

**Πολίνα Παυλή**

**“Micronized progesterone: biochemistry and therapeutic advantages”**

**Abstract:**

Micronized progesterone was recently produced, in response to the need for better drug bioavailability and less side effects in comparison to older progestins, with positive feedbacks till now in clinical endocrinology. The objective of the thesis was to summarize the biochemistry and bioavailability of micronized progesterone, and examine whether it is advantageous over pre-existing progesterone forms. For this purpose, we conducted an analytical literature review, the results of which are presented hereby. Micronized progesterone is produced by “micronization”, a process that decreases particle size and facilitates gastrointestinal absorption of progesterone. In humans, progesterone’ metabolism consists of various conversions, the most important of them being conjugation, cleavage, reduction and hydroxylation. Several routes of progesterone’ administration are analyzed, focusing on the oral route, which is the most widely studied. After oral administration of progesterone, several of its metabolites can be measured in target tissues and probably play an utmost role in local therapeutic results. Physiology mechanisms of action and biological functions of progesterone are also presented.

In the second part, we analyze the advantages of micronized progesterone in comparison to pre-existing progestins. With respect to venous thromboembolism, several studies showed that neither micronized progesterone nor pregnanes had any impact on the risk for this complication. Transdermal estrogens, alone or combined with micronized progesterone, may represent the safest alternative. Regarding breast cancer, it may develop through several different pathways. Several treatment regimens with progesterone and progestins appear to induce different responses of breast tissue. There are data suggesting that hormone therapy with percutaneous estradiol, with or without micronized progesterone, does not increase breast cancer risk, whereas the combination of estrogens and synthetic progestogens confer a clearly increased risk of breast cancer. Hormone therapy duration plays an important role since it was shown that estrogens combined with oral or vaginal micronized progesterone do not increase breast cancer risk, when administered for up to 5 years, while there is limited evidence that estrogens combined with oral micronized progesterone applied for more than 5 years are associated with an increased breast cancer risk. Hormone therapy may also affect the cardiovascular system and the effects of micronized progesterone on lipids, C reactive protein, blood pressure and vasodilation markers have been studied. As far as endometrium is concerned, there is an ongoing debate in the literature. In randomized trials, the addition of oral micronized

progesterone to estrogen therapy reduced the rate of endometrial hyperplasia at the placebo group level. Nevertheless, divergent data have been published and in order to optimize endometrial safety, it was suggested that the right dosage for specific progestins and for specific dose and duration of estrogen treatment should be used, with adaption to the patients' body mass index, in continuous rather than sequential administration. The importance of compliance to therapy should be also emphasized. Finally, because progesterone affects several organs, including the central nervous system, its effects on sleep, mood, cognition, sexuality and migraine are also presented.

Micronized progesterone is a new, synthetic but natural progestogen under investigation. Promising results have emerged from its therapeutic application in several clinical entities. Further research will enable the optimal the use of this new, promising tool.

**Key words:** micronized progesterone, bioavailability/ route of administration, progestin, advantages, natural progesterone, clinical endocrinology

### **Περίληψη**

**«Μικρονισμένη προγεστερόνη: από τη βιοχημεία ως τα θεραπευτικά της πλεονεκτήματα»**

Η μικρονισμένη προγεστερόνη, δημιουργήθηκε πρόσφατα προκειμένου να καλυφθεί η ανάγκη για φάρμακα με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα, συγκριτικά με τα παλαιότερα προγεσταγόνα που χρησιμοποιούνταν στην ενδοκρινολογία της αναπαραγωγής. Έως τώρα, τα αποτελέσματα στην κλινική πράξη παρουσιάζονται θετικά. Μελετήσαμε αναλυτικά τη βιβλιογραφία και παρουσιάζουμε τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας στην παρούσα διπλωματική εργασία, με σκοπό αφενός να παρουσιάσουμε τη βιοχημεία και τις αρχές της βιοδιαθεσιμότητας της μικρονισμένης προγεστερόνης, και αφετέρου να εξετάσουμε εάν αυτή είναι καλύτερη και αποτελεσματικότερη σε σχέση με τα παλαιότερα προγεσταγόνα, που χρησιμοποιούνταν στην κλινική ενδοκρινολογία. Η διαδικασία παρασκευής της μικρονισμένης προγεστερόνης αποσκοπεί στη μείωση του μεγέθους των σωματιδίων αυτής, με αποτέλεσμα την καλύτερη απορρόφηση του φαρμάκου. Ανάμεσα σε διάφορους τρόπους χορήγησης της προγεστερόνης, η από του στόματος οδός έχει μελετηθεί περισσότερο στη βιβλιογραφία. Επίσης, έχουν αναλυθεί και παρουσιάζονται και άλλες οδοί λήψης της μικρονισμένης προγεστερόνης. Επιπλέον, γίνεται αναφορά στη φυσιολογία, τον τρόπο δράσης και τις βιολογικές της λειτουργίες της κρυσταλλικής προγεστερόνης.

Στο δεύτερο μέρος της εργασίας αυτής, αναλύονται τα πλεονεκτήματα της μικρονισμένης προγεστερόνης σε σχέση με τις προηγούμενες, παλαιότερες μορφές προγεσταγόνων. Αναφορικά

με τον κίνδυνο θρομβοεμβολής, διάφορες μελέτες ανέδειξαν ότι η μικρονισμένη προγεστερόνη και οι πρεγνάνες δεν έχουν κάποια επίδραση σε αυτόν. Η συνδυασμένη χρήση διαδερμικών οιστρογόνων και μικρονισμένης προγεστερόνης και η αποκλειστική χρήση διαδερμικών οιστρογόνων φαίνεται ότι αντιπροσωπεύουν τις ασφαλέστερες θεραπευτικές επιλογές. Ότι αφορά τον καρκίνο του μαστού, φαίνεται ότι αναπτύσσεται μέσα από διαφορετικά, πολύπλοκα μονοπάτια. Θεραπείες με διαφορετικά προγεσταγόνα, προκαλούν αντίστοιχα διαφορετικές αντιδράσεις και αποτελέσματα στον μαζικό αδένα. Αποτελέσματα που δημοσιεύτηκαν, έδειξαν ότι η διαδερμική χρήση οιστραδιόλης, με ή χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μικρονισμένης προγεστερόνης, δεν αύξησε τον κίνδυνο του καρκίνου του μαστού, ενώ αντιθέτως ο συνδυασμός οιστρογόνων με συνθετικά προγεσταγόνα οδήγησε σε σαφή αύξηση του κινδύνου. Σημαντικό ρόλο παίζει η διάρκεια της θεραπείας, καθώς φάνηκε ότι η συνδυασμένη χορήγηση οιστρογόνου και μικρονισμένης προγεστερόνης (από του στόματος ή διακολπικά) δεν αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, όταν η θεραπεία διαρκεί έως 5 έτη. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα ενδεικτικά αύξησης του κινδύνου καρκίνου του μαστού κατόπιν θεραπείας με οιστρογόνο και από του στόματος μικρονισμένη προγεστερόνη για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Η ορμονική θεραπεία επιδρά επίσης στο καρδιαγγειακό σύστημα και η μικρονισμένη προγεστερόνη έχει διερευνηθεί σχετικά με την επίδρασή της στα λιπίδια, τη C αντιδρώσα πρωτεΐνη, την αρτηριακή πίεση, καθώς και άλλους αγγειοδιασταλτικούς δείκτες. Σχετικά με την επίδραση της μικρονισμένης προγεστερόνης στο ενδομήτριο, δεν υπάρχει ακόμη ομοφωνία στη βιβλιογραφία. Η χορήγηση μικρονισμένης προγεστερόνης σε ασθενείς υπό θεραπεία με οιστρογόνα ελάττωσε την υπερπλασία του ενδομητρίου στα επίπεδα των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε τυχαίοποιημένες μελέτες. Ωστόσο, υπάρχουν αντικρουόμενα ευρήματα και για τη βέλτιστη προστασία του ενδομητρίου συστήνεται η δόση του προγεσταγόνου να προσαρμόζεται στη δόση και τη διάρκεια της οιστρογονικής θεραπείας, λαμβάνοντας υπόψιν και το δείκτη μάζας σώματος. Επιπλέον, η συνεχής χορήγηση προγεσταγόνου οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα, συγκριτικά με την κυκλική θεραπεία, ενώ έμφαση πρέπει να δίδεται και στη θεραπευτική συμμόρφωση των ασθενών. Τέλος, η προγεστερόνη επηρεάζει και άλλα όργανα- στόχους, συμπεριλαμβανομένου του κεντρικού νευρικού συστήματος, και ως εκ τούτου η χρήση της μικρονισμένης προγεστερόνης έχει μελετηθεί σε σχέση με τον ύπνο, τη διάθεση, τη γνωσιακή λειτουργία, τη σεξουαλικότητα και τις ημικρανίες.

Η μικρονισμένη προγεστερόνη είναι ένα νέο, πολλά υποσχόμενο προγεσταγόνο με θετικά έως τώρα αποτελέσματα στον τομέα της ενδοκρινολογίας. Ωστόσο, περισσότερες κλινικές μελέτες θα μας βοηθήσουν να ανακαλύψουμε όλες τις δυνατότητες του συνθετικού, αλλά «φυσικού» αυτού προγεσταγόνου, και θα

μας οδηγήσουν σε ασφαλέστερα, ολοκληρωμένα συμπεράσματα για το συγκεκριμένο, νέο θεραπευτικό μέσο.

**Λέξεις κλειδιά:** μικρονισμένη προγεστερόνη, βιοδιαθεσιμότητα/ οδός χορήγησης, προγεστίνες, πλεονεκτήματα, φυσική προγεστερόνη, κλινική ενδοκρινολογία