

URSZULA KACZMAREK¹, AGNIESZKA PIETKIEWICZ-RZEPA¹, ALEKSANDER PIETKIEWICZ²

Ocena wpływu hormonalnej terapii zastępczej na wybrane parametry śliny u kobiet w wieku okołomenopauzalnym – doniesienie wstępne

Evaluation of Hormonal Replacement Therapy on Selected Parameters of Mixed Saliva in Perimenopausal Women – Preliminary Study

¹ Katedra i Zakład Stomatologii Zachowawczej i Dziecięcej AM we Wrocławiu

² II Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa AM we Wrocławiu

Streszczenie

Wprowadzenie. Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) jest leczeniem, które pozwala na ustąpienie ogólnoustrojowych oraz związanych z jamą ustną objawów, pojawiających się w okresie okołomenopauzalnym, za pomocą suplementacji farmakologicznej obniżającego się fizjologicznego poziomu hormonów płciowych.

Cel pracy. Ocena wpływu zastosowania hormonalnej terapii zastępczej na wybrane parametry śliny.

Material i metody. Badaniem objęto 16 kobiet wieku 40–56 lat (średnia 51,1 roku), które miały charakterystyczne objawy okołomenopauzalne (grupa badana) oraz 16 kobiet w wieku rozrodczym (24–32 lata, średnia 28,5 roku) bez objawów chorobowych (grupa kontrolna). U wszystkich badanych pobierano niestymulowaną ślinę mieszaną trzykrotnie: przed wprowadzeniem hormonalnej terapii zastępczej, po upływie miesiąca, a następnie 3 miesiące po wprowadzeniu hormonalnej terapii zastępczej. W ślinie określano szybkość wydzielania, pH, stężenie białka całkowitego, wapnia, aktywność ślinowej peroksydazy oraz mieloperoxydazy. Pacjentki z grupy kontrolnej były badane raz w drugiej fazie cyklu menstruacyjnego.

Wyniki. W czasie trwania terapii nastąpił wzrost szybkości wydzielania śliny (wyjściowo 0,28 ml/min, po 3 miesiącach 0,47 ml/min, $p \leq 0,01$) oraz aktywności ślinowej peroksydazy (1,15 mIU/ml vs 1,50 mIU/ml) i mieloperoxydazy (0,54 mIU/ml vs 0,88 mIU/ml, $p \leq 0,05$). Wykazano także obniżenie stężenia białka całkowitego (1,75 mg/l vs 1,03 mg/l, $p \leq 0,01$). Stężenie wapnia po początkowym obniżeniu wzrosło powyżej wartości wyjściowych (3,77 mg% vs 4,21 mg%). Wartości pH śliny w powtarzanym trzykrotnie badaniu utrzymywały się na stosunkowo stałym poziomie. Wartości powyższych parametrów, oznaczane w grupie badanej po 1 i 3 miesiące stosowania terapii, odpowiadały średnim wartościom grupy kontrolnej.

Wnioski. Zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej u kobiet w wieku okołomenopauzalnym wpływa na zmianę niektórych wskaźników śliny niestymulowanej (**Dent. Med. Probl. 2005, 42, 1, 83–87**).

Słowa kluczowe: hormonalna terapia zastępcza, menopauza, ślina niestymulowana.

Abstract

Background. Hormonal replacement therapy (HRT) is the treatment which helps to eliminate systematic and oral cavity symptoms in perimenopausal period using pharmacological supplementation of lowering level of physiological sex hormones.

Objectives. The goal of the study was to evaluate the influence of HRT on some selected parameters of mixed saliva.

Material and Methods. The investigated group comprised 16 women in age 40–56 years, who reported characteristic perimenopausal symptoms and control group consisting of 16 younger women aged 24–32 without any symptoms. The samples of unstimulated mixed saliva were taken three times in the each patient: before, 1 and 3 months after HRT introduction. The flow rate, pH, total protein, calcium concentration, activities of peroxidase and mieloperoxidase were examined in the collected samples of mixed saliva. Control subject were examined only once during the second part of menstrual cycle.

Results. During the HTZ therapy the increase of salivary flow rate (at baseline 0.28 ml/min vs 0.47 ml/min after 3 months $p \leq 0.01$) and the activity levels of peroxidase (1.15 mIU/ml vs 1.50 mIU/ml) and mieloperoxidase (0.54 mIU/ml vs 0.88 mIU/ml $p \leq 0.05$) were observed. Total protein concentration decreased (1.75 mg/l vs 1.03 mg/l $p \leq 0.01$). Calcium concentration after decrease at the beginning, increased over beginning values

(3.77 mg% vs 4.21 mg%). In the three times repeated measurement, pH was maintained on the same level. All values of studied salivary parameters achieved similar mean values as in control group.

Conclusions. Hormonal Replacement Therapy has some influence on changes in some mixed salivary parameters of perimenopausal women (**Dent. Med. Probl.** 2005, 42, 1, 83–87).

Key words: hormonal replacement therapy, menopause, unstimulated saliva.

Jedność funkcjonalną organizmu człowieka zapewnia sprawne działanie układu hormonalnego. Organizm kobiety w ciągu życia osobniczego doświadcza kilkakrotnych diametralnych zmian aktywności hormonów. Dojrzewanie płciowe, menstruacja, ciąża i menopauza to okresy, w których pacjentki najdotkliwiej odczuwają zmiany intensywności działania steroidowych hormonów płciowych: estrogenów oraz progesteronu. Działanie hormonów steroidowych zaznacza się najbardziej intensywnie przed 30. rokiem życia i z upływem lat stopniowo się obniża aż do całkowitego wygaśnięcia czynności jajników. Okres poprzedzający ostatnie krwawienie miesiączkowe – okres przedmenopauzalny, jest rozłożony w czasie i może trwać miesiące, a nawet lata. Podczas tego okresu pacjentki często doświadczają uciążliwych dolegliwości ogólnoustrojowych, a także objawów związanych ze środowiskiem jamy ustnej [1]. Zmniejszający się stale poziom hormonów steroidowych wiąże się ze zmniejszeniem wydzielania śliny ślinowej oraz stymulowanej. Pacjentki skarżą się na suchość błony śluzowej, pieczenie języka oraz zaburzenia odczuwania smaku. W związku ze zmniejszeniem wydzielania śliny zwiększa się również ryzyko wystąpienia próchnicy. Obniżenie aktywności hormonów estrogenów i progesteronu może inicjować wystąpienie różnie nasilonych zmian zapalno-zanikowych oraz owrzodzeń błony śluzowej jamy ustnej [2–5]. Okres przejściowy predysponuje do wystąpienia w jamie ustnej objawów chorób ogólnoustrojowych, takich jak zespół Sjögrena czy pemfigoid, a także piekącego bólu najczęściej na błonie śluzowej podniebienia twardego, wargi dolnej oraz przedniej części języka. Objawy te są określane mianem zespołu pieczenia jamy ustnej (*burning mouth syndrome*) [2].

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) jest leczeniem, które polega na podawaniu preparatów o działaniu estrogennym i progestagenym w dawce zapewniającej ich działanie na poziomie uznanym za fizjologiczny dla okresu rozrodczego kobiety [1]. Indywidualnie dobrana terapia pozwala na zmniejszenie, a nawet ustąpienie uciążliwych objawów ogólnoustrojowych oraz wpływa w znacznym stopniu na środowisko jamy ustnej.

Celem badań była ocena wpływu stosowania hormonalnej terapii zastępczej na wybrane parametry śliny.

Material i metody

W badaniu wzięło udział 16 kobiet, ochotniczek, w wieku 40–56 lat (średnia wieku 51,1 roku), które w wywiadzie lekarskim podawały nasilenie objawów charakterystycznych dla okresu okołomenopauzalnego. Po wykluczeniu przeciwwskazań pacjentki zakwalifikowano do leczenia i indywidualnie dobrano hormonalną terapię zastępczą (preparaty Kliogest, System Conti, Femoston). Pacjentki były badane trzykrotnie: przed wprowadzeniem, po upływie 1 oraz 3 miesięcy od zastosowania hormonalnej terapii zastępczej. U badanych pobrano niestymulowaną ślinę mieszaną po upływie godziny od spożycia posiłku. W trzykrotnie pobieranych próbkach śliny oznaczano szybkość wydzielania V (ml/min), pH (potencjometrycznie), stężenie białka całkowitego – B (metodą Lowry’ego), wapnia – Ca (metodą kolorymetryczną z użyciem testu Analco), aktywność ślinowej peroksydazy – SPO (metoda NbsSCN) oraz mieloperoksydazy – MPO (metoda Nbs-Cl).

Grupę kontrolną stanowiło 16 kobiet w wieku rozrodczym (24–32 lata średnia wieku 28,5 roku) w drugiej fazie cyklu menstruacyjnego. Pacjentki nie stosowały hormonalnej terapii antykoncepcyjnej. W grupie kontrolnej wszystkie analizowane wskaźniki były oznaczone jeden raz. Uzyskane dane poddano analizie statystycznej za pomocą T-testu dla prób powiązanych. Przyjęto poziom istotności $p \leq 0,05$.

Wyniki


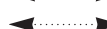

W tabeli 1 zestawiono średnie wartości i odchylenia standardowe rozpatrywanych parametrów śliny. Z analizy danych wynika, że w następstwie zastosowania hormonalnej terapii zastępczej u kobiet w okresie okołomenopauzalnym nastąpił wzrost szybkości wydzielania śliny utrzymujący się w czasie trwania HTZ. Już po upływie miesiąca stosowania terapii szybkość wydzielania śliny wzrosła o 57% (z 0,28 ml/min do 0,44 ml/min, różnica istotna $p < 0,05$) osiągając po 3 miesiącach wzrost o 67% w odniesieniu do wartości wyjściowych (z 0,28 ml/min do 0,47 ml/min, przy istotności $p < 0,001$), co odpowiada wartościom grupy kontrolnej. Średnie wartości pH śliny w grupie

Tabela 1. Średnie wartości badanych parametrów śliny w grupie badanej i kontrolnej**Table 1.** Mean values of studied salivary parameters in examined and control group

Badanie (Study)	Grupa badana (Studied group)						Grupa kontrolna (Control group)	
	0		1		2		3	
	x	(SD)	x	(SD)	x	(SD)	x	(SD)
V (Salivary flow rate) ml/min	0,28	(0,07)	0,44	(0,24)	0,47	(0,23)	0,47	(0,28)
pH	6,95	(0,40)	6,95	(0,21)	6,92	(0,37)	6,87	(0,35)
Białko (Protein) mg/ml	1,75	(0,85)	1,25	(0,72)	1,03	(0,48)	1,27	(0,91)
Wypływ białka (Protein output) mg × min	0,49		0,55		0,48		0,59	
SPO mIU/ml	1,15	(0,55)	1,25	(0,59)	1,50	(0,79)	1,42	(0,57)
Wypływ SPO (SPO output) mIU × min	0,32		0,55		0,70		0,66	
MPO mIU/ml	0,54	(0,23)	0,66	(0,29)	0,88	(0,57)	0,81	(0,30)
Wypływ MPO (MPO output) mIU × min	0,15		0,29		0,41		0,38	
Ca ⁺⁺ mg%	3,77	(2,25)	3,57	(1,42)	4,21	(3,28)	3,46	(1,49)

Istotność różnic na poziomie:

(Level of significancy):

 p ≤ 0,05,
 p ≤ 0,01,
 p ≤ 0,001.

badanej utrzymywały się w zasadzie na stałym poziomie (6,95–6,92) niezależnie od stosowania HTZ i nieznacznie przewyższały wartości pH w grupie kontrolnej (6,87).

Średnie stężenie białka całkowitego w ślinie obniżyło się wraz z trwaniem HTZ. Po upływie 3 miesięcy obniżyło się znacznie ($p < 0,05$). W porównaniu z grupą kontrolną zawartość białka u kobiet w wieku okołomenopauzalnym bez suplementacji była trochę wyższa (1,75 mg/l vs 1,27 mg/l), po miesiącu terapii osiągała wartość zbliżoną, a po 3 miesiącach obniżała się do 1,03 mg/ml.

Aktywność ślinowej peroksydazy podczas stosowania terapii nieznacznie się zwiększyła (z 1,15 mIU/ml do 1,50 mIU/ml), osiągając po 3 miesiącach wartości zbliżone do grupy kontrolnej (1,42 mIU/ml). Podobnie wzrosła aktywność mieloperoksydazy z 0,54 mIU/ml do 0,88 mIU/ml po 3 miesiącach suplementacji, uzyskując podobne wartości jak w grupie kontrolnej. Między badaniem 0 a 1. i 2. stwierdzono istotne statystycznie

różnice w poziomie aktywności MPO. Średnia aktywność obu enzymów w grupie kontrolnej była nieznacznie niższa niż w grupie badanej po 3 miesiącach suplementacji.

Przeciętne stężenie wapnia w ślinie grupy badanej zmieniało się w okresie obserwacji. Wyjściowe stężenie wapnia wynosiło 3,77mg%, po miesiącu stosowania suplementacji hormonalnej obniżyło się (3,57mg%), a po 3 miesiącach wzrosło (4,21mg%). Średnie wartości stężenia wapnia w grupie kontrolnej były najbardziej zbliżone do wartości po miesiącu stosowania HTZ u kobiet w wieku okołomenopauzalnym. Zabserwowane różnice były jednak nieistotne statystycznie.

Omówienie

Uzyskane dane wskazują, że zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej u kobiet w okresie okołomenopauzalnym wpływa na zmianę pozo-

mów parametrów śliny. Po miesiącu istotnie wzrosła spoczynkowa szybkość wydzielania niestymulowanej śliny mieszanej, uzyskując po 3 miesiącach poziom grupy kontrolnej (tab. 1). Takie same wyniki w odniesieniu do stymulowanej parafiną śliny mieszanej uzyskali Sewon et al. [6], obserwując statystycznie istotny wzrost wydzielania śliny po 3 ($1,66 \pm 0,60$ ml/min) i po 5 miesiącach ($1,74 \pm 0,89$ ml/min) suplementacji w porównaniu z wartościami wyjściowymi ($1,38 \pm 0,58$ ml/min) ($p < 0,01$) [7].

Wraz ze zwiększeniem wydzielania śliny obniżała się w niej zawartość białka całkowitego. Podobne zmiany zaobserwowali Leimola-Virtanen et al. [7] dla śliny stymulowanej parafiną. Ponadto autorzy ci oceniali wpływ HTZ na wybrane immunologiczne wskaźniki antybakteryjne śliny u kobiet w wieku okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym. Wykazali istotny wpływ suplementacji hormonalnej zarówno na szybkość wydzielania śliny, jak i na wypływ białka i peroksydazy [7]. W badaniach własnych zaobserwowano tendencję wzrostową wypływu obu tych parametrów. Wpływ białka całkowitego (mg \times min) wzrastał po miesiącu terapii, a następnie obniżał się, osiągając ponownie wartości wyjściowe.

Obserwacje własne wskazują, że po miesiącu stosowania terapii wraz ze wzrostem szybkości wydzielanej śliny obniża się stężenie wapnia, które po 2 miesiącach leczenia wzrasta powyżej wartości początkowych. Potwierdzeniem tych obserwacji są wyniki badań Sewon et al. [6], w których wykazano obniżenie stężenia wapnia wraz ze wzrostem wydzielania śliny stymulowanej.

Peroksydaza ślinowa jest enzymem wytwarzanym przez duże gruczoły ślinowe. Wraz z wystę-

pującymi w ślinie tiocyjanekami (SCN^-) i nadtlenkiem wodoru H_2O_2 tworzy system ślinowej peroksydazy. Katalizuje utlenianie zawartych w ślinie tiocyjanów, bromków i jodków w obecności, wytwarzanego przez drobnoustroje jamy ustnej nadtlenku wodoru. Powstające w wyniku reakcji aniony i kwasy (OSCN^- , HOSCN) działają hamująco na bakterie, wirusy i drożdże występujące w jamie ustnej. Ponadto peroksydaza zapobiega gromadzeniu się w jamie ustnej, potencjalnie cytotoksycznego, nadtlenku wodoru [8, 9].

Mieloperoksydaza występująca w ślinie nie jest syntetyzowana przez gruczoły ślinowe, jest uwalniana z ziarnistości granulocytów obojętno-chłonnych, które przez szczelinę dziąsłową dostają się do jamy ustnej. Wzrost aktywności enzymu w płynie kieszonki dziąsłowej występujący w wyniku zapalenia przyzębia wpływa na jego stężenie w ślinie mieszanej. Enzym ten, w przeciwieństwie do SPO, katalizuje utlenianie chlorków, tworząc kwas podchlorowy (HOCl), będący silną substancją bakteriobójczą. Wzrastające podczas leczenia HTZ stężenie SPO w ślinie może być wynikiem podwyższonej syntezy SPO, a podwyższone stężenie MPO może być związane z większą migracją do śliny leukocytów przez szczelinę dziąsłową i stanowić marker zapalenia przyzębia [10].

Podczas stosowania HTZ średnie wartości pH zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej nie zmieniły się.

Podsumowując dotychczasowe wyniki, można zaobserwować korzystny wpływ hormonalnej terapii zastępczej na środowisko jamy ustnej, wyrażający się wzrostem stężenia niektórych parametrów śliny.

Piśmiennictwo

- [1] SKALBA P.: Hormonalna terapia zastępcza. PZWL, Warszawa 2002, 15–42, 218–236.
- [2] FRIEDLANDER A. H.: The physiology, medical management and oral implications of menopause. J. Am. Dent. Assoc. 2002, 133, 73–81.
- [3] BEN ARYEH H., GOTTLIEB I., ISH-SHALOM S., DAVID A., SZARGEL H., LAUFER D.: Oral complaints related to menopause. Maturitas 1996, 24, 185–189.
- [4] FORABOSCO A., CRISUOLO M., COUKOS G., UCCELLI E., WEINSTEIN R., SPINATO S., BOTTICELLI A., VOLPE A.: Efficacy of hormone replacement therapy in postmenopausal women with oral discomfort. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1992, 73, 570–574.
- [5] BORAKOWSKA M.: Związek pomiędzy osteoporozą a chorobą przyzębia na podstawie piśmiennictwa Nowa Stomat. 2001, 6, 1, 53–55.
- [6] SEWON L., LAINE M., KARJALAINEN S., LEIMOLA-VIRTANEN R., HIIDENKARI T., HELENIUS H.: The effect of hormone replacement therapy on salivary calcium concentrations in menopausal women. Arch. Oral Biol. 2000, 45, 201–206.
- [7] LEIMOLA-VIRTANEN R., HELENIUS H., LAINE M.: Hormone replacement therapy and some salivary antimicrobial factors in post- and perimenopausal women. Maturitas 1997, 27, 145–151.
- [8] KACZMAREK U.: Aktywność peroksydazy w ślinie i osadzie ślinowym a podatność na próchnicę zębów. Czas. Stomat. 2000, 53, 615–622.
- [9] KACZMAREK U., HERMAN K., PATRZYK A.: Aktywność peroksydazy i stężenie białka w ślinie a wiek badanych i suplementacja fluorkowa. Stomat. Współczesna 2001, 8, 1, 31–35.
- [10] KACZMAREK U.: Aktywność mieloperoksydazy w ślinie osób z rejonów fluorkowanej i niefluorkowanej wody pitnej. Przegl. Stomat. Wieku Rozw. 1998, 24, 28–31.

Adres do korespondencji:

Agnieszka Pietkiewicz-Rzepa
Katedra i Zakład Stomatologii Zachowawczej i Dziecięcej AM
ul. Kuźnicza 43/45
50-138 Wrocław
tel.: +48 71 343 48 34, +48 71 784 03 62
e-mail: arzepa.anti.com.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 19.07.2004 r.
Po recenzji: 16.08.2004 r.
Zaakceptowano do druku: 13.09.2004 r.

Received: 19.07.2004
Revised: 16.08.2004
Accepted: 13.09.2004