

## I.) HORMONII SEXUALI FEMININI ESTROGENI:

### 1.) Ce sunt hormonii estrogeni?

- hormonii estrogeni, numiți și hormoni foliculari, sunt hormoni sexuali feminini ,
- se sintetizează în cea mai mare parte în ovare ( în foliculii ovarieni și corpul galben) și într-o cantitate mai mică în glandele suprarenale. În timpul sarcinii, se sintetizează și de către placentă.
- acești hormoni se sintetizează și la bărbați în cantități mici la nivelul testiculului; de asemenea o anumită cantitate de testosteron ( hormon sexual masculin) se transformă sub acțiunea unei enzime în estrogen,
- d.p.d.v.chimic, hormonii estrogeni sunt hormoni steroizi care au ca și precursor colesterolul.

### 2.) Clasificarea hormonilor estrogeni și acțiunea lor:

#### a.) Naturali:

- *Estradiol*
- *Estrona*
- *Estriol*

Dintre acești hormoni naturali doar Estriolul poate fi folosit în tratament, pe cale orală. Ceilalți doi hormoni administrați pe cale orală nu au nici un efect iar dacă sunt administrați pe cale injectabilă se metabolizează foarte repede, efectul lor fiind inefficient. Din acest motiv, sunt folosiți estrogeni sintetici ( fie prin esterificare a hormonului natural, fie prin substituirea lor cu derivați care vor fi metabolizați mai încet în organism). (1)

#### Sinteza hormonilor naturali :

- în organism colesterolul este „cărămida” de construcție a hormonilor sexuali masculini și feminini,
- lanțul de sinteză al acestor hormoni este următorul: **Coolestrol**, **Pregnenolon**, **Progesteron**, **17 alfa – Hidroxiprogesteron**, **4-**

- Androsten- 3, 17 –dion, Testosteron, 19 Hidroxitestosteron, Estradiol.*  
Prin oxidarea grupei OH în poziția 17 se transformă în Estronă.
- în sânge hormonii estrogeni sunt legați de o proteină și transportați către diferite organe ( sâni și uter ) unde ei sunt direcționați către nucleul celulelor din organul respectiv și astfel influențează activitatea celulară,
  - spre deosebire de alți hormoni ( ex. Adrenalina), acești hormoni sexuali (steroizi), nu pot să-și exercite acțiunea decât dacă pătrund în interiorul celulei țintă unde se leagă de un receptor ( proteina sus menționată) și pătrunde astfel în nucleu unde va sintetiza proteine.
  - acțiunea hormonilor începe doar după câteva ore după ce a pătruns în celulă, prin intermediul acestor proteine sintetizate. Estrogenul natural, după administrare se metabolizează rapid de către ficat și este inactivat, motiv pentru care nu este eficient în tratament dar nici ca și contraceptiv.(2).

#### Acțiunea hormonilor estrogeni naturali:

- maturarea ovulului, fiind apt pentru fecundare,
- vascularizarea bună a mucoasei uterine,
- dezvoltarea vaginului, uterului, ovarului și a a trompelor uterine,
- dezvoltarea caracterelor sexuale feminine ( creșterea sânilor, pilozitatea axilară și pubiană, a organelor sexuale externe),
- dezvoltarea colului uterin, secreția lui ( mucusul cervical) devine fluidă și favorizează înaintarea spermatozoizilor spre uter,
- „informează” hipofiza când ovulul este matur și astfel declanșează în mod indirect ovulația,
- concentrația hormonilor estrogeni se modifică de mai multe ori în timpul ciclului menstrual ( vezi ciclul menstrual),
- ei intervin în timpul ciclului menstrual, în prima fază a acestuia, prin creșterea și dezvoltarea mucoasei uterine ( endometrul),
- secreția de estrogeni este stimulată de către hipofiză prin intermediul unor hormoni: FSH și LH,
- **în timpul sarcinii: nivelul estrogenilor crește de 10-100 de ori** ; din ziua a 8-a după concepție placenta va secreta hormonul hCG ( hormon gonadotrop) și o cantitate crescută de estrogeni; din acest motiv, hipofiza nu mai poate primi „semnalul” (când scade estrogenul) și trebuie eliminat ovulul, deci **nu** mai are loc ovulația. Acesta este **mecanismul indus și de pilula contraceptivă** descrisă mai jos,

- după menopauză sinteza acestor hormoni cunoaște o scădere bruscă , importantă.(3)

### b.) Sintetici:

- *Etinilestradiol*
- *Mestranolul*
- ambii hormoni sunt derivați din estrogenul natural, endogen – Estradiolul,
- hormonul sintetic *Etinilestradiol* este **o componentă a pilulei contraceptive** sintetice, alături de hormonul progesteron. Are o activitate mult mai ridicată decât hormonul natural ( Estradiol) și poate fi administrat pe cale orală, fără să fie dezactivat,
- *Mestranolul* are un efect similar cu *Etinilestradiolul*, având în plus un grup metil în poziția C3. El este metabolizat în organism și transformat tot în *Etinilestradiol* - partea sa activă. Se administrează tot pe cale orală.(4)
- modificările, respectiv conjugările care se fac acestor hormoni, fac însă foarte dificilă metabolizarea lor de către ficat (!)
- doar un procent de **40-60% din hormon va trece în sânge** și va fi folosit de către organism, **restul(40-60%) se depozitează în ficat.** Fixarea intensă a *etinilestradiolului* în ficat este responsabilă de efectele metabolice ( efecte secundare importante )(5),
- acești hormoni nu circulă ca și estrogenul natural legați de proteine, motiv pentru care difuziunea în organism este foarte rapidă,
- după administrare pe cale orală, estrogenii sintetici, datorită modificărilor chimice din structura lor, au o durată și un potențial de acțiune mult mai mare decât a celor naturali, *fiind mult mai greu metabolizați de către ficat, motiv pentru care cresc însă mult și efectele lor secundare, etabolice.*

### Acțiunea hormonilor estrogeni sintetici:

#### *Etinilestradiolul:*

- ***inhibă ovulația*** prin suprimarea ( inhibiția) hormonilor hipofizari ( FSH și LH ). Astfel acești hormoni hipofizari nu mai stimulează ovarul să secrete hormoni estrogeni endogeni, deci ovarul este practic

- pus în repaus. Același lucru se întâmplă de fapt și în cazul unei sarcini, motiv pentru care *organismul este „păcălit” și reacționează asemănător ca într-o sarcină,*
- *inhibă implantația embrionului în uter*, prin alterarea mucoasei uterine ( vezi ciclul menstrual), *modificări care vor duce la eliminarea embrionului, deci la avort (!),*
  - *accelerează transportul ovocitului prin trompa uterină.(6)* Acest lucru poate duce la distrugerea lui datorită faptului că ovocitul rezultat după fecundare mai rămâne în mod normal pe loc câteva ore , timp în care se divizează. Apoi începe migrarea lui prin trompă către uter. În tot acest timp el se hrănește din secrețiile de la nivelul trompei. Dacă transportul lui este foarte mult accelerat de către estrogenii sintetici, riscă să nu se termine diviziunea, nu se mai hrănește, *deci va fi distrus și eliminat ( avortat !)*
  - estrogenii sintetici stimulează sistemul imun, motiv pentru care un tratament estrogenic poate *induce boli autoimune (!)* precum Lupus Eritematos Sistemic, Eritem nodos precum și reacții autoimune ca: prurit, eczeme, etc.
  - estrogenii sintetici pot avea efecte negative asupra psihicului precum *depresii, și insomnii.(7)*

### Aspecte particulare :

#### Hiperandrogenismul - Sindromul ovarelor polichistice:

Un procent de 5-10 % dintre femeii suferă de consecințele unui deficit, condiționat genetic, al transformării hormonilor masculini în cei feminini, având ca rezultat sindromul ovarelor polichistice, însoțit cu obezitate. La aceste femei se află o cantitate crescută de hormon natural Estrona. Din acest motiv este dereglată activitatea hormonilor hipofizari ( FSH și LH) și întregul lanț de reglare hormonală a ciclului menstrual.

## II.) HORMONUL SEXUALI FEMININI PROGESTERONI:

### 1.) Ce este Progesteronul ?

- **Progesteronul** este ca și estrogenul, un hormon sexual feminin, secretat de către ovar (corpul galben) în a doua jumătate a ciclului menstrual iar în timpul sarcinii în cantități mult mai mari de către placentă. O mică cantitate este secretată de către glandele suprarenale ( corticosuprarenală ). Este ca și estrogenul, un hormon steroid derivat de la colesterol,
- secreția hormonului este reglată tot de către centrii superiori din creier ( hipotalamus și hipofiză ) ca și în cazul estrogenului,
- progesteronul este de asemenea și un intermediar în sinteza multor altor hormoni, inclusiv testosteron și estrogen, (1)( Dr.med. Karlheinz Zellberger),
- *deoarece există și preparate sintetice de progesteron, ei se clasifică în **hormoni naturali ( endogeni) secretați de către organism și hormoni exogeni, sintetici**, fiind derivați sintetici ai progesteronului natural.*

### 2.) Clasificarea hormonilor Progesteroni :

a.) naturali,

b.) sintetici,

*Hormonii sintetici se numesc **Progestative de sinteză**, fiind derivați sintetici ai Progesteronului natural.*

### 3.) Acțiunea Progesteronului natural:

- activitatea lui cea mai importantă începe după ovulație, în a doua parte a ciclului menstrual, deci în faza secretorie sau luteală ( zilele 15-28 ale unui ciclu regulat);
- odată secretat de către ovar ( corpul galben), progesteronul **pregătește mucoasa uterină (endometrul ) pentru** o eventuală sarcină, respectiv pentru implantarea ( nidația) embrionului în uter prin dezvoltarea ( proliferarea) endometrului,

- pregătește apoi glandele mamare pentru secreția lactată,
- crește temperatura bazală ( vezi „metoda contraceptivă naturală - a temperaturii bazale” ),
- se opune efectului estrogenilor asupra glandelor mamare și mucoasei uterine, reglând astfel acțiunea lor,
- sub influența acestui hormon, glandele din mucoasă cresc și se umple de glicogen ( de care va avea nevoie embrionul pentru a se hrăni), se dezvoltă vasele sanguine,
- crește vâscozitatea secrețiilor colului uterin și volumul secrețiilor vaginale, care nu lasă să ascensioneze spermatozoizii spre uter,
- progesteronul crește de asemenea tonusul muscular al colului uterin și astfel colul se închide și devine un real obstacol pentru spermatozoizi,
- modificările locale ale mucoasei uterine sub acțiunea progesteronului, ajung la un maxim în ziua a 24-a a ciclului menstrual, după care, dacă nu a avut loc fecundarea, scade brusc secreția progesteronului și începe involuția mucoasei uterine prin distrugerea glandelor, a vaselor sanguine care se rup provocând mici hemoragii. Totalitatea acestor hemoragii constituie menstruația. Astfel se termină un ciclu menstrual și va începe altul. ( vezi ciclul menstrual).(2).

#### **4.) Progestative sintetice ( progesteronul artificial):**

- componenta progesterică a pilulei contraceptive este un derivat sintetic al progesteronului natural ,
- ***modificări ale progestativelor sintetice modifică activitatea lor biologică. Din acest motiv acțiunea farmacologică a contraceptivelor nu poate fi prevăzută pe baza cantității existente în preparat!***
- nu este suficient să fie evaluată doar cantitatea contraceptivului administrat ci și activitatea biologică a acestuia!
- au fost imaginate o serie de teste pentru verificarea efectelor farmacologice ale hormonilor artificiali derivați din estrogen și progesteron:
  - testul Kaufmann determină doza de progestativ necesară pentru transformarea unui endometru sub influență estrogenică într-un endometru în faza secretorie ( progesteronică);
  - nivelul globulinelor serice, etc.

- d.p.d.v. **farmacologic**, doar 60% din concentrația hormonilor intră în sânge ca să-și exercite acțiunea, restul se depozitează în ficat (impregnare hormonală hepatică),
- la nivelul celulelor asupra cărora acționează, hormonii trec în citoplasmă unde se leagă de o proteină, apoi pătrunde în nucleu unde se leagă de ADN, sintetizându-se o nouă moleculă. Proteina nouă părăsește celula, urmând să-și exercite acțiunea hormonală.(3)
- sunt **3 grupe** de progestative sintetice,
- din **primul grup** cel mai eficient este **medroxiprogesteron acetat**. Acțiunea acestui hormon artificial, alături de ceilalți din acest grup este următoarea: inhibiția ovulației; acțiune termogenă prin creșterea temperaturii bazale (ca și progesteronul natural); sunt mult mai active decât hormonul natural, motiv pentru care se asociază cu estrogeni pentru a preveni grave tulburări ale ciclului menstrual; efectele metabolice sunt minore în comparație cu cele ale estrogenilor artificiali; acetatul de medroxiprogesteron poate induce însă HTA;
- celelalte **două grupe** au efecte metabolice (negative) mai importante : creșterea insulinei putând declanșa un diabet zaharat la cei predispuși; scăderea fracțiunii „bună” a colesterolului (HDL-colesterol); pot induce HTA (hipertensiune arterială) ; rețin apa în organism; scad trigliceridele (grăsimi dăunătoare); au efect termogen și anti-ovulator foarte marcat; la nivelul uterului oprește repede hemoragia, având un efect hemostatic puternic, degradează glandele care nu se vor mai umple cu glicogen pentru a putea hrăni embrionul, atrofiază (subțiază) mucoasa uterină făcând-o inaptă implantării embrionului; după administrare prelungită au efect androgenic (de masculinizare),
- în funcție de originea lor (grupa căreia aparțin) toate progestativele sintetice au și efecte parțial estrogenice, androgenice (masculinizare) și antiandrogenice. (4)
- **toate progestativele sintetice** au același efect asupra organelor genitale interne (ovare, trompe, uter, col uterin) și sunt enumerate mai jos:

- **inhibă ovulația** prin suprimarea (inhibiția) hormonilor hipofizari (FSH și LH). Astfel acești hormoni hipofizari nu mai stimulează ovarul să secrete hormoni progesteroni naturali, endogeni, deci ovarul este practic pus în repaus.

- **produc o gleră cervicală densă, vâscoasă** (glera fiind secreția colului uterin) care împiedică înaintarea spermatozoizilor spre uter,

- **împiedică capacitația spermei**, adică împiedică procesul de maturare pe care îl suferă spermatozoizii în mod normal în



ascensiunea lor către trompa uterină ( este un fenomen spontan dar este mediat și de către celulele foliculare din jurul ovulului, celule care au fost stimulate de hormoni),

- inhibă activitatea enzimelor care permit spermatozoizilor să penetreze ovulul, deci **împiedică fecundarea.**

Aceste 4 efecte le putem defini ca fiind **contraceptive**, deoarece **împiedică concepția!**

- creează un endometru nefavorabil implantării embrionului, deci **împiedică implantarea embrionului în uter** ( în stadiul de blastocist): mucoasă uterină slab dezvoltată, cu glande atrofiate ( distruse), cu scăderea glicogenului din glande care ar fi trebuit să hrănească embrionul, **acest efect fiind unul avortiv!**

- **încetinesc transportul ovocitului** ( embrionului) prin trompa uterină și **modifică secrețiile di trompă.** Acest lucru duce la o hrănire insuficientă a embrionului precum și la imposibilitatea de a ajunge la timp în uter, deci **sunt mari șansele de a muri și de a fi eliminat. Acesta este un alt efect avortiv al progestativelor sintetice. (5)**

### 5.) Tulburările de sinteză ale Progesteronului :

- niveluri crescute de progesteron găsim în cazul tumorilor ovariene și în sindromul adrenogenital,
- niveluri scăzute de progesteron le găsim în tulburări ale ciclului menstrual ( insuficiența corpului galben, lipsa ovulației ) și în insuficiență ovariană ( hipogonadism). O insuficientă secreție de progesteron duce la infertilitate care se tratează prin administrarea de hormon în a doua jumătate a ciclului menstrual.(6).

### III. ) Combinarea estrogenilor sintetici cu cei progestativi:

Prin combinarea celor doi hormoni artificiali se obține **pilula coontraceptivă combinată ( COC).**

Acțiunea lor combinată este redată mai jos:



- suprimarea ovulației, datorită suprimării secreției hormonilor hipofizari FSH și LH,
- blocarea penetrării gherei cervicale de către spermatozoizi, care nu mai pot pătrunde în uter,
- crearea unui endometru nefavorabil implantării embrionului în uter, care astfel va fi eliminat.

Primele două efecte sunt **contraceptive**, cel de-al treilea este **avortiv**.

### Atenție! (8).

***Ciclul menstrual normal dispare în timpul folosirii contraceptivelor orale combinate!***

*De ce?*

- ***pilula determină o amenoree secundară atâta timp cât este administrată. Ovarele nu mai prezintă activitate foliculară (nu se mai dezvoltă foliculii ovarieni și nu se mai maturizează ovule) pe perioada administrării pilulelor, deci se produc cantități foarte mici, ineficiente de hormoni estrogeni și progesteroni naturali (endogeni).***
- *producția de hormoni hipofizari și producția de hormoni estrogen și progesteron de către ovar nu este complet anulată, dar nivelurile de hormoni din sânge sunt foarte mici.*
- ***dezvoltarea mucoasei uterine sub acțiunea hormonilor sintetici, este incompletă. Ca urmare sângerarea (menstruația) NU va fi aceeași ca și o menstruație apărută după o dezvoltare completă a mucoasei uterine sub influența hormonilor naturali, ci va fi mai redusă dar suficientă pentru a simula o menstruație normală!(9)***