

Progesteronlar: Riski Arttırıyor mu?

Prof. Dr. Gülay Kurtay
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı

Progesteronların Klasifikasyonu

17 α -Hydroxyprogesterone derivatives (pregnan)

Medroksi progesteron asetat

Siproteron asetat

Klormadion asetat

Megesterol asetat

17 α -Hydroxynorprogesterone derivatives (nonpregnan)

Nomegestrol asetat

19-Norprogesteron

Demegeston

Nesteron

Trimegeston

Promogeston

Spirolakton Derivesi

Drosprinone

19-Nortestosterone derivatives (Estranes)

Norethisteron

Non-ethylated

Dienogest

19-Nortestosterone derivatives (Gonanes)

Norgestrel, desogestrel, levonorgestrel

Gestodene

Norgestim

Retroprogesteron

Didrogeston

Progesteron derivatives

Medrogeston

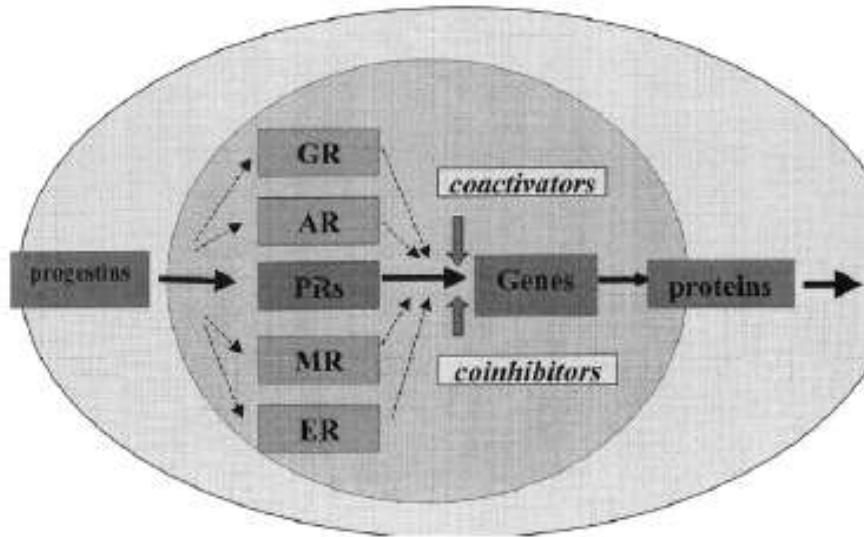
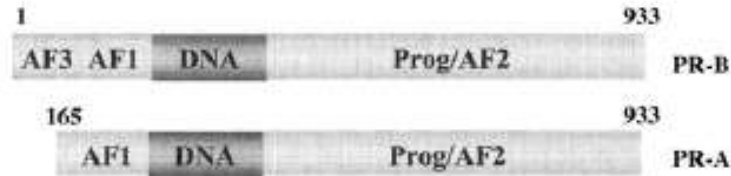
Progesteron: Farmakodinamik

- Aktif hormon/prohormon
- %50 hepatic %50 ekstrahepatik klerens

Progesteron Metabolizması

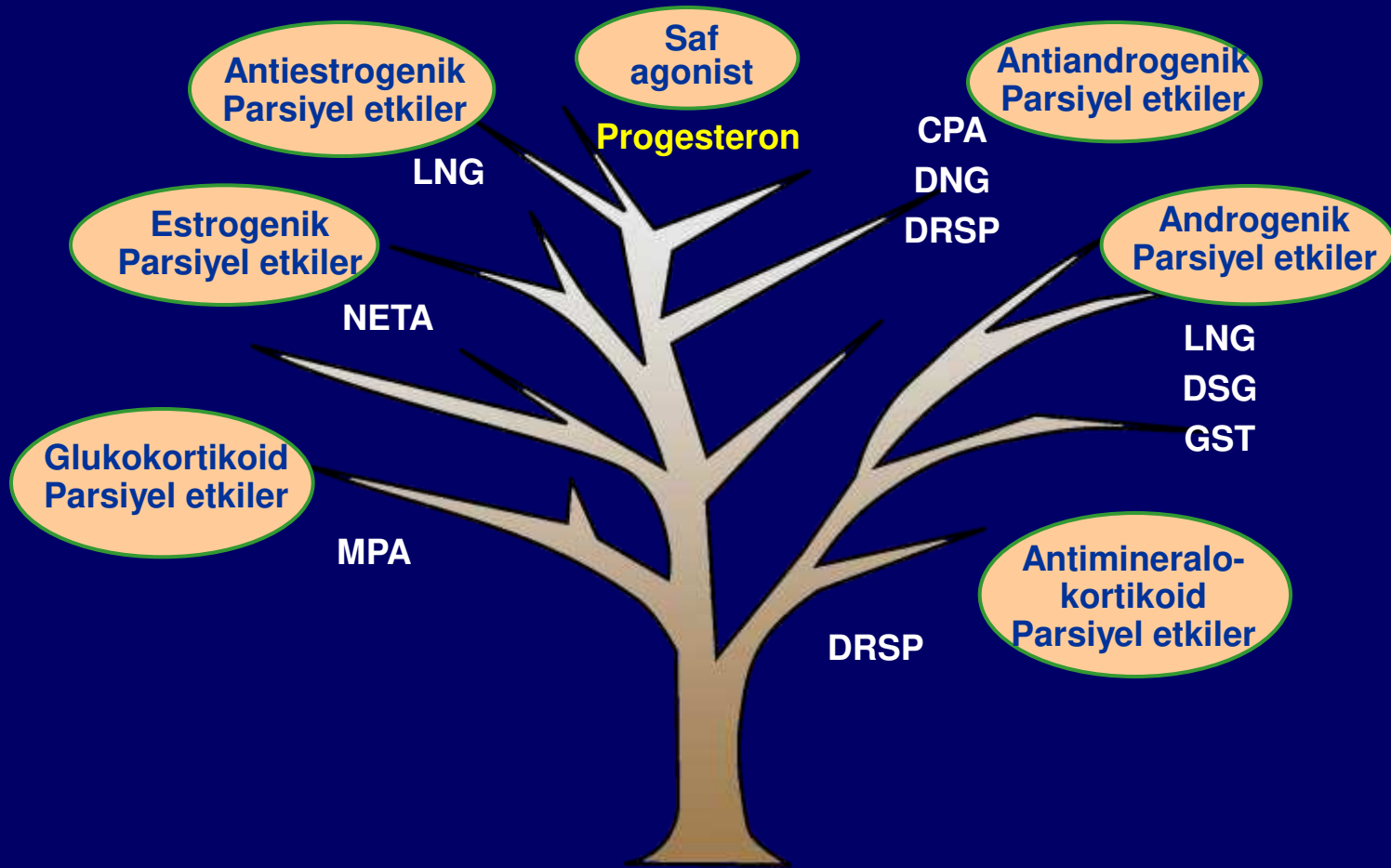
- 17-OH progesteron → dezoksikortizol → kortizol
- 17-OH progesteron → androstenodion → estron/testesteron
-aldosteron

Progesteron Reseptörleri ve Moleküler Etkinlik



Proliferasyon
Apoptozis
Differansiyasyon

Progesterinler



CPA = siproteron asetat
DNG = dienogest
DRSP = drospirenon

LNG = levonorgestrel
MPA = medroksiprogesteron
asetat

NETA = noretisteron asetat
GST = gestoden
DSG = desogestrel

Endojen progesteron ve eksojen progestinler

<i>Klinik etki</i>	<i>Progesteron</i>	<i>Progestin</i>
<i>Antiestrogenik</i>	Evet	<i>Benzer etki</i>
<i>Antiandrojenik</i>	Evet	<i>Tip bağımlı (E/H)</i>
<i>Antimineralkortikoid</i>	Evet	<i>Tip bağımlı (E/H)</i>
<i>Koroner Reaktivite</i>	Azalma	<i>Tip bağımlı (E/H)</i>
<i>Meme epitel proliferasyonu</i>	Artma	<i>Çelişkili sonuçlar (E/H)</i>

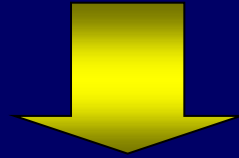
Çalışmalar

- PEPI
- HERS
- NHS
- ERA
- WHI
- MWS
- WELL-HART
- WISDOM

HRT ve Kardiyovasküler Hastalıklar: Kronolojik Gelişim

- 1980-1990 gözlemsel çalışmalar...HRT postmenopozal kadınlarda KVH riskini azaltır
Stampfer MJ. Prev Med 1991
- 1992 ACOG...HRT postmenopozal kadınlarda koroner kalp hastalık riskini engelleme stratejilerinden biridir
American College of Physicians. Ann Intern Med 1992
- 1995 PEPI...HRT postmenopozal KVH riskini azaltır
The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA 1996
- 1998 HERS...HRT postmenopozal KVH'ın primer önlenmesinde yeri yoktur
HERS Research Group. JAMA 1998
- 2002 WHI...HRT (kombine) postmenopozal KVH riskini arttırabilir
Women's Health Initiative Investigators. JAMA 2002
- 2008 25 randomize çalışmanın meta-analizi...HRT postmenopozal KVH riskini değiştirmez (OR 1.02, 95% CI 0.90–1.11)
Sare GM, Eur Heart J 2008

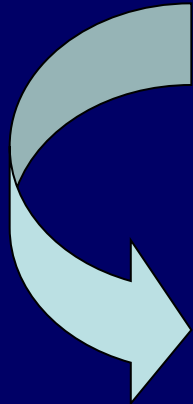
Progesteronların Kardiyovasküler Etkileri



- Metabolik etkiler (Lipid, glukoz,renin-angiotensin)
- Direkt vasküler etkiler (in-vivo,in-vitro)
- Klinik etkiler

Progesteron ve Kardiyovasküler Sistem

Progesteronların kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri diğer steroid hormon reseptörleri üzerindeki parsiyel etkileri ile değişkenlik gösterir



- *Androgenik*
- *Minarelkortikoid*
- *Glukortikoid*

Progesteron ve progestinlerin steroid reseptörlerine bağlanma afiniteleri

	PgR	AR	GR	MR
<i>Progesteron</i>	50	0	10	100
<i>Klormadion asetat</i>	67	5	8	0
<i>Siproteron asetat</i>	90	6	6	8
<i>MPA</i>	115	5	29	160
<i>Megestrol asetat</i>	65	5	30	0
<i>Nomogestrel</i>	125	6	6	0
<i>Drospirenon</i>	35	65	6	230
<i>Norethisteron</i>	75	15	0	0
<i>LNG</i>	150	45	1	75
<i>Norgestimat</i>	15	0	1	0
<i>Desogestrel</i>	150	20	14	0

Progesteronlar ve NO

- MPA postmenopozal kadınlarda estrogen ile indüklenmiş nitrat/nitrit (NO ürünleri) artışını azaltır
Imthurn B J Clin Endocrinol Metab 1997
- 17 β estradiole MPA'nın üç ay boyunca 10 günlük periodlarla eklenmesi NO artışını engellemez
Best PJ Ann Intern Med 1998
- Transdermal E+NETA ve oral E+NETA estrogen ile indüklenmiş cGMP ürünler seviyelerini azaltmaz
Seeger H Clin Exp Obst Gyn 2000
- Dienogest+oral EV tedavisi cGMP ürünler eksresyonunu olumsuz olarak etkilemez
Mueck AO Maturitas 2001

Progestogenler ve Prostasiklin/Tromboksan

- Ardışık, oral estradiol/NETA – Transdermal estradiol/NETA rejimlerinin estrogen fazında prostasiklin metabolitlerinde artış, kombine fazda her iki grupta da tromboksan metabolitlerinde artış

Seeger H, Clin Exp Obst Gyn 2000

- Oral estradiol/desogestrel 6 ay kullanımı prostanoidüriner eksresyonunu değiştirmez

Viinikka L. Obstet Gynecol 1997

Progestogenler ve Endotelin

- Genel olarak kombine HRT rejimleri serum endotelin seviyelerini azaltır *Anwaar I, J Intern Med 2000, Haenggi W, Gynecol Endocrinol 1999 Ylikorkala O, J Clin Endocrinol Metab 1995*
- In-vitro şartlarda MPA veya NETA estradiol ile indüklenen endotelin sentezindeki azalmayı etkilemez *Mueck AO, Menopause 2002*

Progestogenler ve CRP

- Aterogenezis ve KVH için bağımsız risk faktörü
- HRT'deki estrogen komponenti CRP artışından esas sorumlu
- Genel olarak progestinler estrogenin indüklediği CRP artışını yavaşlatır

Sven O. Skouby. Am J Obstet Gynecol 2002

AO. Mueck & Harald Seeger 2009

Progesteronlar ve MCP-1/MMP-1

- Estradiol, MCP-1 seviyelerini azaltır, MPA eklenmesi bu etkiyi arttırmazken NETA eklenmesi etkiyi artırır
Mueck AO Menopause 2002
- Transdermal E2+ MPA MCP-1 seviyesini anlamlı olarak azaltır
Sumino H J Cardiol 2005
- CEE+ progesteron serum MCP-1 seviyesini anlamlı olarak azaltır
Koh KK. Int J Cardiol 2001
- 17 β -estradiol+ progesteron MCP-1 seviyesini anlamlı olarak azaltır
Stork S. Cardiovasc Res 2002
- *In-vitro* çalışmalarda progestinlerin estrogenle indüklenen MMP-1 artışını azalttığı gösterilmişken, bu etki klinik çalışmalarda gösterilmemiştir
Mueck AO. Menopause 2002
Zanger D. J Am Coll Cardiol 2000

Progestogenler ve Serotonin/IL-6

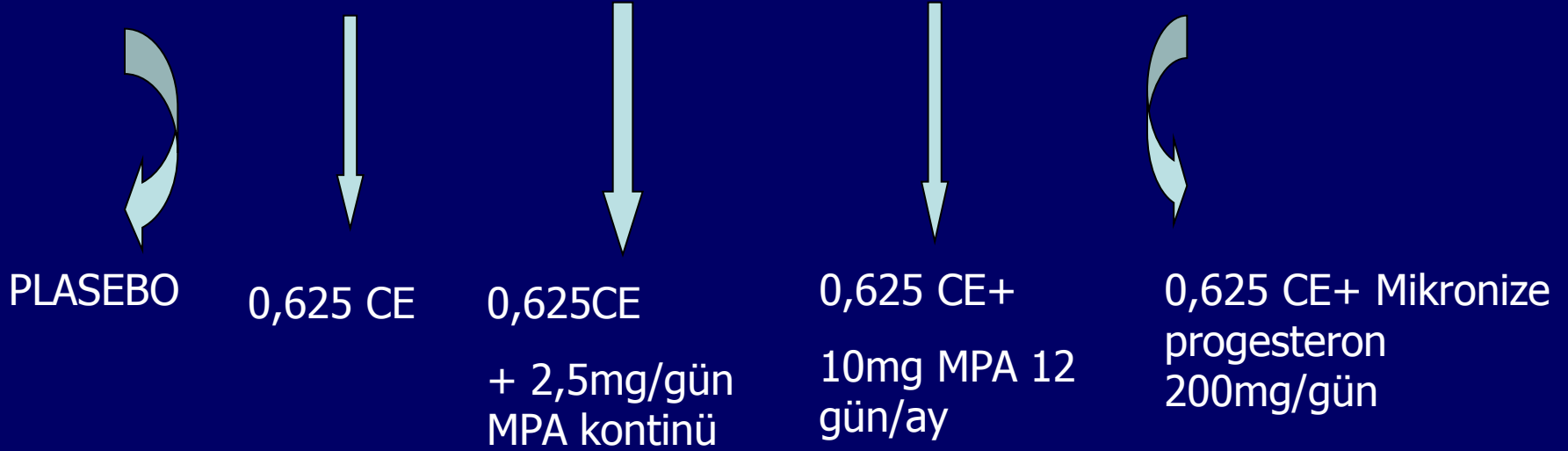
- Estradiol ile indüklenen serotonin artışı oral NETA ile baskılanırken transdermal NETA'dan etkilenmez
Mueck AO Int J Clin Pharm Therap 2000
- Dionegeest estradiol ile indüklenen serotonin artışını baskılamaz
Mueck AO Int J Clin Pharm Therap 2000
- Çalışmaların bir kısmında HRT kullanımı IL-6 seviyelerini azaltırken bir kısmında etkisiz olduğu izlenmiştir
Pradhan AD. JAMA 2002
Straub RH J Clin Endocrinol Metab 2000

Lipid ve Lipoproteinler

- HRT lipid ve lipoprotein profilini deęiřtirir
- Bu değişiklikler genel olarak LDL'de azalma ve HDL'de artma řeklinindedir
- Oral E rejimlerinde görülen trigliserit ve VLDL seviyelerindeki artış transdermal estrogen rejimlerinde görülmez
- Parsiyel androgen etkili P'lar (*LNG, yüksek doz norethisteron*) E'nin trigliserit ve HDL zerindeki olumsuz etkilerine zıt etki gösterir
- Siproteron asetat ve drospirenon'un HDL'yi artırııcı, LDL'yi azaltıcı etkileri gösterilmiştir
- E ve P, KVH için bağımsız bir risk faktörü olan lipoprotein (a) düzeylerini azaltır

Progesteronların Lipid Profili Üzerine Etkileri

PEPI ÇALIŞMASI



- Tüm dört tedavi rejimi HDL düzeylerinde artma ve LDL düzeylerinde azalma sağlamıştır
- MPA grubunda oral östrojenlerin HDL düzeylerindeki etkisi kısmen engellenirken, oral mikronize progesteron grubunda östrojenin indüklediği artış engellenmemiştir
- Estrojenin LDL kolesterol üzerine etkileri MPA veya MP eklenmesine bağlı olarak değişmemiştir

Progestinler: Lipid Metabolizması

CPA vs. NETA

<i>Lipid/lipoprotein</i>	<i>E2V+CPA, 1 mg N=30, % değişikli (başalangıç-12 ay sonra)</i>	<i>E2V+NETA, 1 mg N=30, % değişikli (başalangıç- 12 ay sonra)</i>
<i>TK</i>	<i>-10.1</i>	<i>-13.8</i>
<i>HDL</i>	<i>6.1</i>	<i>-14.2</i>
<i>HDL2</i>	<i>3.6</i>	<i>-24.4</i>
<i>Lp(a)</i>	<i>-43.2</i>	<i>-</i>

Progesteron ve Lipid Metabolizması: Sonuç

- ✓ *Doğal progesteron ve 19-norprogesteron gibi androgenik etkisi olmayan progestinlerin lipid profili üzerine olumsuz etkileri yoktur*
- ✓ *19-nortestosterone (LNG, Norethisteron asetat) ve bazı 17-hydroxyprogesteron (MPA, Klormadion asetat, Megesterol asetat) gibi parsiyel androgenik etkileri olan progestinlerin lipid profili üzerine olumsuz etkileri olabilir*

Ware RS. Steroids 2000

Karbonhidrat Metabolizması

The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

- HRT açlık glukozu, insülin ve HbA1e seviyelerinde bozulmaya neden olmaz, aksine Tip 2 DM'li postmenopozal kadınlarda glisemik kontrolü iyileştirir

Sargeant LA, Diab Metab Res Rev 2000

- HERS ve WHI çalışmalarında HRT kullananlarda diyabet riskinde azalma olduğu gözlenmiştir

Kanaya AM, Ann Intern Med 2003

Margolis KL Diabetologia 2004

Karbonhidrat Metabolizması

- Postmenopozal kadınlarda estrogen tedavisi insülin sekresyonu ve insülin sensitivite parametrelerinde iyileştirici etki gösterir
- Bazı progestinler (*LNG, MPA, NETA*) estrogenlerin bu iyileştirici etkisini azaltabilir ya da tersine çevirebilir
- Bu olumsuz etki didrogesteron gibi progesteron kökenli olan progestinlerde ve anti-androgenik progestinlerde izlenmez

Progestinler: Karbonhidrat Metabolizması

CPA vs. NETA

<i>Karbonhidrat metabolizma parametreleri</i>	<i>E2V+CPA, 1 mg N=30, % değişikli (başlangıç-12 ay sonra)</i>	<i>E2V+NETA, 1 mg N=30, % değişikli (başlangıç- 12 ay sonra)</i>
<i>Glukoz yanıtı (OGTT,AUC)</i>	4.1	6.6
<i>Açlık insülini</i>	2.8	15.1
<i>C-peptit</i>	3.3	5.3
<i>HbA1c</i>	-3.7	1.9

S.O. Skouby, J. Jespersen / Maturitas 2009

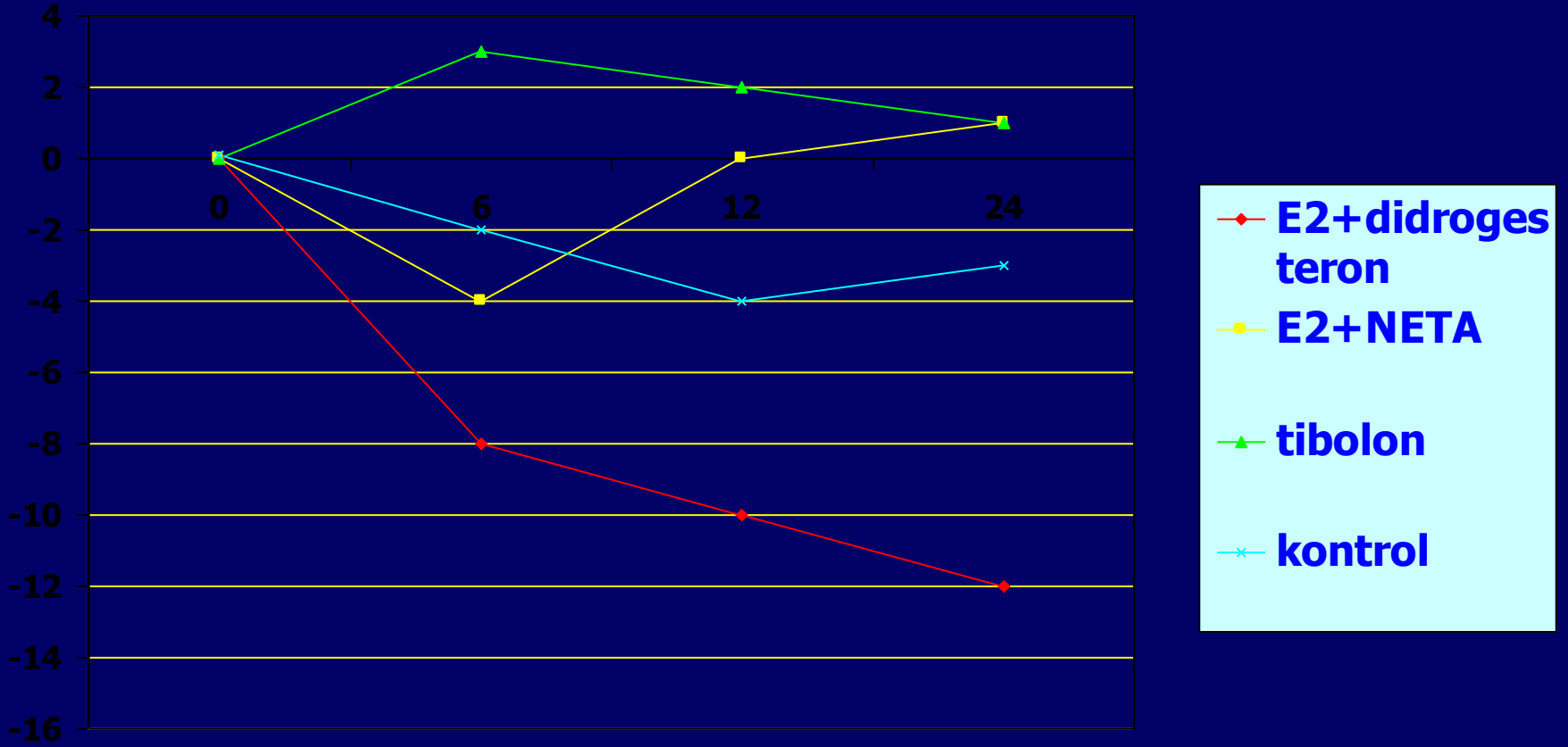
Progesteron ve Karbonhidrat Metabolizması: Özet

- ✓ *Doğal progesteron, non-androgenik progestinler* glukoz metabolizmasını olumsuz olarak etkilemez
- ✓ Özellikle *19-nortestestoron derivativesi olan ve MPA* gibi progestinler insülin rezistansı ve glukoz intoleransına neden olabilir, bu nedenle diyabetik ve insülin rezistansı olan postmenopozal kadınlarda bu progestinlerin kullanımından kaçınılmalıdır

Progestogenler ve Koagulasyon Sistemi

- Sex steroidleri, kan yıkım ürünleri (D-dimer) ve/veya koagulasyon markerlarında (fibrinogen1-2) aktivasyon ile fibrinogen turnover artışına neden olur
- E+P tedavisi prokoagulandır
- Artan prokoagulan aktivitenin klinik yansıması trombozisle ilişkili hastalıklar (VTE, stroke, KAH)
- Risk, kullanılan E+P kombinasyonun tipi ile ilişkilidir

Farklı HRT rejimlerinin plazma fibrinojen deęerleri üzerine etkisi



Hangi. Br J Obstet Gynecol1997

Progesteronlar-Homosistein/PAI-1

- Çalışmaların büyük kısmında oral HRT'nin serum homosistein düzeylerini azalttığı gösterilirken transdermal rejimlerde bu etki izlenmemiştir

Smolders RG Fertil Steril 2003

Smolders RG Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004

- MPA ve NETA, E2 ile indüklenmiş PAI-1 azalmasını etkilemez

Mueck AO, Menopause 2002

- Transdermal E2+ MPA veya E2/progesterone PAI-1 seviyelerini etkilemez

Kroon UB. Br J Obstet Gynaecol 1997

- Oral E2/P, CEE/P, CEE/MPA ve E2/NETA serum PAI-1 seviyelerini azaltır

Lobo RA. Fertil Steril 2001

Progesteronlar ve Arteriyel Kan Basıncı

- Endogen ve eksogen estrogenler, hepatik angiotensin sentezini arttırarak renin-angiotensin-aldosteron sisteminin aktive olmasına ve aldosteron seviyesinin artışına neden olur
- Sentetik progesteronlar de hepatik angiotensin sentezini arttırarak arteriyel kan basıncını daha da arttırabilir
- *Doğal progesteron, Drospirenon ve Dydrogesteron* gibi antimineralokortikoid etkili progesteronlar estrogenlerin mineralokortikoid etkisini tersine çevirerek kan basıncını düşürür bu nedenle hipertansif postmenopozal hastalarda bu progesteronlar öncelikli olarak göz önünde bulundurulmalıdır

Progesteron ve Kardiyovasküler Sistem: Sonuç

- ❖ Bazı sentetik progesteronlar (özellikle parsiyel androjenik etkili), postmenopozal dönemde estrogenin KVH risk faktörleri üzerindeki olumlu rolünü inhibe ederek *KVH risk artışına neden olabilir*
- ❖ Progesteronun kardiyovasküler sistem üzerine etkileri progesteron tipi, uygulama yolu, estrogen tipi/uygulama yolu ve kullanım şekli ve tedavi süresi ile *değişiklik gösterir*
- ❖ Metabolik ve direkt vasküler parametrelerdeki değişiklikler klinik sonuçlarla her zaman korele değil, bu nedenle farklı progesteronlarla *daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır*
- ❖ Tedavi rejimleri postmenopozal kadının KVH için risk faktörleri göz önüne alınarak *bireyselleştirilmelidir*

HRT ve Meme Kanseri: Randomize Kontrollü Çalışmalar

<i>Çalışma/Yazar</i>	<i>N</i>	<i>ET (HR %95 CI)</i>	<i>ccEPT</i>
<i>Viscoli ve ark.</i>	<i>664</i>	<i>1.00 (0.30-3.50)</i>	<i>-</i>
<i>HERS II</i>	<i>2321</i>	<i>-</i>	<i>1.27 (0.84-1.94)</i>
<i>WHI</i>	<i>16608</i>	<i>-</i>	<i>1.24(1.01-1.54)</i>
<i>WHI (2)</i>	<i>10739</i>	<i>0.77 (0.59-1.01)</i>	<i>-</i>

HRT ve Meme Kanseri: Gözlemsel Çalışmalar

C Campagnoli. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 2005

<i>Çalışma/Yazar</i>	<i>N</i>	<i>ET (RR %95 CI)</i>	<i>ccEPT</i>
<i>Schairer</i>	<i>45335</i>	<i>1.20 (1.00-1.40)</i>	<i>1.40 (1.10–1.80)</i>
<i>Ross</i>	<i>1897</i>	<i>1.06(0.97-1.15)^a</i>	<i>1.24 (1.07–1.45)^a</i>
<i>Moorman</i>	<i>397</i>	<i>0.80 (0.50–1.20)</i>	<i>0.70 (0.40–1.10)</i>
<i>Chen</i>	<i>705</i>	<i>1.17 (0.85–1.60)</i>	<i>1.49 (1.04–2.12)</i>
<i>Newcomb</i>	<i>5298</i>	<i>1.23 (1.09–1.39)</i>	<i>1.43 (1.18–1.74)</i>
<i>Porch</i>	<i>17835</i>	<i>0.96 (0.65–1.42)</i>	<i>1.37 (1.05–1.78)</i>
<i>Weiss</i>	<i>1870</i>	<i>0.84 (0.67–1.06)</i>	<i>1.22 (0.99–1.50)</i>
<i>Kerlikowske</i>	<i>374465</i>	<i>0.92 (0.84–1.00)^b</i>	<i>1.49 (1.36–1.63)^b</i>
<i>Li</i>	<i>975</i>	<i>1.00 (0.70–1.30)</i>	<i>1.90 (1.40–2.60)</i>
<i>MWS</i>	<i>828923</i>	<i>1.30 (1.21–1.40)</i>	<i>2.00 (1.88–2.12)</i>
<i>Magnusson</i>	<i>2563</i>	<i>1.94 (1.47–2.55)</i>	<i>1.63 (1.37–1.94)</i>
		<i>2.70 (1.47-4.96)^c</i>	<i>2.95 (1.84–4.72)^c</i>
<i>Olsson</i>	<i>28378</i>	<i>0.71 (0.40–1.26)</i>	<i>1.22 (0.74–2.00)^d</i>
			<i>2.45 (1.61-3.71)^e</i>
<i>Stahlberg</i>	<i>10874</i>	<i>1.96 (1.16–3.35)</i>	<i>2.70 (1.96–3.73)</i>
<i>Bakken</i>	<i>31451</i>	<i>1.80 (1.10–1.90)</i>	<i>2.50 (1.90–3.20)</i>

^a5 yıllık risk, ^b>5 yıl kullanım, ^c>10 yıl kullanım, ^dardışık kullanım, ^esürekli kullanım

HRT ve Meme kanseri: Yıllık Risk Modifikasyonu

<i>Çalışma/Yazar</i>	<i>ET</i>	<i>EPT</i>
<i>Magnusson</i>	<i>+0.03</i>	<i>+0.07</i>
<i>Willet</i>	<i>+0.03</i>	<i>+0.09</i>
<i>Ross</i>	<i>+0.01</i>	<i>+0.04</i>
<i>Schairer</i>	<i>+0.01</i>	<i>+0.08</i>
<i>Newcomb</i>	<i>+0.02</i>	<i>+0.04</i>

Estrogen/progestin Tedavisi ve Meme Kanseri: Ardışık regim (sEPT) ve sürekli-kombine regim (ccEPT) (gözlemsel çalışmalar)

C Campagnoli. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 2005

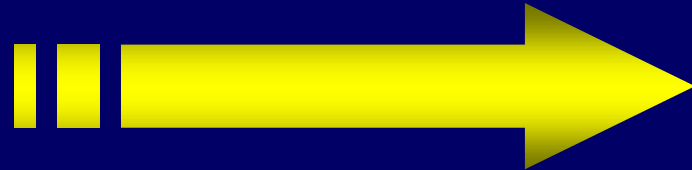
<i>Çalışma/Yazar</i>	<i>sEPT (RR %95 CI)</i>	<i>ccEPT (RR %95 CI)</i>
<i>Ross</i>	1.38 (1.13–1.68) ^a	1.09 (0.88–1.35) ^a
<i>Newcomb</i>	1.57 (0.95–2.60) ^b	1.54 (1.15–2.07) ^b
<i>Weiss</i>	0.91 (0.67–1.24)	1.29 (1.02–1.64)
<i>Porch</i>	1.04 (0.74–1.46)	1.82 (1.34–2.48)
<i>Li</i>	2.00 (1.1–3.70)	1.80 (1.30–2.50)
<i>MWS</i>	1.77 (1.59–1.97) ^c	1.57 (1.37–1.79) ^c
	2.12 (1.95–2.30) ^b	2.40 (2.15–2.67) ^b
<i>Magnusson</i>	1.48 (1.08–2.04) ^d	1.41 (1.09–1.83) ^d
	1.89 (0.88–4.09) ^{b,d}	2.89 (1.66–5.00) ^{b,d}
<i>Olsson</i>	1.22 (0.74–2.00)	2.45 (1.61–3.71)
<i>Stahlberg</i>	1.94 (1.26–3.00) ^d	4.16 (2.56–6.75) ^d
<i>Bakken</i>	1.70 (1.00–2.80) ^c	2.60 (1.90–3.70) ^c
	2.20 (1.30–3.80) ^b	3.20 (2.20–4.60) ^b

^a5 yıllık risk, ^b>5 yıl kullanım, ^c<5 yıl kullanım ^dsadece 19-nortestosteron derivativesi progestinler

E3N (Etude Epide´miologique de femmes de la Mutuelle
Ge´ne´-
rale de l'Education Nationale)-European Prospective
Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)
Çalışması

- N: 54,548
- HRT kullanım süresi: 2.8 y(ort.)
- Tespit edilen invaziv meme ca: 948

Sonuçlar



E3N-EPIC

<i>Rejim</i>	<i>Multivarite-adjusted RR</i>
<i>HRT</i>	1.2 [1.1–1.4,%95 CI]
<i>Yalnız E</i>	1.1 [0.8 –1.6,%95 CI]
<i>E+sentetik P</i>	1.4 [1.2–1.7 ,%95 CI]
<i>E+mikrronize P</i>	0.9 [0.7–1.2,%95CI]

Progesteronların Meme Dokusu Üzerine Etkileri:

Metabolik Faktörler (1)

- İnsülin rezistansı, hiperinsülinemi ve hiperglukozemi artmış meme kanseri riski ile birlikte dir
- Artmış insülin seviyeleri muhtemelen IGF-1 reseptörleri aracılığıyla direkt olarak kanser hücre proliferasyonuna neden olmaktadır
- Ek olarak, artmış insülin seviyeleri indirekt olarak karaciğerden IGF-1 üretim artışına ve IGF-bağlayıcı proteinlerin ve sex-hormon bağlayıcı protein sentez azalmasına ve overian androgen hormon üretim artışına neden olarak karsinogenezisde etkili olabilir

Progesteronlar ve Meme Kanseri Riski: Metabolik Faktörler (2)

- Oral *androgenik progestinler* (*norethisterone acetate*) ve *MPA* IGF-1 seviyelerini artırır
- Bu artış özellikle bazal IGF-1 seviyesi düşükse belirgindir
- Bu progestinler ek olarak oral estrogenlerin IGFBP-1 artışını engelleyerek IGF-1 aktivite artışına katkı sağlar
- Buna karşın *progesteron-benzeri aktiviteye sahip progestinlerin* (*dydrogesteron*) IGF-1 seviyeleri üzerine etkisi yoktur

Progesteronların Meme Dokusu Üzerindeki Direkt Etkileri (1)

- In vitro çalışmalarda *19-Nortestosterone* derivativesi progesteronların meme dokusunda estrogen-benzeri proliferatif etkilerinin olduğu gösterilmiştir
- Bu etki muhtemelen estrogenin alfa ve beta reseptörleri ile etkileşen 5 α alfametabolitlerindeki azalma ile ilişkilidir
- *Androgenik aktiviteye sahip progesteronlar* meme dokusundaki androgen reseptörleri aracılığıyla direkt olarak meme hücre proliferasyonuna neden olabilirler

Progesteronların Meme Dokusu Üzerindeki Direkt Etkileri

- Meme kanser hücreleri gibi estrogen-sensitif kanser hücreleri, androgen, estron ve estron sülfat gibi hormonlardan lokal olarak estradiol sentez eden enzimlere sahiptir
- Bu enzimlerden en önemlileri aromataz, estron sülfataz ve 17 -hydroxysteroid dehydrogenases (17 -HSD)'dir.
- In-vitro çalışmalarda progestinlerin estron sülfataz aktivitesini inhibe edebildiği ve 17-HSD aktivitesini arttırabildiği ve böylelikle estradiol üretimini azaltabildiği gösterilmiştir
- Ancak *MPA*'nın progesteron ve diğer progestinlerden farklı olarak 17-HSD aracılığıyla estron-estradiol dönüşümündeki azalmayı engelleyebileceği gösterilmiştir

HRT ve Meme Kanseri: Sonuç

- >5 yıllık HRT kullanımı meme kanseri riskini arttırabilir
- Yalnız E verilen grupta azalma (istatistiksel anlamlı değil) veya değişiklik yok
- Risk sürekli-kombine rejimlerde ardışık rejimlere göre daha yüksek (özellikle > 5 yıl kullanımda)
- Doğal progesteron içeren kombine rejimler meme kanseri riskini arttırmaz



TEŞEKKÜRLER...