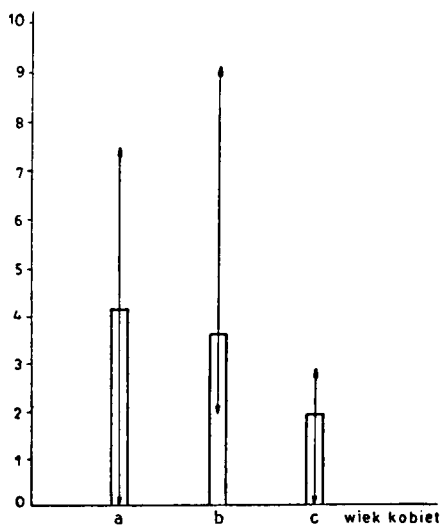
W oddzielną grupę ujęto 12 kobiet w starszym wieku, u których czas, jaki upłynął od ostatniej miesiączki, wynosił 15—30 lat. Chore te miały już dawno poza sobą okres przekwitania i w czasie przeprowadzanych badań nie odczuwały żadnych związanych z nim zaburzeń. Badania w tej grupie kobiet miały na celu ustalenie, czy istnieje różnica w poziomie wydalania 17-ketosteroidów w zależności od długości okresu pomonopauzalnego.

U wszystkich wyżej wymienionych kobiet określano poziom obojętnych 17-ketosteroidów w moczu, wykonując co najmniej trzykrotne badania w odstępach 2—3-dniowych. W niektórych przypadkach ilość tych określeń wynosiła 4—5, a odstępy czasu między nimi były niekiedy dość znaczne. Zaznaczyć należy, że każde oznaczenie było wykonywane podwójnie. Badań tych było ogółem 361. Do badania zastosowano metodę Drekerja w odmianie *B o n d e r o w e j* (8).

WYNIKI

Na ogół u wszystkich kobiet po menopauzie stwierdzono obniżone, w porównaniu z okresem rozrodczym, wydalanie w moczu 17-ketosteroidów. U 106 kobiet poziom tych hormonów zawierał się w granicach od 1,18 do 9,2 mg. Średnia wartość dla wszystkich badanych wynosiła

17 KS w mg



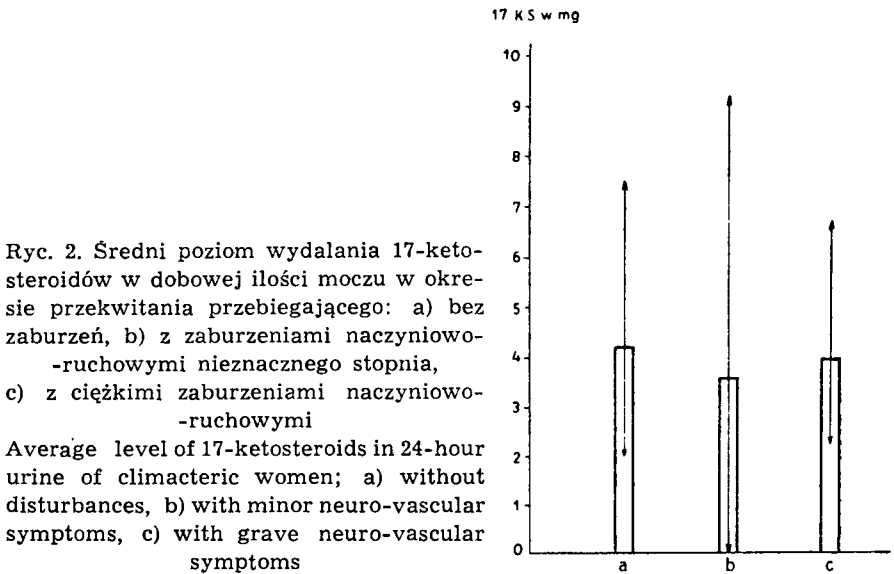
Ryc. 1. Średni poziom wydalania 17-ketosteroidów w dobowej ilości moczu w okresie przekwitania w zależności od wieku; a) od 41 lat — 51 lat, b) od 51 lat — 61 lat, c) od 65 lat — 82 lat

Average level of 17-ketosteroids in 24-hour urine in relation to the age of climacteric women; a) from 41 to 51 years, b) from 51 to 61 years, c) from 65 to 82 years

$3,74 \pm 1,94$ mg/24. Obniżone ich wydalanie było zależne jednak nie od czasu jaki upłynął od menopauzy, ale od wieku badanych kobiet. Wykazuje to zupełnie wyraźnie ryc. 1.

Jeszcze bardziej świadczą o tym dane porównawcze uzyskane u 94 kobiet w wieku 41—61 lat i u 12 kobiet w wieku 65—82 lata. Wartości wydalania 17-ketosteroidów w moczu wynoszą tu odpowiednio $3,96 \pm 1,63$ mg i $1,98 \pm 0,74/24$ godz. Różnica ta jest statystycznie znaczna. $P < 0,05$.

Nie można było natomiast stwierdzić żadnego związku między zaburzeniami naczyniowo-ruchowymi okresu przekwitania, a poziomem wydalanych w moczu 17-ketosteroidów. Na ryc. 2 przedstawione są wartości tych hormonów uzyskanych u 94 kobiet przechodzących okres przekwitania bez żadnych objawów i z objawami naczyniowo-ruchowymi słabego i silnego stopnia.



Porównanie wartości wydalania 17-ketosteroidów w moczu u kobiet przechodzących okres przekwitania bez dolegliwości, jak również ze słabymi i silnymi objawami naczyniowo-ruchowymi nie wykazuje żadnych znamienych statystycznie różnic. U 41 kobiet nie skarżących się na zaburzenia klimakteryczne średni poziom dobowej ilości 17-ketosteroidów w moczu wynosił $4,20 \pm 1,14$ mg. U 24 kobiet odczuwających zaburzenia naczyniowo-ruchowe słabego stopnia: $3,56 \pm 1,91$ mg/24 godz. i u 29 kobiet z silnymi zaburzeniami tego rodzaju — $3,97 \pm 1,10$ mg/24 godz. Test Studenta przy porównaniu wartości wydalanych 17-ketosteroidów u kobiet bez objawów i z objawami słabo zaznaczonymi, gdzie różnica w poziomie ich wydalania jest największa ($4,20 - 3,56 = 0,64$) wynosił 0,78. Przedstawia więc on wynik typowo losowy. Tym bardziej nie ma staty-

stycznie znamiennej różnicy między innymi grupami badanych kobiet, np. bez objawów i z objawami silnymi ($4,20-3,97 = 0,23$), czy też z objawami słabymi i silnymi ($3,97-3,56 = 0,41$).

WNIOSKI

1) Na podstawie otrzymanych wyników wydaje się, że można przyjąć bez zastrzeżeń pogląd obecnie już prawie klasyczny, że poziom 17-ketosteroidów w moczu obniża się w sposób ciągły począwszy od 20—30 roku życia aż do jego końca, menopauza zaś i klimakterium są tylko pewnym fragmentem czasu, nie odgrywającym szczególnej roli w tym zjawisku. Dowiodły tego w sposób wiarygodny prace *Hamburgra* (11), *Pincusa* i wsp. (23—24) oraz innych autorów (19, 5) i potwierdziły w pełni badania własne.

2) Zaburzenia naczyniowo-ruchowe okresu przekwitania nie mają żadnego wpływu na poziom wydalania 17-ketosteroidów w moczu.

PIŚMIENNICTWO

1. Allen L. P., Gingras R., Martel F.: *Laval Med.* 21, 70—73, 1956.
2. Arnaldo de Moraes M.: *C. R. Soc. Franc. Gynec.* 6, 349—362, 1956.
3. Aron Cl.: *Rev. Praticien* 26, 2885—2887, 1957.
4. Baranow W. G.: *Klin. Med.* 12, 18—23, 1960.
5. Baranow W. G., Podolskaja J. Ju., Rozowskaja I. T.: *Probl. Endokrynol. i Gormonoterapii.* 3, 95—103, 1960.
6. Baranow W. G., Dilman W. M.: *Klimaktiericzeskaja Mied.* 7, 38—45, 1949.
7. Bielecki A., Padzik H.: *Referaty i streszczenia XV Jubileuszowego Zjazdu Ginekologów Polskich, Gdańsk 1962*, 216—219.
8. Bonderowa F.: *Post. Hig. i Med. Dośw. z.* 6, 211—254, 1953.
9. Bricaire H.: *Presse Med.* 7, 341—343, 1963.
10. Dilman W. M.: *Żurnał Newro-Patologii i Psychiatrii*, 1, 51—53, 1959.
11. Hamburger C.: *Acta Endocrinol.* 1, 19—23, 1948.
12. Havin J. B.: *Problemy Endokrinologii i Gormonoterapii* 5, 83—92, 1959.
13. Herman U.: *Ginecologia (Basel)* 143, 358—364, 1957.
14. Kupperman H. S., Wetchler Meyer B. B., Blatt H. G.: *JAMA* 12, 1627—1637, 1959.
15. Lagrous Weill-Halle.: *Sem. Hop. Paris.* 50—51, 2677—2685, 1956.
16. Mac Gregor T. N.: *Practitioner* 1091, 539—543, 1959.
17. Magendie M. J., Bernard I., Regnier M. M., i inni: *C. R. Soc. Franc. Gynec.* 6, 318—340, 1956.
18. Magnier P. A.: *Gynec. Pratique*, 1, 51—68, 1960.
19. Mułowski I. A., Ardmackij Ju. W., Iwanow W. A., i inni: *Problemy Endokrinologii i Gormonoterapii* 3, 76—79, 1963.
20. Netter A., Lambert A. Y. E., Neva H., i inni: *Sem. Hop. Paris* 63, 3695—3706, 1957.
21. Perrault M., Klotz B.: *Sem. Hp. Paris* 38—39, 21—79, 2184, 1961.

22. Perrault M., Klotz B.: Sem. Hop. Paris. 38—39, 2189—2197, 1961.
23. Pincus G.: Aging and Urinary Steroid Excretion. Hormones and the Aging Process, 1956, 1—19.
24. Pincus G., Dorfman R. I., Romanoff i inni: Recent Progress in Hormone Research 11, 307—311, 1955.
25. Sawczenko O. H.: Problemy Endokrinologii i Gormonoterapii, 2, 76—83, 1960.
26. Sawczenko O. G., Stepanow G. S.: Problemy Endokrinologii i Gormonoterapii, 3, 54—61, 1963.
27. Wukslajewa E. M.: Akuszerstwo i Giniekologija 1, 3—11, 1962.

Otrzymano 25 I 1968.

РЕЗЮМЕ

Для выяснения влияния андрогенных гормонов на климактерический период и связанные с ним сосудисто-двигательные расстройства проводились определения уровня экскреции нейтральных 17-кетостероидов по методу Дректора в модификации Бондеровой у 106 женщин в менопаузальном возрасте (от 6 месяцев до 30 лет от наступления менопаузы).

Полученные результаты, представленные на 2 графиках, подвергались статистическому анализу. Установлено, что независимое от срока наступления менопаузы уменьшение с возрастом экскреции 17-кетостероидов и отсутствие разницы в экскреции этих гормонов независимы от наличия или отсутствия у этих женщин сосудисто-двигательных расстройств в климактерическом периоде.

SUMMARY

In order to estimate the relationship between androgens and climacteric vasomotoric disturbances, the content of 17-ketosteroids was determined in 106 women following a period of 6 months to 30 years after menopause. Drekter's method, as modified by Bonder, was used. The results were statistically analyzed being presented in two figures. They showed a decrease of 17-ketosteroids with age irrespective of the time of the last menstruation. No differences in the excretion of the 17-ketosteroids were found between the group of women suffering from vasomotoric disturbances and those free from them.

