



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA

TEZĂ DE DOCTORAT

**PROFILUL PSIHO-SOMATIC ȘI HORMONAL
LA PACIENTE ÎN MENOPAUZĂ**

Doctorand
Lencu Codruța Claudia

Conducător științific
Prof. Dr. Liviu Gozariu

2009

Cuprins

CUPRINS.....	1
CUVÂNT ÎNAINTE	5
CAPITOLUL I. NOȚIUNI TEORETICE.....	7
1. CONSIDERAȚII GENERALE ASUPRA CLIMACTERIULUI.....	8
1.1. <i>Introducere</i>	8
1.2. <i>Definiție și cadru nosologic</i>	9
1.3. <i>Clasificare</i>	9
1.4. <i>Tipuri de menopauză</i>	10
1.5. <i>Factori ce influențează vârsta menopauzei</i>	12
1.6. <i>Determinismul climacteriului</i>	14
2. SPECTRUL HORMONAL ÎN CLIMACTERIU	15
3. MODIFICĂRI METABOLICE ÎN PERIOADA CLIMACTERICĂ	18
3.1. <i>Metabolismul lipidic</i>	19
3.2. <i>Metabolismul glucidic</i>	22
4. CONSECINȚELE CLINICE ALE MENOPAUZEI.....	23
4.1. <i>Introducere</i>	23
4.2. <i>Manifestările vasomotorii</i>	25
4.3. <i>Tulburări genito-urinare</i>	26
4.4. <i>Disfuncții sexuale</i>	27
4.5. <i>Tulburările de somn</i>	29
4.6. <i>Tulburările afectocognitive</i>	30
4.7. <i>Modificările greutatei corporale</i>	31
4.8. <i>Modificări ale pielii și fanerelor</i>	33
4.9. <i>Tulburări cardiovasculare</i>	33
4.10. <i>Diabetul zaharat</i>	35
4.11. <i>Osteoporoza</i>	37
5. STRESUL OXIDATIV ȘI MENOPAUZA	42
6. CONCLUZII.....	43
CAPITOLUL II. PARTEA SPECIALĂ.....	44
1. METODOLOGIA CERCETĂRII.....	45
1.1. EVALUAREA SEVERITĂȚII PARAMETRILOR PSIHOMETRICI LA FEMEÎ ÎN POSTMENOPAUZĂ	45
1.1.1. <i>Cuantificarea depresiei</i>	45
1.1.2. <i>Cuantificarea anxietății</i>	45

1.2. DETERMINAREA PROFILULUI HORMONAL.....	46
1.2.1. Dozarea estradiolului.....	46
1.2.2. Dozarea hormonilor gonadotropi (hormonul foliculostimulator – FSH, hormonul luteinizant – LH)	47
1.2.3. Dozarea cortizolului seric	47
1.2.4. Dozarea dehidroepiandrosteronului-sulfat (DHEA-sulfat)	48
1.2.5. Dozarea catecolaminelor	48
1.3. MĂSURAREA DENSITĂȚII OȘOASE	49
1.4. DETERMINAREA FOSFATAZEI ALCALINE TOTALE	50
1.5. EXPLORAREA PARAMETRILOR STRESULUI OXIDATIV	51
1.5.1. Determinarea peroxizilor lipidici serici și al malondialdehidei libere serice.....	51
1.5.2. Determinarea proteinelor carbonilate	53
1.5.3. Capacitatea de donator de hidrogen al serurilor	55
1.5.4. Determinarea ceruloplasminei	56
1.6. TEHNICA OVARECTOMIEI	57
1.7. TEHNICA OPEN-FIELD	58
1.8. DETERMINAREA CALCEMIEI ȘI MAGNEZEMIEI. DETERMINAREA CALCIULUI ȘI MAGNEZIULUI OSOS	58
1.9. PRELUCRAREA STATISTICĂ A REZULTATELOR.....	58
2. PROFILUL PSIHOSOMATIC ȘI HORMONAL LA PACIENTE ÎN MENOPAUZĂ	60
2.1. OBIECTIVE	60
2.2. MATERIAL ȘI METODĂ	60
2.2.1. Evaluarea severității parametrilor psihometrici la femeile luate în studiu.....	60
2.2.2. Determinarea profilului hormonal.....	66
2.2.3. Prelucrarea statistică a datelor	68
2.3. REZULTATE.....	69
2.3.1. Loturile studiate și parametri urmăriți	69
2.4. DISCUȚII	85
2.5. CONCLUZII.....	88
3. IMPLICAREA STRESULUI OXIDATIV ÎN TULBURĂRILE PSIHOCOMPORTAMENTALE LA FEMEI ÎN POSTMENOPAUZĂ	90
3.1. OBIECTIVE	90
3.2. MATERIAL ȘI METODĂ.....	90
3.2.1 Loturi.....	90
3.2.2. Anamneza	90

3.2.3 Examinări paraclinice.....	91
3.2.4 Evaluarea severității parametrilor psihometrici la femeile studiate	91
3.2.5. Bilanțul stresului oxidativ	92
3.2.6. Prelucrarea statistică a rezultatelor	99
3.3 REZULTATE.....	99
3.3.1. Loturile studiate și parametri urmăriți	99
3.3.2 Analiza vârstei la loturile studiate	103
3.4 DISCUȚII	112
3.5. CONCLUZII.....	114
4. CONSECINȚELE STRESULUI OXIDATIV ASUPRA METABOLISMULUI OSOS LA FEMEII ÎN POSTMENOPAUZĂ	115
4.1 OBIECTIVE	115
4.2 MATERIAL ȘI METODĂ.....	115
4.2.1 Loturi.....	115
4.2.2 Anamneza	115
4.2.3 Examinări biochimice	116
4.2.4 Măsurarea densității osoase	116
4.2.5 Determinarea fosfatazei alcaline totale	117
4.2.6 Explorarea parametrilor stresului oxidativ	118
4.2.7 Prelucrarea statistică a rezultatelor	124
4.3 REZULTATE.....	125
4.3.1. Loturile studiate și parametri urmăriți	125
4.3.2 Analiza vârstei la loturile studiate	128
4.3.3 Analiza valorilor medii a variabilelor: FA, LP _x , MDA, PC, DH și CP la cele 3 loturi de pacienți	130
4.3.4. Analiza comparativă a variabilelor : FA, LP _x , MDA, PC , DH și CP pentru fiecare lot.....	136
4.3.5 Corelația dintre densitatea minerală osoasă cu ceilalți parametri analizați la pacientele studiate	143
4.3.6 Analiza comparativă a parametrilor stresului oxidativ la lotul pacientelor cu osteoporoză „fără fracturi” versus „cu fracturi”	152
4.3.7 Analiza comparativă a variabilelor LP _x , MDA, PC, DH, CP la grupul femeilor fumătoare versus nefumătoare	153
4.4 DISCUȚII	154
4.5 CONCLUZII.....	160

5. IMPLICAREA ESTROGENILOR ÎN MODULAREA RĂSPUNSULUI COMPORTAMENTAL LA ȘOBOLANI – FEMELE OVARECTOMIZATE	162
5.1. OBIECTIVE	162
5.2 MATERIAL ȘI METODĂ	162
5.3 REZULTATE.....	164
5.4 DISCUȚII	167
5.5 CONCLUZII.....	169
6. INFLUENȚA ESTROGENILOR ASUPRA COMPOZIȚIEI MINERALE OSOASE. STUDIU EXPERIMENTAL	170
6.1 OBIECTIVE	170
6.2. MATERIAL ȘI METODĂ	170
6.3. REZULTATE.....	172
6.4. DISCUȚII	175
6.5. CONCLUZII.....	177
CONCLUZII GENERALE	179
BIBLIOGRAFIA.....	181

Cuvânt înainte

Menopauza, perioadă fiziologică în viața femeii, focalizează în ultimii ani numeroase studii, ce privesc o problematică de cercetare diferită: de la patologia endocrină, urogenitală, cardiovasculară, osteoarticulară, a bolilor de nutriție și metabolism, a disfuncțiilor psihologice până la importante aspecte psihosociale. Cum o treime din viața femeii se petrece în climacteriu, și prin amploarea manifestărilor clinice, secundare deprivării estrogenilor, această perioadă fiziologică devine o adevărată problemă de sănătate publică.

Pornind de la studiile epidemiologice care indică prezența depresiei și anxietății la 8-47% dintre femeile aflate în climacteriu, mi-am propus evaluarea unor parametri psihometrici în corelație cu profilul hormonal, dar și implicarea stresului oxidativ în unele manifestări clinice ale acestei perioade. Studiile se completează cu analiza unor aspecte clinice și a compoziției minerale osoase după terapia estrogenică substitutivă pe model experimental.

Acum, la finalizarea cercetărilor, sunt convinsă că niciodată nu voi reuși să-mi arăt destul recunoștința față de profesorul și maestrul meu, **prof. dr. Liviu Gozariu**, care din momentul în care m-a onorat primindu-mă în echipa de doctoranzi ai domniei sale, mi-a deschis căile cercetării științifice, călăuzindu-mă în toate etapele elaborării lucrării, încurajându-mă cu blândețe și tact în momentele dificile. Îi mulțumesc din inimă și promit să nu-l dezamăgesc niciodată.

Mulțumirile mele se adresează cu deosebit respect doamnei **prof. dr. Ileana Duncea**, șef al Clinicii Endocrinologice, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, pentru vasta experiență profesională pe care mi-a acordat-o și pentru cadrul de cercetare oferit.

Domnului **dr. biolog Pavel Orbai**, doamnei **dr. chimist Georgeta Hazi** și domnului **dr. Septimiu Toader** le mulțumesc mult și îi asigur de toată prietenia mea pentru ajutorul dat în efectuarea analizelor de laborator și a cercetării experimentale.

Mulțumiri pentru consultanța la prelucrarea statistică a rezultatelor doamnei **informatician Marilena Cheptea**, șefa secției de statistică de la Institutul Oncologic „Ion Chiricuță” Cluj-Napoca.

Sentimentele mele de stimă și recunoștință se îndreaptă și spre colectivul de medici endocrinologi coordonat de renumitul profesor dr. **Paolo Beck-Peccoz** de la Universitatea de Medicină din Milano – Italia unde am efectuat un stagiu de aproape doi ani.

Sincere mulțumiri domnului **prof. dr. Mihai Coculescu** și întregului colectiv de medici ai Institutului „C.I. Parhon” București pentru rolul pe care l-au avut în formarea mea profesională.

Mulțumiri și o asigur de prietenia mea doamnei Ecaterina Piricsi pentru ajutorul dat în tehnoredactarea acestei lucrări.

1. Metodologia cercetării

1.1. Evaluarea severității parametrilor psihometrici la femei în postmenopauză

Manifestările psihice au fost cuantificate prin intensitatea reacțiilor depresive și anxioase utilizând o scală pentru depresie și două pentru anxietate.

1.1.1. Cuantificarea depresiei

Evaluarea intensității depresiei s-a realizat cu ajutorul unui chestionar de autoevaluare a depresiei – Beck (inventarul de autoevaluare a depresiei – Beck; BDI – Beck depression inventory).

1.2. Determinarea profilului hormonal

Determinarea markerilor endocrini s-a realizat în cadrul laboratorului Synevo din Cluj-Napoca.

1.2.1. Dozarea estradiolului (după 87)

1.2.2. Dozarea hormonilor gonadotropi (hormonul foliculostimulator – FSH, hormonul luteinizant – LH) (după 87)

1.2.3. Dozarea cortizolului seric (după 87)

1.2.4. Dozarea dehidroepiandrosteronului-sulfat (DHEA-sulfat) (după 87)

1.2.5. Dozarea catecolaminelor

1.2.5.1. Dozarea acidului vanilmandelic(AVM) (după 87)

1.2.5.2. Dozarea metanefrinelor urinare (după 87)

1.3. Măsurarea densității osoase

În prezenta lucrare, pentru măsurarea densității minerale osoase am folosit o tehnică radiologică, reprezentată de absorbtimetria duală cu raze X (DEXA – dual energy ray absorption).

1.4. Determinarea fosfatazei alcaline totale

1.5. Explorarea parametrilor stresului oxidativ

1.5.1. Determinarea peroxidilor lipidici serici și al malondialdehidei libere serice (după 95, 96)

1.5.2. Determinarea proteinelor carbonilate (după 98)

1.5.3. Capacitatea de donator de hidrogen al serurilor (după 99)

1.5.4. Determinarea ceruloplasminei (după 112)

1.6. Tehnica ovarectomiei

Ovarectomia s-a făcut după procedeul operator clasic aplicat la șobolani femele.

1.7. Tehnica open-field (114)

1.8. Determinarea calcemiei și magnezemiei. Determinarea calciului și magneziului osos

1.9. Prelucrarea statistică a rezultatelor

Pentru prelucrări statistice am folosit aplicațiile SPSS și statistica 6 sub Windows.

S-au urmărit următoarele aspecte:

- analiză descriptivă, notând pentru fiecare parametru valoarea medie \pm deviația standard și valoarea minimă/maximă al acestor variabile;
- analiza semnificației diferenței dintre medii, cu ajutorul testului “t Student” pentru variabile independente, notând valoarea t obținută și pragul de semnificație p (s-au considerat semnificative rezultatele la care $p \leq 0,05$). Pentru decelarea corelației dintre două variabile cantitative continue s-a utilizat coeficientul de corelație Pearson-r (corelație bivariată);
- grafica a fost realizată prin aplicația Excell din pachetul Microsoft Office 2003.

2. Profilul psihosomatic și hormonal la paciente în menopauză

2.1. Obiective

Ne-am propus analiza modificărilor dispoziției la femeile din menopauză și determinarea unei eventuale corelații între markerii psihologici și cei hormonal.

2.2 Material și metodă

Studiul a cuprins 90 de paciente fără afecțiuni cronice organice aflate în postmenopauză de minim 1 an, cu vârsta cuprinsă între 48-55 de ani (vârsta medie 51,5 ani). Lotul martor a fost format din 30 de femei tinere, sănătoase, fără tulburări afecto-cognitive, fără antecedente personale sau heredo-colaterale semnificative, cu cicluri menstruale regulate, cu vârstă cuprinsă între 33 și 37 de ani (vârsta medie 35 ani).

2.2.1. Evaluarea severității parametrilor psihometrici la femeile luate în studiu

Manifestările psihice au fost cuantificate prin intensitatea reacțiilor depresive și anxioase utilizând o scală pentru depresie și două pentru anxietate.

2.2.1.1. Cuantificarea depresiei

2.2.1.2. Cuantificarea anxietății

2.2.2. Determinarea profilului hormonal

Determinarea markerilor endocrini s-a realizat în cadrul laboratorului Synevo din Cluj-Napoca.

2.2.2.1. Dozarea estradiolului (după 87)

2.2.2.2 Dozarea hormonilor gonadotropi (hormonul foliculostimulator – FSH, hormonul luteinizant – LH) (după 87)

2.2.2.3. Dozarea cortizolului seric (după 87)

2.2.2.4. Dozarea dehidroepiandrosteronului-sulfat (DHEA-sulfat) (după 87)

2.2.2.5. Dozarea catecolaminelor

Dozarea acidului vanilmandelic(AVM) (după 87)

Dozarea metanefrinelor urinare (MTN) (după 87)

2.3. Rezultate

2.3.1. Loturile studiate și parametri urmăriți

Lotul 1 (90 de cazuri): paciente în postmenopauză de minim 1 an cu anxietate și depresie (cuantificate cu ajutorul scalelor Beck, STAI I și II).

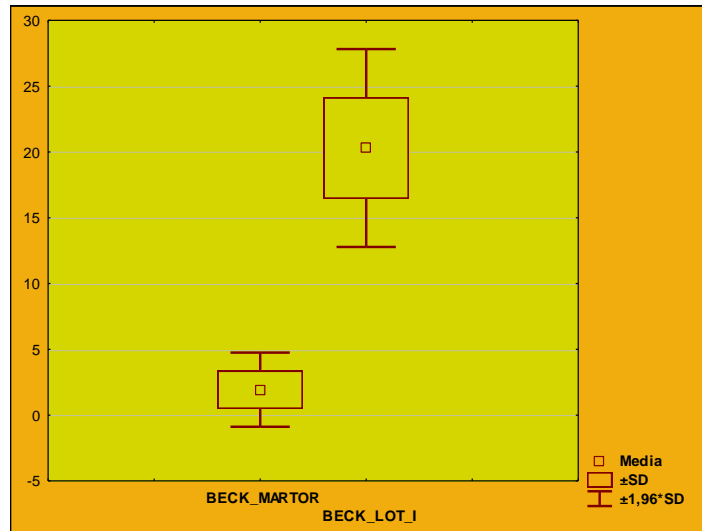


Fig. 1. Analiza comparativă a severității depresiei cuantificate cu ajutorul chestionarului Beck la cele două loturi

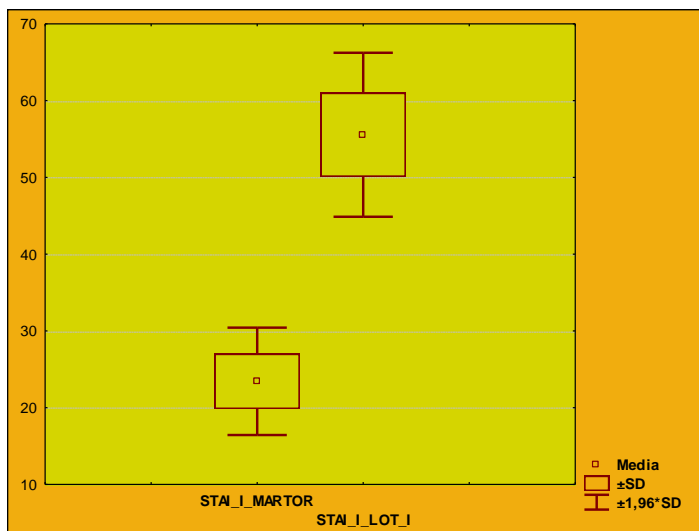


Fig. 2. Analiza comparativă a gradului anxietății tranzitorii „ca stare” cuantificate cu ajutorul scalei STAI I la cele două loturi

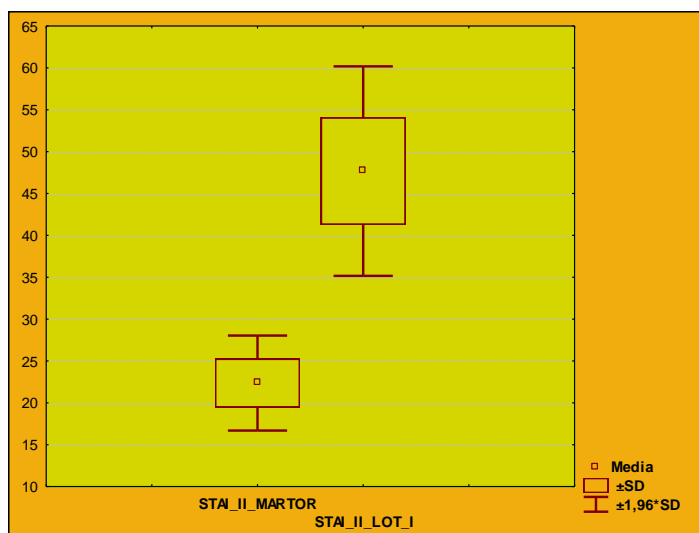


Fig. 3. Analiza comparativă a gradului anxietății cronice cu durată de peste 1 an cuantificate cu ajutorul scalei STAI II la cele două loturi

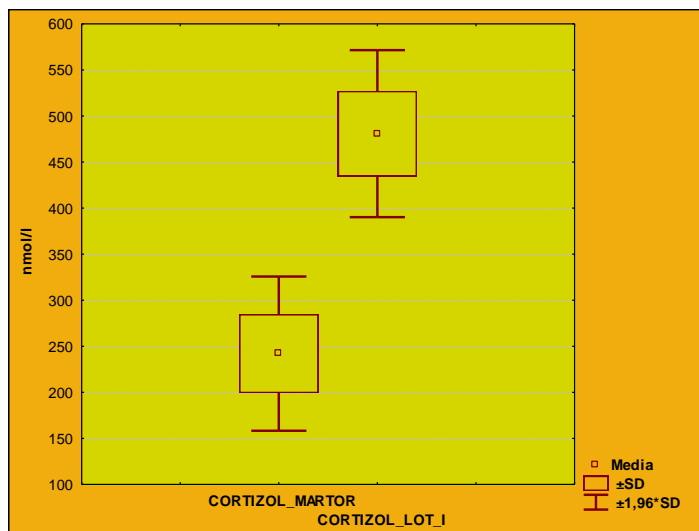


Fig. 4. Valorile medii ale cortizolului seric la loturile studiate

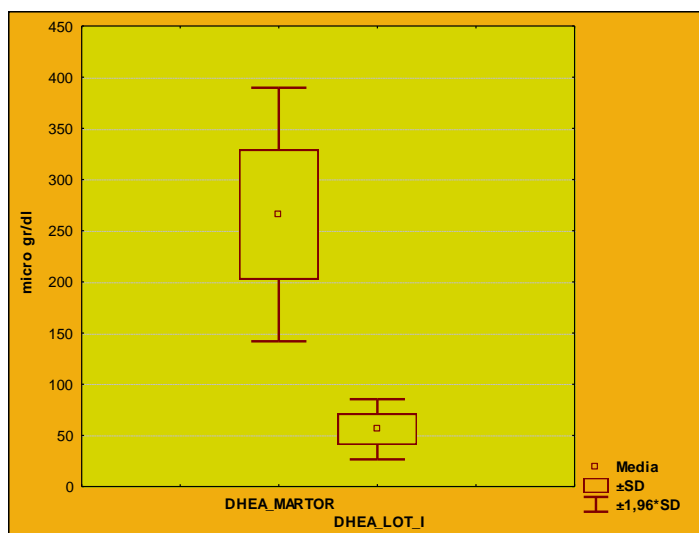


Fig. 5. Valorile medii ale DHEA-S la loturile studiate

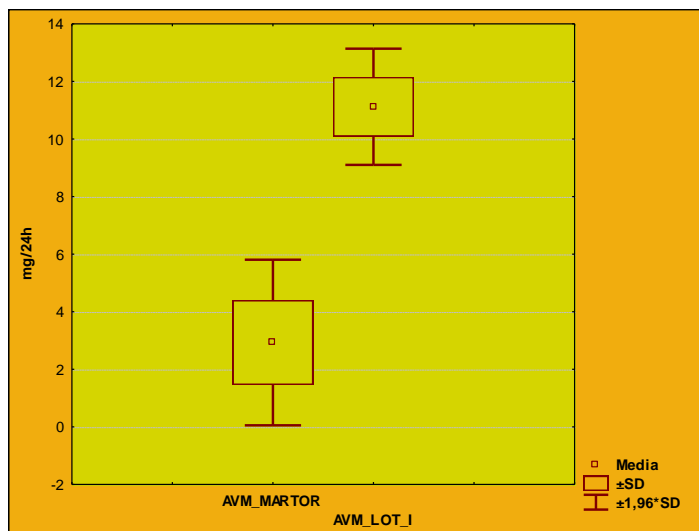


Fig. 6. Valorile medii ale AVM la loturile studiate

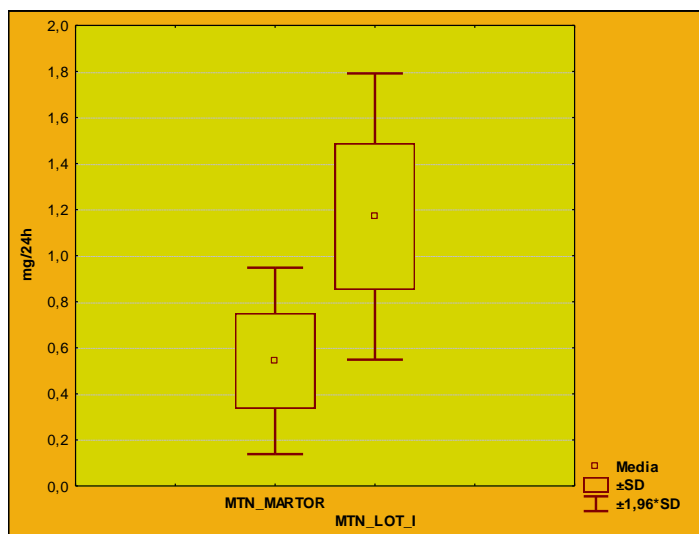


Fig. 7. Valorile medii ale MTN la loturile studiate

2.5. Concluzii

1. Valoarea medie a cortizolemiei la pacientele aflate în postmenopauză se încadrează în limite normale, dar semnificativ mai crescută comparativ cu lotul martor.

2. Valoarea medie a DHEA-S la pacientele aflate în postmenopauză se încadrează în limite normale, dar semnificativ mai scăzut comparativ cu lotul martor.

3. Valorile medii ale metanefrinelor urinare și acidului vanil mandelic urinar la pacientele în postmenopauză sunt ceva mai crescute comparativ cu valoarea normală și semnificativ mai crescute comparativ cu lotul martor.

4. Nivelul cortizolemiei se corelează direct cu gradul depresiei și anxietăți la pacientele în postmenopauză.

5. Scăderea DHEA-S se corelează cu severitatea depresiei și anxietății la lotul de paciente studiate.

6. Se înregistrează o corelație directă între valorile catecolaminelor urinare și gradul de depresie și anxietate la pacientele studiate.

7. La pacientele studiate ca o reacție de răspuns la stres, s-a înregistrat o creștere a catecolaminelor urinare, direct corelată cu nivelul cortizolemiei și invers corelată cu DHEA-S.

3. Implicarea stresului oxidativ în tulburările psihocomportamentale la femei în postmenopauză

3.1. Obiective

Ne-am propus studiul manifestărilor afecto-cognitive la femeile în postmenopauză și implicarea stresului oxidativ în patogeneza lor.

3.2 Material și metodă

3.2.1 Loturi

Studiul a cuprins 60 de paciente fără afecțiuni cronice organice aflate în postmenopauză de minim un an, cu vârsta cuprinsă între 45 și 55 de ani (vârsta medie 50 de ani).

Lotul martor a fost format din 15 femei tinere, sănătoase, fără tulburări afecto-cognitive, fără antecedente personale sau heredocolaterale semnificative, cu cicluri menstruale regulate, cu vârsta cuprinsă între 33 și 37 de ani (vârsta medie 35 de ani).

Pacientele luate în studiu au fost împărțite în 3 loturi în funcție de severitatea manifestărilor afecto-cognitive cuantificate cu ajutorul unei scale de evaluare a depresiei-scala Beck.

3.2.4 Evaluarea severității parametrilor psihometrici la femeile studiate

Cuantificarea manifestărilor afecto-cognitive s-a realizat cu ajutorul unui chestionar de autoevaluare a depresiei-Beck (inventarul de autoevaluare a depresiei-Beck; BDI-Beck depression inventory).

3.2.5 Bilanțul stresului oxidativ

Evaluarea parametrilor stresului oxidativ s-a realizat prin determinarea din sângele venos a următorilor parametri:

- Lipoperoxizii serici (LP_x, PL): malondialdehida legată de structurile lipidice din lipoproteine; produși rezultați dintre speciile reactive ale oxigenului – SRO și lipide în organism- metoda colorimetrică cu acid tiobarbituric (95, 96);
- Malondialdehida liberă (MDA) – determinată din supernatant (95, 96);
- Proteinele carbonilate (PC) : produși rezultați din reacția dintre SRO și proteinele din organism- metoda spectrofotometrică ce utilizează derivați de dinitrofenil hidrazină (98);
- Capacitatea de donator de hidrogen a serurilor (DH): demonstrează capacitatea antioxidantă totală a serurilor respective, întrucât evidențiază cantitatea de substanță reducătoare care au neutralizat SRO- metoda Hatano (99);
- Ceruloplasmina serică (CP): α_2 globulină plasmatică fixatoare și transportoare de cupru, ce îi conferă efecte antioxidante extracelulare endogene- metodă colorimetrică, tehnica Ravin (112).

3.3 Rezultate

3.3.1. Loturile studiate și parametri urmăriți

Am urmărit valorile mediilor cu ajutorul testului student "t" pentru variabilele independente pentru: LP_x, MDA, PC, DH și CP între loturile 1, 2 și 3; s-au constatat diferențe statistice semnificative ($p \leq 0,05$) în următoarele situații:

- LP_x: valori semnificativ mai mari la loturile 1, 2 și 3 față de lotul martor ($p=0,0000$); (Tabelul 14, Fig.2).

MDA liberă: valori semnificativ mai mari la lotul 3 față de lotul 2 ($p=0,0000$); la lotul 2 față de lotul 1 ($p=0,0000$) și la loturile 2 și 3 față de lotul martor ($p=0,0000$) (Tabelul 15, Fig.3).

- PC : valori semnificativ mai mari la loturile 1, 2 și 3 față de lotul martor ($p=0,0000$) (Tabelul 16, Fig.4)
- DH: valori semnificativ mai mici la lotul 3 comparativ cu lotul martor ($P=0,008$); nu există diferențe semnificativ statistice între celelalte loturi studiate (Tabelul 17, Fig.5)
- CP: valori semnificativ mai mici la loturile 1, 2 și 3 comparativ cu lotul martor ($p=0,0000$); nu există diferențe semnificative între loturile pacientelor aflate în postmenopauză (Tabelul 18, Fig.6)

Analiza parametrilor luați în studiu pentru fiecare lot și corelația între valorile lor cu ajutorul indicelui de corelație Pearson, arată pentru fiecare lot următoarele rezultate statistice:

- pentru lotul 1-fără depresie, nici o corelație semnificativ statistică între valorile variabilelor: LP_x, MDA, PC, DH și CP (Tabelul 19)

- pentru lotul 2-cu depresie ușoară/moderată, am obținut o corelație lineară și pozitivă (indicele de corelație „r”- Pearson, $r \geq 0,25$ și $p \leq 0,05$) cu semnificație statistică între MDA și LP_x ($r = 0,34$, $p= 0,03$ - o bună corelație) respectiv între DH și CP ($r=0,50$, $p= 0,001$ - o foarte bună corelație) (Tabelul 20, Fig.7 și8)

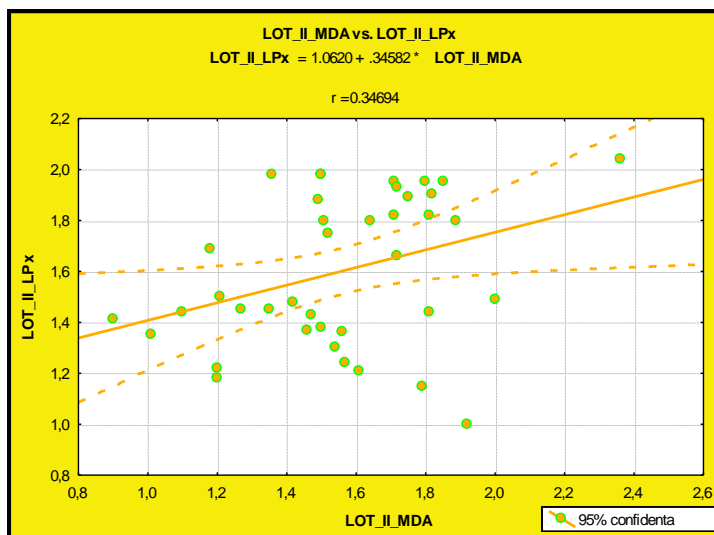


Fig. 7. Corelația dintre indicatorii prooxidanților MDA și LP_x la lotul 2

- pentru lotul 3- cu depresie severă am obținut o corelație lineară negativă semnificativ statistic (indicele de corelație „r” Pearson, $r < 0$, $p < 0,005$) între PC și CP ($r= - 0,69$, $p =0,027$ - o bună corelație) (Fig.9)

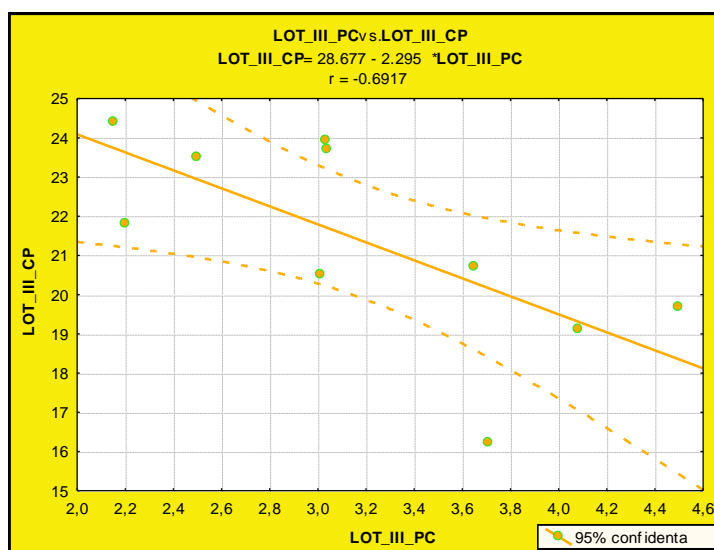


Fig. 9. Corelația dintre indicatorii antioxidanți: PC și CP

3.5. Concluzii

1. Valorile medii ale malondialdehidei libere, lipoperoxizilor și proteinelor carbonilate sunt semnificativ mai crescute la pacientele din postmenopauză cu tulburări în sfera afecto-cognitivă, față de lotul martor și direct corelate cu severitatea manifestărilor depresive.

2. Antioxidanții reprezentați de donorii de hidrogen și ceruloplasmină au înregistrat valori semnificativ mai scăzute la lotul femeilor din postmenopauză cu tulburări în sfera afecto-cognitivă, comparativ cu lotul martor, cu deosebire la lotul femeilor cu manifestări depresive severe.

3. La pacientele aflate în postmenopauză, cu tulburări psihocomportamentale, sunt indicii ale prezenței stresului oxidativ caracterizat printr-un nivel crescut al agenților prooxidanți concomitent cu diminuarea capacității protective asigurate de antioxidanți, ceea ce dovedește implicarea acestora în patogeneza acestor perturbări.

4. Consecințele stresului oxidativ asupra metabolismului osos la femei în postmenopauză

4.1 Obiective

- Cercetarea noastră și-a propus determinarea la femeile din postmenopauză implicarea stresului oxidativ în apariția și evoluția osteoporozei,

4.2 Material și metodă

4.2.1 Loturi

S-au luat în studiu 60 de paciente fără afecțiuni cronice organice aflate în postmenopauză de minim 1 an, cu vârsta cuprinsă între 45 și 55 de ani (vârsta medie 50 de ani);

Lot I (martor)- scor T normal

Lot II- paciente în postmenopauză cu osteopenie

Lot III- paciente în postmenopauză cu osteoporoză

4.2.4 Măsurarea densității osoase

4.2.5 Determinarea fosfatazei alcaline totale

4.2.6 Explorarea parametrilor stresului oxidativ

4.3 Rezultate

4.3. 1. Loturile studiate și parametri urmăriți

4.3.3 Analiza valorilor medii a variabilelor: FA, LP_x, MDA, PC, DH și CP la cele 3 loturi de paciente

- FA: valorile medii ale fosfatazei alcaline la toate loturile de paciente studiate este mai crescută comparativ cu valoarea normală (20-48 U.I); nu există diferență semnificativ statistică între aceste valori (Tabel 12 și Fig.2)
- LP_x: analiza valorilor medii ale LP_x la pacientele studiate a evidențiat valori semnificativ mai mici la lotul pacientelor cu densitate minerală osoasă normală (lot 1) comparativ cu lotul pacientelor cu osteopenie (lot 2) - p=0,0456 și respectiv cu osteoporoză (lot 3) - p= 0,0000; valoarea medie a lipoperoxizilor la lotul 3 este mai mare comparativ cu cea de la lotul 2, fără să existe însă o diferență semnificativ statistică între aceste două grupe de paciente. Valorile medii ale LP_x la toate loturile de femei analizate sunt mai crescute comparativ cu cea considerată normală (1,35 nmol/l) (Tabelul 13 și Fig3.)
- MDA: am evidențiat o diferență statistic semnificativă (p= 0,0063) între lotul 1 și lotul 3. La toate grupele de femei analizate s-au obținut valori mai mari ale MDA comparativ cu cea considerată normală (1mmol/l) (Tabelul 14 și Fig.4)

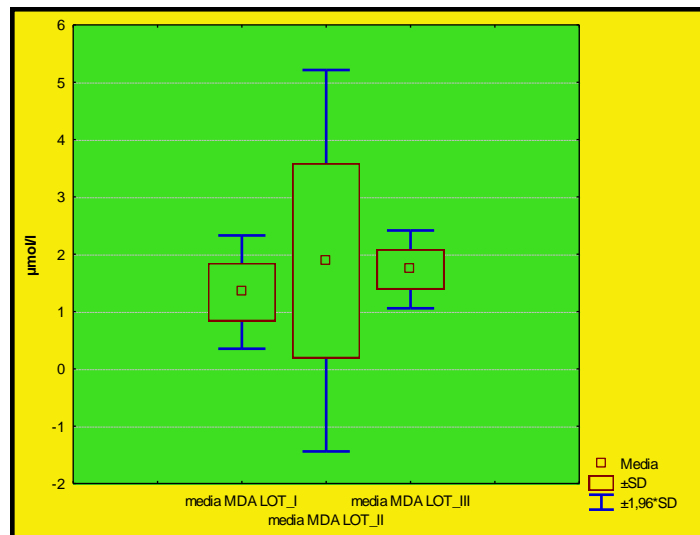


Fig.4: Valorile medii ale MDA la loturile de paciente studiate

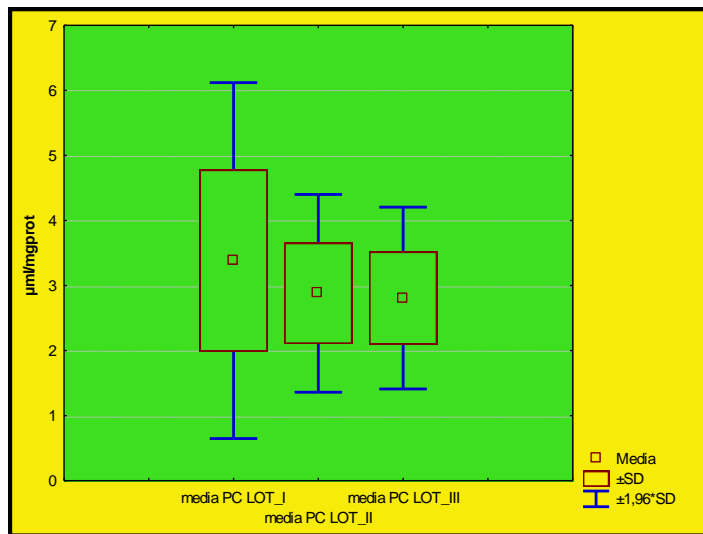


Fig. 5. Valorile medii ale PC la loturile de paciente studiate

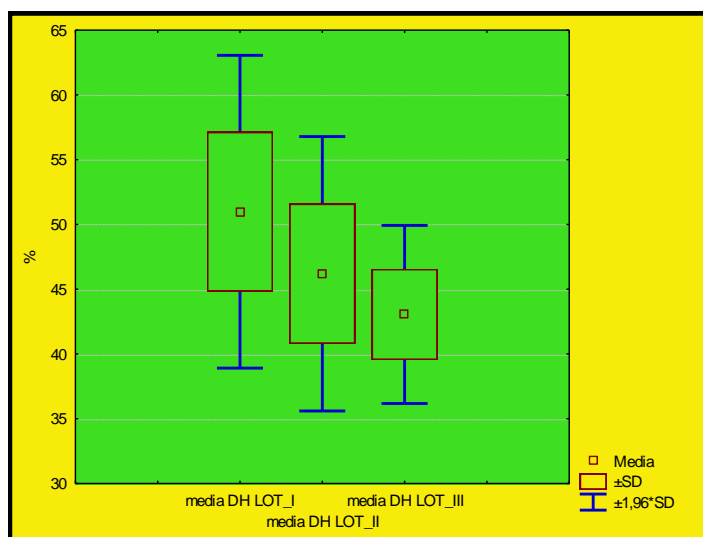


Fig.6: Valorile medii ale DH la loturile de paciente studiate

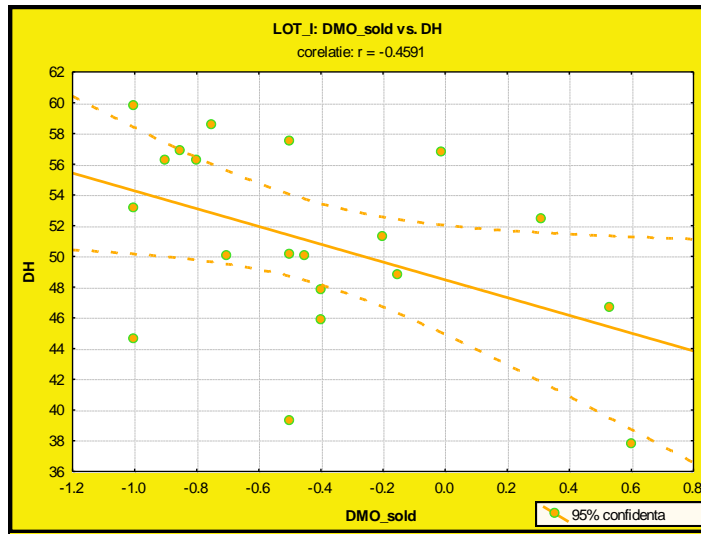


Fig. 14: Corelația dintre DMO măsurată la nivelul șoldului și donorii de hidrogen

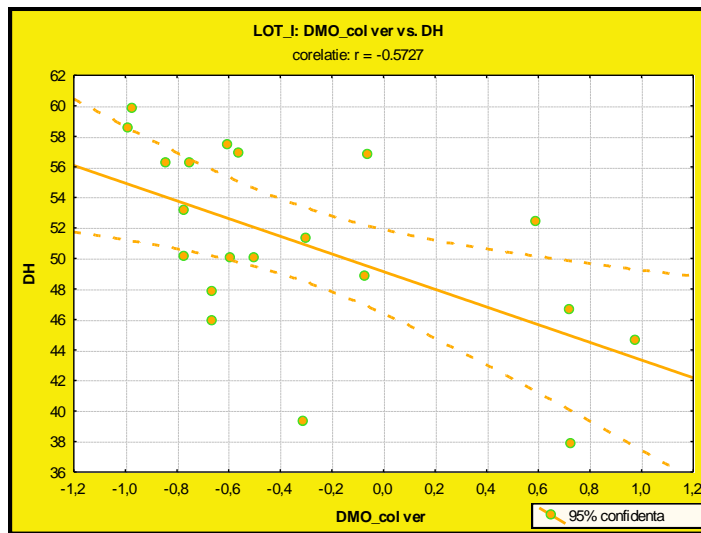


Fig. 15: Corelația dintre DMO măsurată la nivelul coloanei vertebrale și donorii de hidrogen

Lotul 2: - paciente cu osteopenie

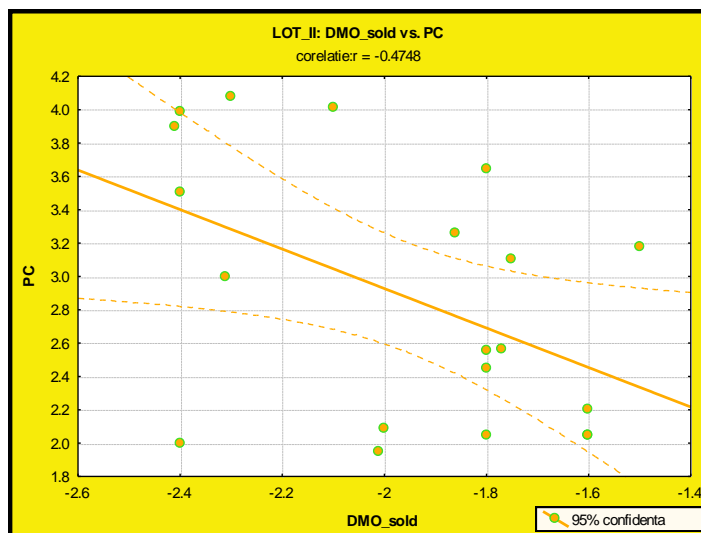


Fig.16: Corelația dintre DMO măsurată la nivelul șoldului și PC

Lotul 3 -paciente cu osteoporoză

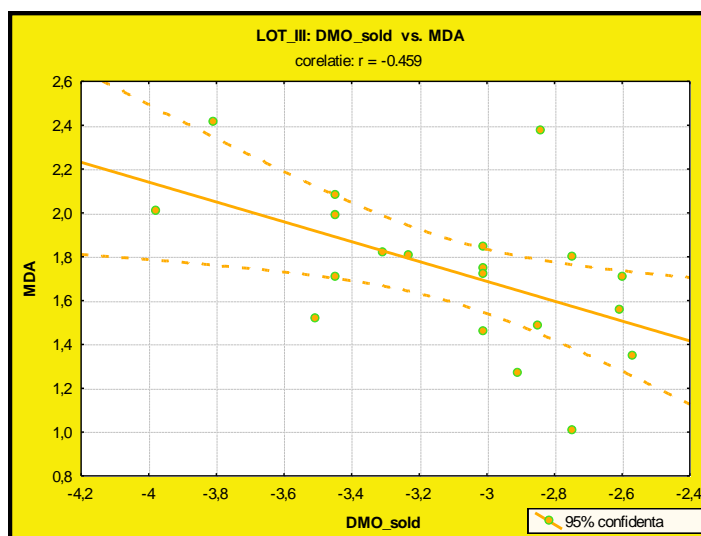


Fig. 17 : Corelația dintre DMO la nivelul șoldului și MDA

4.5 Concluzii

1. Analiza valorilor medii ale prooxidanților: lipoperoxizii serici, malondialdehida liberă serică, proteinele carbonilate serice înregistrează o creștere evidentă la toate pacientele luate în studiu.
2. Analiza antioxidantilor evidențiază o scădere semnificativă la pacientele din postmenopauză.
3. Fosfataza alcalină ca marker al metabolismului osos înregistrează valori ridicate la femeile din postmenopauză.

4. Creșterea valorilor medii ale prooxidanților (lipoperoxizii serici, malondialdehida liberă serică și proteinele carbonilate serice) și scăderea antioxidanților (donorii de hidrogen și ceruloplasmină) sunt corelate cu diminuarea densității minerale osoase măsurate la nivelul coloanei vertebrale și șoldului.

5. La pacientele cu osteoporoză și osteopenie se constată creșterea speciilor reactive ale oxigenului concomitent cu diminuarea antioxidanților, precum și activarea fosfatazei alcaline ca expresie al unui turn-over osos crescut.

6. Stresul oxidativ indus de deficitul de estrogeni din menopauză dar și de procesul de îmbătrânire propriu-zisă ar putea fi implicat în apariția și evoluția osteoporozei.

5. Implicarea estrogenilor în modularea răspunsului comportamental la șobolani – femele ovariectomizate

5.1. Obiective

S-a studiat motilitatea spontană și emotivitatea la șobolani femele cu și fără tratament estrogenic substitutiv, la care s-a indus chirurgical menopauza prin ovariectomie.

5.2 Material și metodă

a) Subiecți

Studiul s-a realizat pe 24 de șobolani-femele, tinere, rasa Wistar-Bratislava cu greutatea de 225-250 g, provenite din biobaza Universității de Medicină „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca.

b) Loturi

Animalele luate în studiu au fost grupate în patru loturi (n= 6 animale /lot).

Lotul I – martor, animale indemne, fertile;

Lotul II (Ovx) – animale cu ovariectomie bilaterală;

Lotul III (Ovx+Et) – animale cu ovariectomie bilaterală tratate cu estrogen sintetic intramuscular, după 7 zile și după 30 de zile postoperator;

Lotul IV(Ovx+Et) – animale cu ovariectomie bilaterală tratate cu estrogen sintetic după 30 de zile postoperator;

c) Metode

Ovariectomia s-a făcut după procedeul operator clasic aplicat la șobolani femele.

Tehnica open-field (114)

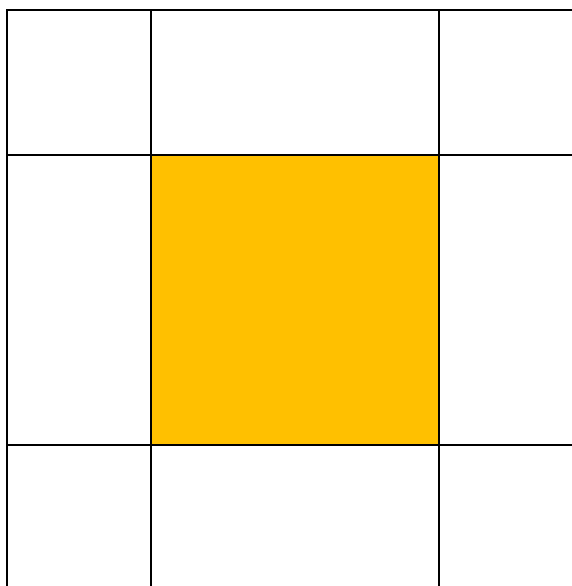


Fig.1 Spațiul de experiment în tehnica “open-field”(114)

5.3 Rezultate

Reacțiile animalelor expuse testului open-field au fost diferite

1. Indicatorii pentru motilitatea spontană

2. Indicatorul pentru emotivitate arată că numărul de defecații crește la loturile II și IV și scade semnificativ la lotul III, față de lotul martor (fig.6)

5.5 Concluzii

1. La animalele ovariectomizate la care s-a indus menopauza chirurgicală s-a semnalat declinul activității motorii spontane și emotivității comparativ cu lotul martor.

2. Gradul de stres al animalelor puse în condiții noi este mult mai redus la lotul tratat precoce cu estrogeni comparativ cu celelalte loturi .

3. Tratatamentul substitutiv cu estrogeni după menopauza indusă chirurgical, duce la reechilibrarea comportamentală, creșterea activității locomotorii, ameliorarea stării de stres cu condiția ca acesta să fie aplicat cât mai precoce.

6. Influența estrogenilor asupra compoziției minerale osoase. Studiu experimental

6.1 Obiective

Ne-am propus cercetarea corelației dintre deprivarea estrogenică, valorile calcemiei, magnezemiei și al conținutului în calciu și magneziu al oaselor pe model experimental. Aceeași parametri s-au urmărit la diferite intervale de timp după terapia estrogenică.

6.2. Material și metodă

a) Subiecți

Studiu s-a realizat pe 24 de șobolani albi femele, rasa Wistar- Bratislava cu greutatea de 225-250g, proveniți din biobaza Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca.

b) Loturi

Animalele studiate au fost împărțite în patru loturi (n=6 animale/lot):

- Lotul I martor – animale sănătoase;
- Lotul II (Ovx) – animale cu ovariectomie bilaterală;
- Lotul III (Ovx+Et) – animale cu ovariectomie bilaterală tratate cu estrogen sintetic intramuscular după 7 zile și după 30 de zile postoperator;
- Lotul IV (Ovx+Et) – animale cu ovariectomie chirurgicală bilaterală tratate cu estrogen sintetic intramuscular; după 30 de zile postoperator.

c) Metode

- *Ovariectomia*

S-a făcut după procedeul operator clasic aplicat la șobolani femele.

Recoltarea de probe

Determinările de calciu și magneziu

6.3. Rezultate

1. Calcemia și magnezemia (mg/dl)

Nu se înregistrează diferențe între loturile studiate (fig. 1 și 2).

2. Calciu (mg/100 mg țesut osos) și magneziu (mg/1 g țesut osos)

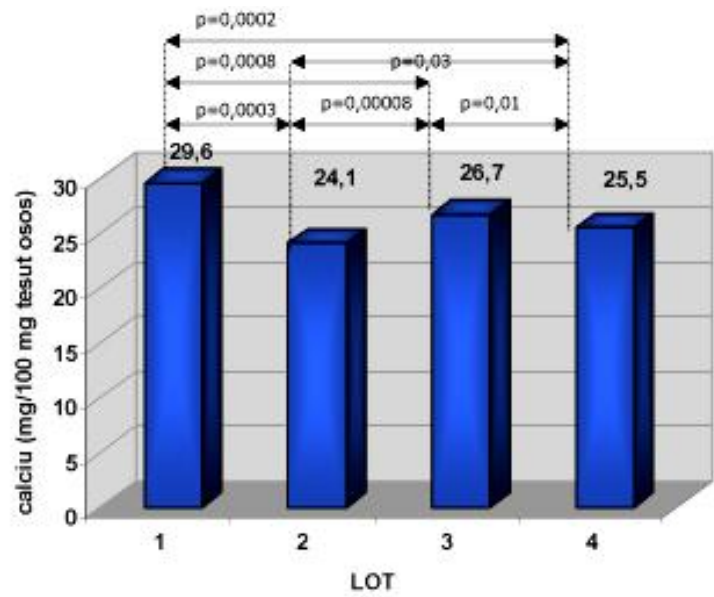


Fig. 3. Calciu osos (mg/100 mg țesut osos) la animalele studiate)

Magneziu osos (mg/1g țesut osos)

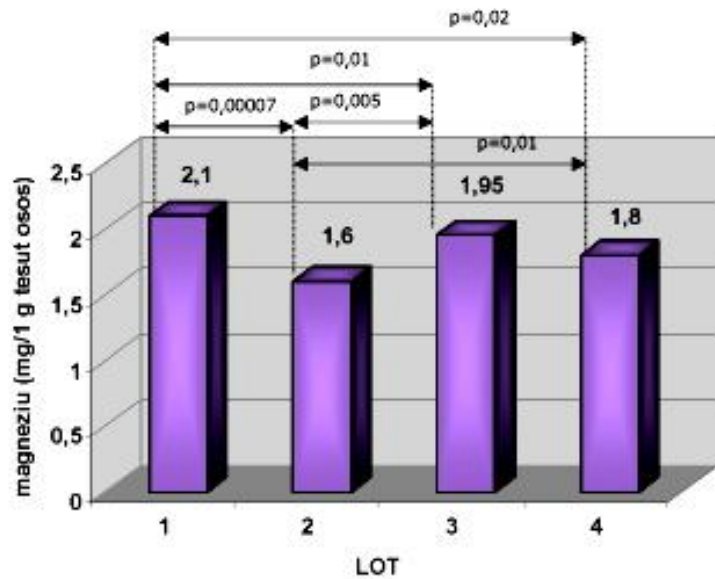


Fig. 4. Magneziu osos (mg/ 1 g țesut osos) la animalele studiate

6.5. Concluzii

1. La animalele ovariectomizate la care s-a indus menopauza chirurgicală nu se constată modificări ale calcemiei și magnezemiei.

2. Castrarea chirurgicală a animalelor duce invariabil la instalarea unei pierderi osoase importante de calciu și magneziu la toate animalele studiate.
3. Tratatamentul substitutiv imediat cu estrogeni reduce semnificativ pierderile de calciu și magneziu osos fără să împiedice în totalitate aceste pierderi.
4. Administrarea tardivă de estrogeni are efecte moderate în menținerea conținutului de calciu și magneziu osos.
5. Datele sugerează că inițierea tratamentului cu estrogeni la femei cu menopauză poate reduce ritmul de instalare a osteoporozei.

Concluzii generale

1. Încetarea funcției ovariene și declinul consecutiv al hormonilor estrogeni, reprezintă evenimentul biologic care antrenează o serie de perturbări: endocrinologice, somatice și neuropsihice.
2. La pacientele aflate în postmenopauză cu tulburări în sfera psihoafectivă nu s-au evidențiat modificări ale cortizolemiei, aceasta încadrându-se în limite normale.
3. Nivelul cortizolului seric este semnificativ mai crescut la femeile din postmenopauză cu simptomatologie psihică asociată comparativ cu grupul femeilor tinere, fiind direct corelat cu severitatea manifestărilor psihice.
4. La pacientele în postmenopauză cu tulburări psihoafective nu s-au înregistrat modificări ale derivatului sulfat al dehidroepiandrosteronului (DHEA-S), acesta încadrându-se în limite normale.
5. Valoarea medie al dehidroepiandrosteronului sulfat este semnificativ mai scăzută la femeile din menopauză comparativ cu lotul tinerelor; scăderea DHEA-S este corelată cu severitatea depresiei și anxietății.
6. La pacientele din postmenopauză cu tulburări psihoafective s-a înregistrat creșterea nivelului metaboliților urinari ai catecolaminelor (metanefrine urinare, acidul vanil mandelic).
7. Nivelul catecolaminelor urinare este direct corelat cu severitatea depresiei și anxietății.
8. La femei în menopauză sunt indicii ale prezenței stresului oxidativ datorat atât deficitului de estrogen cât și procesului de îmbătrânire propriu-zisă.
9. Valorile medii ale prooxidanților reprezentați de lipoperoxizii serici, malondialdehida liberă serică și proteinele carbonilate serice înregistrează o creștere evidentă la paciente în postmenopauză.

10. La femeile în menopauză cu tulburări afecto-cognitive asociate, valorile medii ale prooxidanților sunt direct corelate cu severitatea simptomatologiei psihice.

11. Concomitent cu creșterea prooxidanților am înregistrat o scădere a antioxidanților reprezentați de donorii de hidrogen și ceruloplasmina; la femeile în menopauză și cu tulburări afecto-cognitive asociate scăderea antioxidanților este corelată cu severitatea simptomatologiei psihice.

12. La pacientele în menopauză și cu osteopenie sau osteoporoză s-a evidențiat creșterea parametrilor prooxidanți (lipoperoxizii serici, malondialdehida serică, proteinele carbonilate serice) concomitent cu diminuarea antioxidanților (donorii de hidrogen și ceruloplasmina).

13. La pacientele în menopauză cu osteoporoză, prezența stresului oxidativ determinat de creșterea prooxidanților și scăderea antioxidanților este corelată cu reducerea densității minerale osoase măsurată pe coloana vertebrală și șold.

14. La animalele ovariectomizate la care s-a indus menopauza chirurgicală, s-a evidențiat declinul activității motorii spontane și emotivității în cadrul unui sindrom nespecific care include tulburări cognitive și afective.

15. Castrarea chirurgicală a animalelor a determinat o pierdere osoasă importantă de calciu și magneziu; nu s-au constatat însă modificări ale calcemiei și magnezemiei.

16. Tratamentul substitutiv cu estrogeni la animalele ovariectomizate, reduce pierderile de calciu și magneziu osos, determină creșterea activității locomotorii și reechilibrare comportamentală, cu condiția să fie aplicat cât mai precoce.

17. Aceste date sugerează că inițierea tratamentului cu estrogeni la femei cu menopauză poate reduce ritmul de instalare a osteoporozei și mai ales poate ameliora simptomatologia neurovegetativă. Terapia substitutivă hormonală va rămâne însă o problemă controversată.

Bibliografia

83. Grecu Gabos I, Grecu Gabos M, Ráduly L, Szabo KG, Vargha László J. Depresia-metode de diagnostic și tratament. Ed.Farma Media .Tg.Mureș , 2007
84. Sağsöz N, Oğuztürk Ö, Bayran M et.all. Anxiety and depression before and after the menopause. Arch Gynecol Obstet 2001; 264:199-202
85. Sajatovic M, Ramirez LF. *Rating scales in mental health*. 2nd Edition, Hudson, Cleveland: Lexi-Comp 2003, pg 43.
86. Spielberger CD, Reheiser Eric C. Measuring Anxiety, Anger, Depression, and Curiosity as Emotional States and Personality Traits with STAI, STAXI,and STPI. In: Hersen Michel (ed). *Comprehensive Handbook of Psychological Assessment*. New Jersey: John Wiley & Sons Inc. , 2004: 70-74.
87. Synevo – *Ghidul serviciilor medicale al laboratoarelor Synevo*. Ed. 2007-2008
90. Cummings SR, Block D, Nevitt MN et all. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet 1993; 341:72-75
91. Nevitt MC, Johnell O, Block DM et all. Bone mineral density predicts non-spine fractures in very erderly women.Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Osteoporos Int 1994; 4: 325-331
92. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture link. Lancet 2002; 359: 1929-1936
95. Satli K. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. Clin Chim Acta. 1978; 90:37-43
96. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. Methods Enzymol. 1990;186:407-21
98. Reznick AZ, Packer L. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. Methods Enzymol. 1994;233:357-63
99. Janaszenska A , Bartosz G. Assay of total antioxidant capacity: comparison for methods as appried to human blood plasma.Scand J Clin Invest 2002; 62:231-236
112. Ravin HA. An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin. J Lab Clin Med. 1961; 58:161-8.
114. Dulawa SC, Grandy DK, Low MJ et al. Dopamine D4 receptor knock-out Mice Exhibit Reduced Exploration of Novel Stimuli. J Neurosci 1999; 19(21): 9550-9556.

CURRICULUM VITAE

A. DATE PERSONALE

1. Nume: LENCU
2. Prenume: CODRUȚA-CLAUDIA
3. Data nașterii: 11.01.1971
4. Locul nașterii: Cluj-Napoca
5. Cetățenia: româna
6. Stare civilă: necăsătorită

7. Studii:

1. Insti tuția	4. Lice ul de Matematică- Fizică "Emil Racoviță" Cluj	5. Facu ltatea 6. de Medicina Generală.UMF "Iuliu Hațieganu"Cluj	7. Rezidențiat:Speci alitatea de Endocrinologie
8. Peri oada	9. 1985 -1989	10. 1989 -1995	11. 1997-2002
12. Gra de sau diplome obținute	13. Dipl oma de baccalaureat	14. Dipl oma de licență	15. Medic specialist endocrinolog

8. Titlul științific: asistent universitar, doctorand

9. Experiență personală:

16. Pe	17. 1	18. 2	19. 2	20. 2
--------	-------	-------	-------	-------

Perioada	1997-2000	2000-2002	2002-2003	2003-2008
Locul de muncă	21. Lo Cluj-Napoca	22. C Cluj-Napoca	23. C Cluj-Napoca	24. C Cluj-Napoca
Instituția	25. C Cluj-Napoca	26. In Institutul de Sănătate Publică	27. In Institutul de Sănătate Publică	28. S Spitalul Clinic Județean
Funcția	29. S Spitalul Clinic Județean	30. U MF "Iuliu Hațieganu"	31. M Medic rezident în endocrinologie	32. M Medic specialist endocrinolog
	33. A Asistent de cercetare științifică stagiar	34. A Asistent de cercetare științifică stagiar	35. M Medic rezident în endocrinologie	36. A Asistent universitar
	37. M Medic rezident în endocrinologie	38. M Medic specialist endocrinolog	39. M Medic specialist endocrinolog	40. M Medic specialist endocrinolog

10. Locul de muncă actual: UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj
Clinica de Endocrinologie Cluj

11. Vechime la locul actual de muncă: 6 ani

12. Membru al asociațiilor profesionale:

Societatea Națională de Endocrinologie

Societatea Națională de Psihoneuroendocrinologie

Societatea Națională de Menopauză

Asociația Română Pentru Studiul Obezității (ARSO)

13. Limbi străine cunoscute: engleză : scris ,vorbit

germană: scris, vorbit

italiană: scris ,vorbit

franceză: scris, vorbit

14. Alte competențe: Competența de ecografie endocrină

15. Specializări și calificări:

Curs de endocrinologie generală ,Iași 1997,1998

Curs de patologie tiroidiană, Institutul de Endocrinologie "I. C. Parhon", București
1998

Curs de tumori endocrine și neuroendocrine, Institutul de Endocrinologie "I. C.
Parhon", București 1998

Curs de patologie determinată de deficitul de iod la copil, Institutul de Endocrinologie
"I. C. Parhon", București 1999

Curs de ginecologie endocrinologică, București 2000

Curs internațional postuniversitar de endocrinologie clinică, București 2001

Curs internațional postuniversitar de endocrinologie clinică ,Debrecen 2002

Curs de ecografie tiroidiană, Cluj 2003

Curs de ecografie generală- Modul 1, Cluj 2004

Curs de ecografie endocrină pentru obținerea competenței de ecografie endocrină
(Modul 1 - noiembrie 2004 și Modul 2 - martie 2005)

Stagiu de pregătire de 10 luni la Institutul de Endocrinologie "I. C. Parhon", București:
octombrie 1998- iulie 1999

Stagiu de pregătire la Clinica de Obstetrică și Ginecologie "Burlo Garofolo",
Universitatea de Medicină Trieste, martie- aprilie 2001

Stagiu de pregătire la Universitatea de Medicină din Milano, Departamentul de
Endocrinologie:ianuarie- iulie 2002

Stagiu de pregătire la Universitatea de Medicină din Milano, Departamentul de Ginecologie Endocrinologică: martie- aprilie 2004

Absolventă al Masteratului de sexologie în cadrul UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

B. CONTRIBUȚII ȘTIINȚIFICE LA PRESTIGIUL UNIVERSITĂȚII

Capitole în cărți, monografii, cursuri pentru studenți

1. **Lencu C.** Testiculul. In: Endocrinologie (sub red Duncea Ileana). Ed Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2006: 295-324.
2. **Lencu C.** Sindromul hipersecreției de STH. In: Semiologia bolilor metabolice și endocrine (sub red M. Lencu, V. Negrean). Ed SEDAN, Cluj-Napoca, 2009: 165-175
3. **Lencu C.** Sindromul deficitului de STH. In: Semiologia bolilor metabolice și endocrine (sub red M. Lencu, V. Negrean). Ed SEDAN, Cluj-Napoca, 2009: 175-179
4. **Lencu C.** Sindromul hipercatecolaminic. In: Semiologia bolilor metabolice și endocrine (sub red M. Lencu, V. Negrean). Ed SEDAN, Cluj-Napoca, 2009:179-183.

Lucrări publicate:

1. Duncea I., Orbai P., Drăgotoiu G., Blendea C., Pepene C., **Lencu C.**, Dumitru E., Gozariu L. *Studiul magneziului circulant la vârstnic*, Sibiul Medical, nr. 3, 1998
2. Duncea I., Orbai P., Blendea C., Ghervan C., Valea A., **Lencu C.**, Dumitru C. *Dinamica magneziului circulant și terapia osteoporozei postmenopauzale*, Revista de Obstetrică și Ginecologie, nr.46, 1998, 233-235:
3. **Lencu C.**, Suciuc S., Daicoviciu D., Gozariu L. *Implicarea stresului oxidativ în tulburărilor psihocomportamentale la femei în postmenopauză*. Clujul Medical 2009; 82(3): 398-402.
4. **Lencu C.**, Orbai P., Toader S., Gozariu L. *Implicarea estrogenilor în modularea răspunsului comportamental la șobolani femele*. Palestrica Mileniului III – Civilizație și Sport 2009; 10: 30-305.

Lucrări comunicate și publicate în volum de rezumate:

1. Duncea I., Orbai P., Drăgotoiu G., Blendea C., Pepene C., **Lencu C.**, Dumitru E., Gozariu L. *Studiul magneziului circulant la vârstnic*. Simpozionul Național de Endocrinologie, Tg. Mureș, 1997
2. Dumitru E., Blendea C., Ghervan C., Valea A., Hazi G., **Lencu C.**, Radu D., Stanciu A., Gozariu L. *Modificările metabolismului calcic după perfuzia cu angiotensină II în hipotiroidism*. Simpozionul Național de Endocrinologie Tg. Mureș, 1997

3. Lencu M., Tanțău M., Cruciat C., **Lencu C.**, Mihai M. *Epidemiologia polipilor și cancerului colorectal. Evaluare comparativă, endoscopică și histopatologică.* Zilele UMF Cluj-Napoca, decembrie 1998
4. Poștoiu C., **Lencu C.**, Truță D., Badea R., Tanțău M., Lencu M. *Corelații între manifestările clinice și imagistica (ecografie și ERCP) în pancreatita cronică.* Zilele UMF Cluj-Napoca, decembrie 1998
5. Duncea I., Orbai P., Blendea C., Ghervan C., Stroe M., **Lencu C.**, Dumitru E., Gozariu L. *Importanța cortizolului salivar în patologia suprarenală.* Simpozionul Național de Endocrinologie, Timișoara 1998
6. Duncea I., Pepene C., Blendea C., Ghervan C., Stroe M., Dumitru E., Gozariu E., **Lencu C.** *Efectele carbergolinei în prolactinoame.* Congresul Național de Endocrinologie, Constanța 1999
7. Badiu C., Lencu M., **Lencu C.**, Dumbravă M., Coculescu M., *Aspecte imunocitochimice în tumorile neuroendocrine gastroenteropancreatice.* Congresul Național de Endocrinologie, Constanța 1999
8. **Lencu C.**, Ciupe N., Dumitra D., Ban A., Lencu M., *Tumori neuroendocrine gastroenteropancreatice. Epidemiologie, distribuție și aspecte histologice. Un studiu retrospectiv pe 10 ani în Departamentul de gastroenterologie al Clinicii Medicale III Cluj.* Congresul Național de Endocrinologie, București 1999
9. **Lencu C.**, Gozariu L., Cosman D. *Sunt menopauza și deprivarea estrogenică factori de risc în apariția tulburărilor afectocognitive.* Simpozionul Internațional de Endocrinologie, Iași 2000
10. **Lencu C.**, Mureșan A., Zsigmond A., *Este stresul oxidativ factor de risc în apariția tulburărilor afectocognitive la femei aflate în menopauză?* Simpozionul național de Endocrinologie, Cluj- Napoca 2001
11. **Lencu C.**, Muresan A., Zsigmond A. *Implicarea stresului oxidativ in manifestarile neuropsihice si vegetative la femeile in menopauza.* Congresul National de Psihoneuroendocrinologie, Bucuresti, 2002
12. **Lencu C.**, Orbai P., Duncea I., Gozariu L. – *Efectele terapiei substitutive cu estrogeni asupra calcemiei, magnezemiei si continutului de calciu si magneziu osos la animale ovariectomizate.* Congresul national de endocrinologie, Craiova, 2003
13. **Lencu C.**, Orbai P., Duncea I., Gozariu L. – *Influenta estrogenilor asupra performantelor cognitive la animale ovariectomizate.* Congresul National de Psihoneuroendocrinologie, Targu-Mures, 2003
14. **Lencu C.**, Orbai P., Duncea I., Gozariu L. – *Implicarea estrogenilor in modularea raspunsului comportamental si locomotor la sobolani.* Zilele UMF, Cluj-Napoca, 2003
15. **Lencu C.**, Muresan A., Duncea I., Zsigmond A., Gozariu L.- *Ar putea fi implicat stresul oxidativ in patogeneza manifestarilor neurovegetative din menopauza? –* Congresul National de Psihoneuroendocrinologie, Poiana Brasov, 2004
16. **Lencu C.**, Muresan A., Duncea I., Hazi G., Gozariu L. – *Corelatii posibile intre valorile radicalilor liberi, greutatea corporala si osteoporoza de menopauza –* Zilele UMF , Cluj-Napoca, 2004

17. **Lencu C.**, Muresan A., Duncea I., Gozariu L. – *Efectele stresului oxidativ asupra metabolismului osos si tulburarilor psihocomportamentale la pacientele in postmenopauza*. Congresul National de Geriatrie si Gerontologie, Cluj-Napoca, 2005
18. **Lencu C.**, Serban A., Zaharie T., Lencu M. – *Neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. Epidemiological, Hystopatillogical and Immunohystochemical aspects*. Congresul BalcanIc de Endocrinologie, Bucuresti, 2005
19. **Lencu C.**, Muresan A., Duncea I. – *Ar putea fi implicat stresul oxidativ in aparitia manifestarilor neurovegetative si a tulburarilor sexuale la femei in postmenopauza*. Congresul National de Sexologie, Sinaia, 2005
20. **Lencu C.**, Serban A., Zaharie T., Lencu M. - *Tumori endocrine ale tractului gastrointestinal si ale pancreasului. Studiu de epodemiologie, morfopatologie si imunohistochimie*. Zilele UMF, Cluj-Napoca, 2005
21. **Lencu C.**, Duncea I., Gozariu L.- *Exista o corelatie intre nivelul catecolaminelor, tulburarile comportamentale si profilul hormonal la femeile din postmenopauza*. Congresul National de Psihoneuroendocrinologie, Cluj-Napoca, 2006
22. **Lencu C.**, Duncea I., Gozariu L. – *Profilul psihosomatic si hormonal la femeile din postmenopauza*. Zilele UMF Cluj-Napoca, 2006
23. **Lencu C.**, Șerban A., Zaharie T., Lencu M. – *Tumori neuroendocrine ale tractului gastrointestinal și ale pancreasului. Aspecte epidemiologice, morfopatologice și imunohistochimice*. Congresul Asociației de Endocrinologie Clinică din România (AECCR), Cluj-Napoca, 2008
24. **Lencu C.**, Duncea I., Gozariu L. – *Corelații posibile între profilul psihic și cel hormonal la femei în postmenopauză*. Congresul Asociației de Endocrinologie Clinică din România (AECCR), Cluj-Napoca, 2008
25. **Lencu C.**, Orbai P., Duncea I., Gozariu L. – *Efectele terapiei substitutive cu estrogeni asupra compoziției minerale osoase. Studiu experimental*. Zilele UMF, Cluj-Napoca, 2008.
26. **Lencu C.** – *Tulburări metabolice în boli endocrine*. Simpozionul „Actualități în boli metabolice” în cadrul Zilelor Medicale ale Țării Oașului – prima ediție, Negrești, 2009.

Lucrari comunicate si publicate in volum de rezumate in strainatate:

1. Lencu M., Ban A., Tantau M., Iobagiu S., Cruciat C., **Lencu C.**, Mihai M. – *Aspecte morfopatologice ale polipilor colorectali*. World Congress of Gastroenterology, Viena, 1998
2. **Lencu C.**, Orbai P., Duncea I., Gozariu L. – *Involvement of Estrogens in the Modulation of Behavioral and Locomotor Response in Rats* - Congresul de ginecologie endocrinologica, Florenta, 2004

C. CONTRIBUTII DIDACTICE

Stagii de endocrinologie (medicina generala, stomatologie, Facultatea de asistenti medicali)

D. CONTRIBUTII PROFESIONALE

Participari cu lucrari la simpozioane si congrese internationale din tara si strainatate

Participari la cursuri de perfectionare din tara si strainatate

Coautor la cursul de endocrinologie al catedrei

Doctorand la UMF Cluj-Napoca

PREMII

1. Premiul II la Secțiunea științifică de postere pentru „Studiul privind implicația stresului oxidativ în patogeneza manifestărilor neurovegetative din menopauză” – Zilele UMF, 2004.
2. Premiul III la Secțiunea științifică de postere pentru „Tumori endocrine ale tractului gastrointestinal și ale pancreasului. Studiu de epidemiologie, morfopatologie și imunohistochimie” – Zilele UMF, 2005.
3. Premiul III la Secțiunea științifică de postere pentru „Efectele terapiei substitutive cu estrogeni asupra compoziției minerale osoase. Studiul experimental” – Zilele UMF, 2008.

**”IULIU HAȚIEGANU” UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY CLUJ-NAPOCA**

DOCTORAL THESIS

**THE PSYCHOSOMATIC AND HORMONAL
PROFILE OF POSTMENOPAUSAL PATIENTS**

Doctorand

Scientific Director

Lencu Codruța Claudia

Prof. Dr. Liviu Gozariu

2009

CONTENTS

CONTENTS

1

FOREWORD

5

CHAPTER I. THEORETICAL CONCEPTS

7

1. GENERAL CONSIDERATIONS ON THE CLIMACTERIUM

8

1.1. Introduction

8

1.2. Definition and nosological context

9

1.3. Classification

9

1.4. Types of menopause

10

1.5. Factors influencing menopausal age

12

1.6. Determinism of the climacterium

14

2. THE HORMONAL SPECTRUM IN THE CLIMACTERIUM

15

3. METABOLIC CHANGES IN THE CLIMACTERIC PERIOD

18

3.1. Lipid metabolism

19

3.2. Carbohydrate metabolism

22

4. CLINICAL CONSEQUENCES OF MENOPAUSE

23

4.1. <i>Introduction</i>	23
4.2. <i>Vasomotor manifestations</i>	25
4.3. <i>Genitourinary dysfunctions</i>	26
4.4. <i>Sexual dysfunctions</i>	27
4.5. <i>Sleep disorders</i>	29
4.6. <i>Affective-cognitive disorders</i>	30
4.7. <i>Body weight changes</i>	31
4.8. <i>Changes in skin and skin appendages</i>	
33	
4.9. <i>Cardiovascular disorders</i>	33
4.10. <i>Diabetes mellitus</i>	35
4.11. <i>Osteoporosis</i>	37
5. OXIDATIVE STRESS AND MENOPAUSE	42
6. CONCLUSIONS	43
CHAPTER II. SPECIAL PART	44
1. METHODOLOGY OF RESEARCH	45
1.1. EVALUATION OF THE SEVERITY OF PSYCHOMETRIC PARAMETERS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN	
45	
1.1.1. <i>Assessment of depression</i>	45
1.1.2. <i>Assessment of anxiety</i>	
45	
1.2. DETERMINATION OF THE HORMONAL PROFILE	46
1.2.1. <i>Dosage of estradiol</i>	46
1.2.2. <i>Dosage of gonadotropic hormones (follicle stimulating hormone - FSH, luteinizing hormone – LH)</i>	47
1.2.3. <i>Dosage of serum cortisol</i>	47
1.2.4. <i>Dosage of dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-sulfate)</i>	
48	
1.2.5. <i>Dosage of catecholamines</i>	48
1.3. MEASUREMENT OF BONE DENSITY	49

1.4. DETERMINATION OF TOTAL ALKALINE PHOSPHATASE	
50	
1.5. EXPLORATION OF OXIDATIVE STRESS PARAMETERS	51
1.5.1. <i>Determination of serum lipid peroxides and serum malondialdehyde</i>	51
1.5.2. <i>Determination of carbonylated proteins</i>	53
1.5.3. <i>Serum hydrogen donor capacity</i>	55
1.5.4. <i>Determination of ceruloplasmin</i>	56
1.6. THE OVARIECTOMY TECHNIQUE	
57	
1.7. THE OPEN-FIELD TECHNIQUE	58
1.8. DETERMINATION OF CALCEMIA AND MAGNESEMIA. DETERMINATION OF BONE CALCIUM AND MAGNESIUM	
58	
1.9. STATISTICAL PROCESSING OF RESULTS	
58	
2. THE PSYCHOSOMATIC AND HORMONAL PROFILE OF POSTMENOPAUSAL PATIENTS	60
2.1. OBJECTIVES	60
2.2. MATERIAL AND METHOD	
60	
2.2.1. <i>Evaluation of the severity of psychometric parameters in the studied women</i>	60
2.2.2. <i>Determination of the hormonal profile</i>	66
2.2.3. <i>Statistical processing of data</i>	
68	
2.3. RESULTS	69
2.3.1. <i>Studied groups and monitored parameters</i>	
69	
2.4. DISCUSSION	85
2.5. CONCLUSIONS	
88	
3. IMPLICATION OF OXIDATIVE STRESS IN PSYCHOBEHAVIORAL	

DISORDERS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

90

3.1. OBJECTIVES	90
3.2. MATERIAL AND METHOD	
90	
3.2.1. <i>Groups</i>	90
3.2.2. <i>Medical history</i>	
90	
3.2.3. <i>Paraclinical examinations</i>	91
3.2.4. <i>Evaluation of the severity of psychometric parameters in the studied women</i>	91
3.2.5. <i>Oxidative stress balance</i>	92
3.2.6. <i>Statistical processing of results</i>	99
3.3. RESULTS	99
3.3.1. <i>Studied groups and monitored parameters</i>	
99	
3.3.2. <i>Analysis of age in the studied groups</i>	
103	
3.4. DISCUSSION	112
3.5. CONCLUSIONS	

114

4. CONSEQUENCES OF OXIDATIVE STRESS ON BONE METABOLISM IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

115

4.1. OBJECTIVES	115
4.2. MATERIAL AND METHOD	
115	
4.2.1. <i>Groups</i>	115
4.2.2. <i>Medical history</i>	
115	
4.2.3. <i>Biochemical examinations</i>	116
4.2.4. <i>Measurement of bone density</i>	
116	

4.2.5. Determination of total alkaline phosphatase	
117	
4.2.6. Exploration of oxidative stress parameters	
118	
4.2.7. Statistical processing of results	124
4.3. RESULTS	125
4.3.1. Studied groups and monitored parameters	
125	
4.3.2. Analysis of age in the studied groups	
128	
4.3.3. Analysis of the mean values of variables: FA, LPx, MDA, PC, DH, and CP in the 3 groups of patients	130
4.3.4. Comparative analysis of variables: FA, LPx, MDA, PC, DH, and CP for each group	
136	
4.3.5. Correlation between bone mineral density and the other parameters analyzed in the studied patients	143
4.3.6. Comparative analysis of oxidative stress parameters in the group of patients with osteoporosis “without fractures” versus osteoporosis “with fractures”	152
4.3.7. Comparative analysis of variables: LPx, MDA, PC, DH, CP in the group of smokers versus non-smokers	153
4.4. DISCUSSION	154
4.5. CONCLUSIONS	
160	
5. IMPLICATION OF ESTROGENS IN THE MODULATION OF THE BEHAVIORAL RESPONSE OF OVARIECTOMIZED FEMALE RATS	
162	
5.1. OBJECTIVES	162
5.2. MATERIAL AND METHOD	
162	
5.3. RESULTS	164
5.4. DISCUSSION	167

5.5. CONCLUSIONS

169

6. INFLUENCE OF ESTROGENS ON BONE MINERAL COMPOSITION.

EXPERIMENTAL STUDY

170

6.1. OBJECTIVES

170

6.2. MATERIAL AND METHOD

170

6.3. RESULTS

172

6.4. DISCUSSION

175

6.5. CONCLUSIONS

177

GENERAL CONCLUSIONS

179

BIBLIOGRAPHY

181

Foreword

Over the past years, menopause, a physiological period in the woman's life, has been the subject of many studies involving different research topics, from endocrine, urogenital, cardiovascular, osteoarticular, nutritional and metabolic pathology, to psychological dysfunctions and important psychosocial aspects. Because one third of the woman's life coincides with the climacteric period, and because of the important clinical manifestations, secondary to estrogen deprivation, this physiological period becomes a real public health problem.

Starting from epidemiological studies that indicate the presence of depression and anxiety in 8-47% of climacteric women, we aimed to assess some psychometric parameters in correlation with the hormonal profile, as well as the implication of oxidative stress in some clinical manifestations of this period. The researches are completed by the analysis of some clinical aspects and of bone mineral composition after estrogen replacement therapy in an experimental model.

Now, at the end of the researches, I am convinced that I will never be able to express all my gratitude towards my teacher and mentor, **Prof. Dr. Liviu Gozariu**, who, ever since he honored me by accepting me as a member of his team of doctoral students, has opened for me the pathways of scientific research, guiding me through the stages of elaboration of the thesis, gently and tactfully encouraging me during the difficult moments. I thank him from the bottom of my heart and I promise to never fail him.

My respectful thanks go to **Prof. Dr. Ileana Duncea**, head of the Clinic of Endocrinology, "Iuliu Hațieganu" UMPH Cluj-Napoca, who has shared her extensive professional experience with me and has offered a research framework for this thesis.

I wish to thank **Dr. Pavel Orbai**, biologist, **Dr. Georgeta Hazi**, chemist, and **Dr. Septimiu Toader**, and to assure them of my gratitude for their assistance in the performance of the laboratory analyses and experimental research.

I also wish to thank **Mrs. Marilena Cheptea**, head of the Department of Statistics of the "Ion Chiricuță" Oncologic Institute Cluj-Napoca, for her help in the statistical processing of the results.

I am deeply grateful to the team of endocrinologists coordinated by the reputed **Prof. Dr. Paolo Beck-Peccoz** from the University of Medicine and Pharmacy of Milano – Italy, where I attended a 2-year training program.

My sincere thanks to **Prof. Dr. Mihai Coculescu** and all the doctors of the "C. I. Parhon" Institute Bucharest for the role they played in my professional training.

I also wish to thank **Mrs. Ecaterina Piricsi** for her assistance in the word processing of this thesis.

1. Methodology of research

1.1. Evaluation of the severity of psychometric parameters in postmenopausal women

Psychic manifestations were assessed based on the intensity of depressive and anxiety reactions using one scale for depression and two scales for anxiety.

1.1.1. Assessment of depression

The intensity of depression was assessed using a self-assessment questionnaire – Beck questionnaire (BDI – Beck Depression Inventory).

1.2. Determination of the hormonal profile

Endocrine markers were determined in the Synevo Laboratory of Cluj-Napoca.

1.2.1. Dosage of estradiol (87)

1.2.2. Dosage of gonadotropic hormones (follicle stimulating hormone – FSH, luteinizing hormone – LH) (87)

1.2.3. Dosage of serum cortisol (87)

1.2.4. Dosage of dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-sulfate) (87)

1.2.5. Dosage of catecholamines

1.2.5.1. Dosage of vanilmandelic acid (VMA) (87)

1.2.5.2. Dosage of urinary metanephrines (87)

1.3. Measurement of bone density

In this study, for the measurement of bone mineral density we used a radiological technique, represented by dual energy X-ray absorption (DEXA).

1.4. Determination of total alkaline phosphatase

1.5. Exploration of oxidative stress parameters

1.5.1. Determination of serum lipid peroxides and free malondialdehyde (96, 96)

1.5.2. Determination of carbonylated proteins (99)

1.5.3. Serum hydrogen donor capacity (99)

1.5.4. Determination of ceruloplasmin (112)

1.6. The ovariectomy technique

Ovariectomy was performed using the classic operative procedure in female rats.

1.7. The open-field technique (114)

1.8. Determination of calcemia and magnesemia. Determination of bone calcium and magnesium.

1.9. Statistical processing of results

For statistical processing, we used the SPSS applications and the Statistics 6 software application for Windows.

The following were performed:

- descriptive analysis, the mean value \pm standard deviation and the minimum/maximum value of these variables being noted for each parameter;

- the analysis of the significance of the difference between the means, using the Student t test for independent variables, the t value obtained and the p significance threshold being noted (results were considered significant for $p \leq 0.05$). In order to obtain the correlation

between two quantitative continuous variables, the Pearson-r correlation coefficient was used (bivariate correlation);

- graphics was performed using the Microsoft Office Excel 2003 application.

2. The psychosomatic and hormonal profile of postmenopausal patients

2.1. Objectives

We aimed to analyze the mood changes of postmenopausal patients and to determine a possible correlation between psychological and hormonal markers.

2.2. Material and method

The study included 90 patients without chronic organic disorders, postmenopausal for at least 1 year, aged between 48-55 years (mean age 51.5 years). The control group included 30 healthy young women, without affective-cognitive disorders, without a significant personal or family history, with regular menstrual cycles, aged between 33 and 37 years (mean age 35 years).

2.2.1. Evaluation of the severity of psychometric parameters in the studied women

Psychic manifestations were assessed based on the intensity of depressive and anxiety reactions using one scale for depression and two scales for anxiety.

2.2.1.1. Assessment of depression

2.2.1.2. Assessment of anxiety

2.2.2. Determination of the hormonal profile

Endocrine markers were determined in the Synevo Laboratory of Cluj-Napoca.

2.2.2.1. Dosage of estradiol (87)

2.2.2.2. Dosage of gonadotropic hormones (follicle stimulating hormone – FSH, luteinizing hormone – LH) (87)

2.2.2.3. Dosage of serum cortisol (87)

2.2.2.4. Dosage of dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-sulfate) (87)

2.2.2.5. Dosage of catecholamines

Dosage of vanilmandelic acid (VMA) (87)

Dosage of urinary metanephrines (MTN) (87)

2.3. Results

2.3.1. Studied groups and monitored parameters

Group I (90 cases): patients postmenopausal for at least 1 year, with anxiety and depression (assessed using Beck, STAI I and II scales).

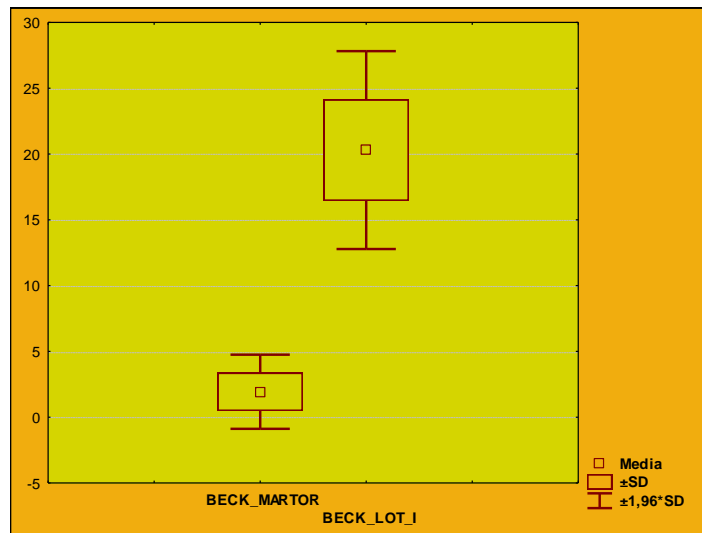


Fig. 1. Comparative analysis of the severity of depression assessed using the Beck questionnaire in the two groups.

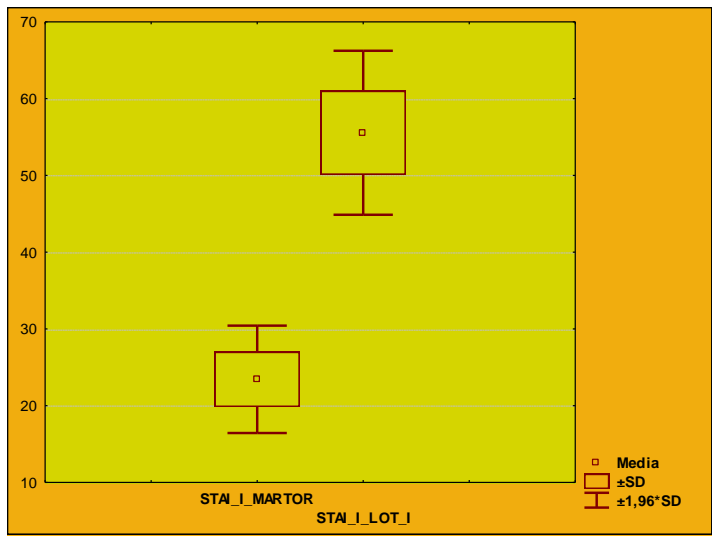


Fig. 2. Comparative analysis of the degree of transient anxiety “as a state” assessed using the STAI I scale in the two groups.

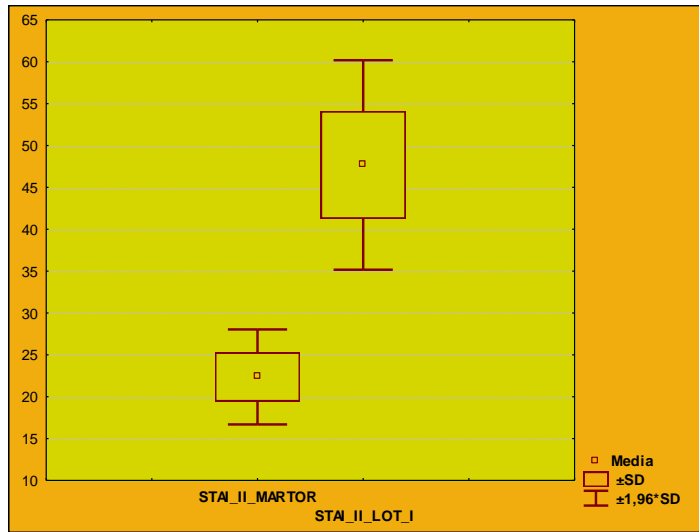


Fig. 3. Comparative analysis of the degree of chronic anxiety with a duration longer than 1 year assessed using the STAI II scale in the two groups

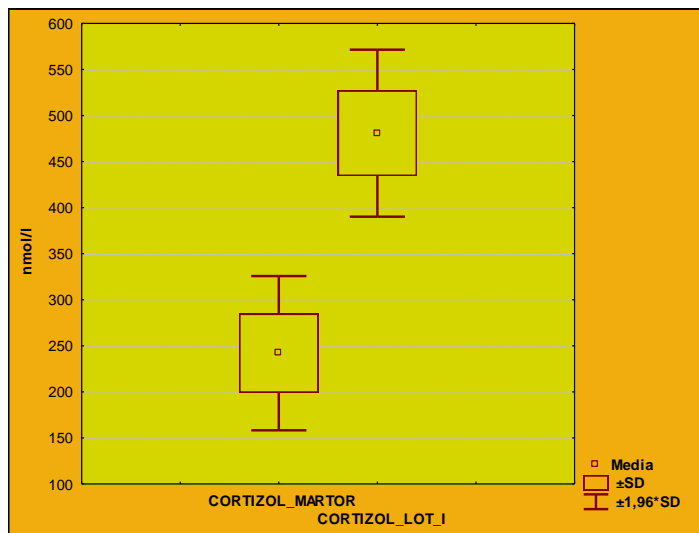


Fig. 4. Mean serum cortisol values in the studied groups

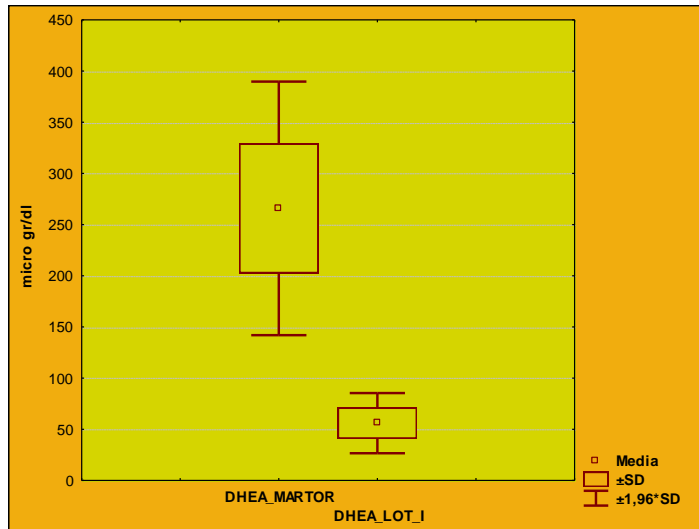


Fig. 5. Mean DHEA-S values in the studied groups.

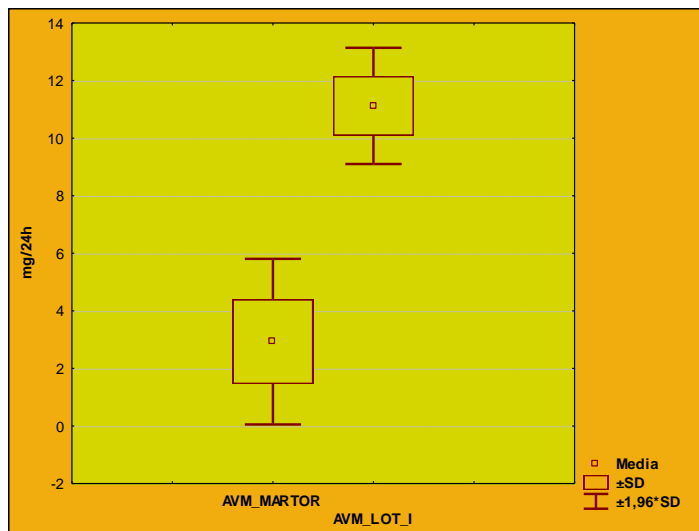


Fig. 6. Mean VMA values in the studied groups.

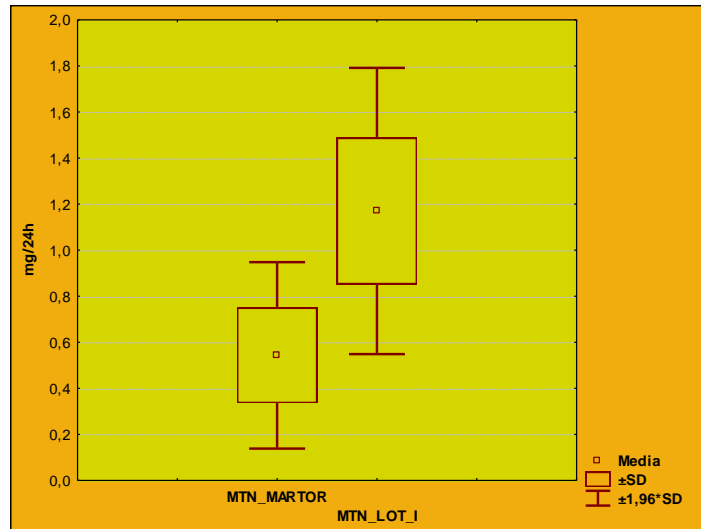


Fig. 7. Mean MTN values in the studied groups.

2.5. Conclusions

1. The mean value of cortisolemia in postmenopausal patients is within normal limits, but significantly higher compared to the control group.

2. The mean DHEA-S value in postmenopausal patients is within normal limits, but significantly lower compared to the control group.

3. The mean values of urinary metanephrines and urinary vanilmandelic acid in postmenopausal patients are slightly higher compared to normal values and significantly higher compared to the control group.

4. The level of cortisolemia is directly correlated with the degree of depression and anxiety in postmenopausal patients.

5. The decrease in DHEA-S is correlated with the severity of depression and anxiety in the group of studied patients.

6. A direct correlation is found between urinary catecholamine values and the degree of depression and anxiety in the studied patients.

7. An increase in urinary catecholamine levels in response to stress is found in the studied patients, which is directly correlated with the level of cortisolemia and reversely correlated with DHEA-S.

3. Implication of oxidative stress in psychobehavioral disorders in postmenopausal women

3.1.Objectives

We aimed to study the affective-cognitive manifestations in postmenopausal women and the implication of oxidative stress in their pathogenesis.

3.2. Material and method

3.2.1. Groups

The study included 60 patients without chronic organic disorders, postmenopausal for at least 1 year, aged between 45 and 55 years (mean age 50 years).

The control group consisted of 15 healthy young women, without affective-cognitive disorders, without a significant personal or family history, with regular menstrual cycles, aged between 33 and 37 years (mean age 35 years).

The patients were divided into 3 groups depending on the severity of affective-cognitive manifestations assessed using the Beck Depression Inventory.

3.2.4. Evaluation of the severity of psychometric parameters in the studied women

The affective-cognitive manifestations were assessed using a self-report questionnaire – the Beck Depression Inventory – BDI.

3.2.5. Oxidative stress balance

Oxidative stress parameters were evaluated by determining the following parameters from venous blood:

- Serum lipoperoxides (LPx, PL): malondialdehyde bound to the lipid structures of lipoproteins; products resulting from reactive oxygen species – ROS and body lipids – the colorimetric method with thiobarbituric acid (95, 96);
- Free malondialdehyde (MDA) – determined from the supernatant (95, 96);
- Carbonylated proteins (PC): products resulting from the reaction between ROS and body proteins – the spectrophotometric method using dinitrophenylhydrazine derivatives (98);
- Serum hydrogen donor capacity (DH): demonstrating the total antioxidant capacity of the sera, by evidencing the amount of reducing substance that has neutralized ROS – the Hatano method (99);

- Serum ceruloplasmin (CP): a copper containing oxidase of plasma α_2 globulin, which confers endogenous extracellular antioxidant effects – the colorimetric method, Ravin technique (112).

3.3. Results

3.3.1. Studied groups and monitored parameters

We monitored the values of the means using the Student t test for independent variables: LPx, MDA, PC, DH, and CP between groups 1, 2, and 3; statistically significant differences were found ($p \leq 0.05$) in the following cases:

- LPx: significantly higher values in groups 2, 3, and 3 compared to the control group ($p=0.0000$) (Table 14, Fig. 2).
- Free MDA: significantly higher values in group 3 compared to group 2 ($p=0.0000$); in group 2 compared to group 1 ($p=0.0000$) and in groups 2 and 3 compared to the control group ($p=0.0000$) (Table 15, Fig. 3).
- PC: significantly higher values in groups 1, 2, and 3 compared to the control group ($p=0.0000$) (Table 16, Fig. 4).
- DH: significantly lower values in group 3 compared to the control group ($p=0.008$); there were no statistically significant differences between the other studied groups (Table 17, Fig. 5).
- CP: significantly lower values in groups 1, 2, and 3 compared to the control group ($p=0.0000$); there were no significant differences between the groups of postmenopausal patients (Table 18, Fig. 6).

The analysis of the studied parameters for each group and the correlation between their values using the Pearson correlation index show the following statistical results:

- For group 1 – without depression, there was no statistically significant correlation between the values of variables: LPx, MDA, PC, DH, and CP (Table 19).
- For group 2 – with mild/moderate depression, we obtained a positive linear correlation (the Pearson r correlation index, $r \geq 0.25$ and $p \leq 0.05$) with statistical significance between MDA and LPx ($r=0.34$, $p=0.03$ – a good correlation), and between DH and CP ($r=0.50$, $p=0.001$ – a very good correlation) (Table 20, Fig. 7 and 8).

-

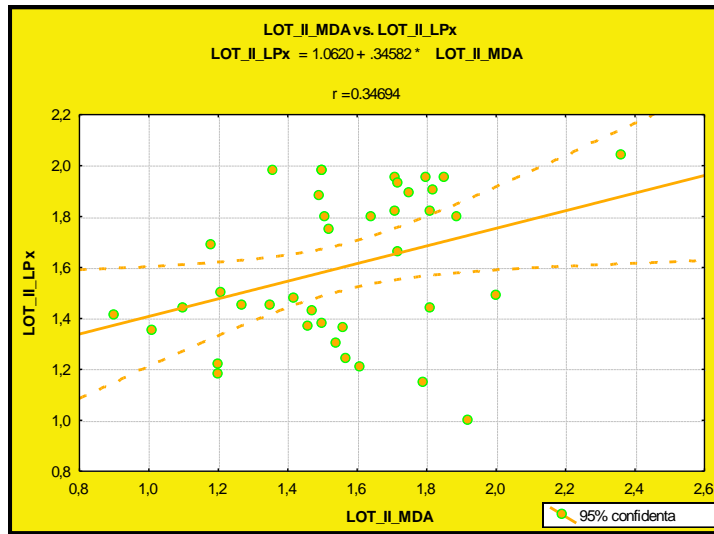


Fig. 7. Correlation between pro-oxidant indicators MDA and LPx in group 2.

- For group 3 – with severe depression, we obtained a statistically significant negative linear correlation (the Pearson r correlation index, $r < 0$, $p < 0.005$) between PC and CP ($r = -0.69$, $p = 0.027$ – a good correlation) (Fig. 9).

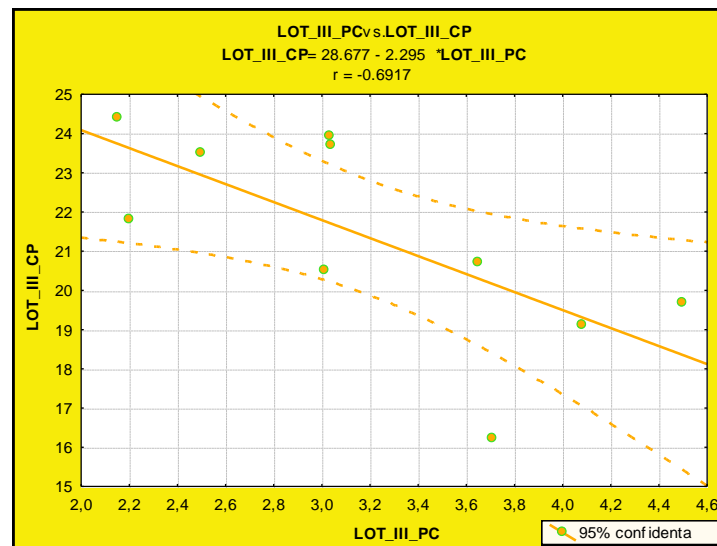


Fig. 9. Correlation between antioxidant indicators PC and CP.

3.5. Conclusions

1. The mean values of free malondialdehyde, lipoperoxides and carbonylated proteins are significantly higher in postmenopausal patients with affective-cognitive disorders

compared to the control group and are directly correlated with the severity of depressive manifestations.

2. Antioxidants represented by hydrogen donors and ceruloplasmin have significantly lower values in the group of postmenopausal women with affective-cognitive disorders compared to the control group, unlike the group of women with severe depressive manifestations.

3. In postmenopausal patients with psychobehavioral disorders, there is evidence of the presence of oxidative stress, characterized by a high level of pro-oxidant agents, concomitantly with a decrease in the protective capacity ensured by antioxidants, which proves their implication in the pathogenesis of these disorders.

4. Consequences of oxidative stress on bone metabolism in postmenopausal women

4.1. Objectives

Our research aimed to determine the implication of oxidative stress in the appearance and evolution of osteoporosis in postmenopausal women.

4.2. Material and method

4.2.1. Groups

The study included 60 patients without chronic organic disorders, postmenopausal for at least 1 year, aged between 45 and 55 years (mean age 50 years).

Group I (control group) – normal T score

Group II – postmenopausal patients with osteopenia

Group III – postmenopausal patients with osteoporosis

4.2.4. Measurement of bone density

4.2.5. Determination of total alkaline phosphatase

4.2.6. Exploration of oxidative stress parameters

4.3. Results

4.3.1. Studied groups and monitored parameters

4.3.3. Analysis of the mean values of variables: FA, LPx, MDA, PC, DH, and CP in the three groups of patients

- FA: the mean alkaline phosphatase values in all the studied patient groups were higher compared to the normal value (20-48 UI); there were no statistically significant differences between these values (Table 12 and Fig. 2).
- LPx: the analysis of the mean LPx values in the studied patients evidenced significantly lower values in the group of patients with normal bone mineral density (group 1) compared to the group of patients with osteopenia (group 2) – $p=0.0456$ and osteoporosis, respectively (group 3) – $p=0.0000$; the mean lipoperoxide value in group 3 was higher compared to that of group 2, without a statistically significant difference between these two groups of patients. The mean LPx values in all the studied groups were higher compared to the normal value (1.35 nmol/L) (Table 13 and Fig. 3).
- MDA: a statistically significant difference was evidenced ($p=0.0063$) between groups 1 and 3. In all the groups of women, higher MDA values were obtained compared to the normal value (1 mmol/l) (Table 14 and Fig. 4).

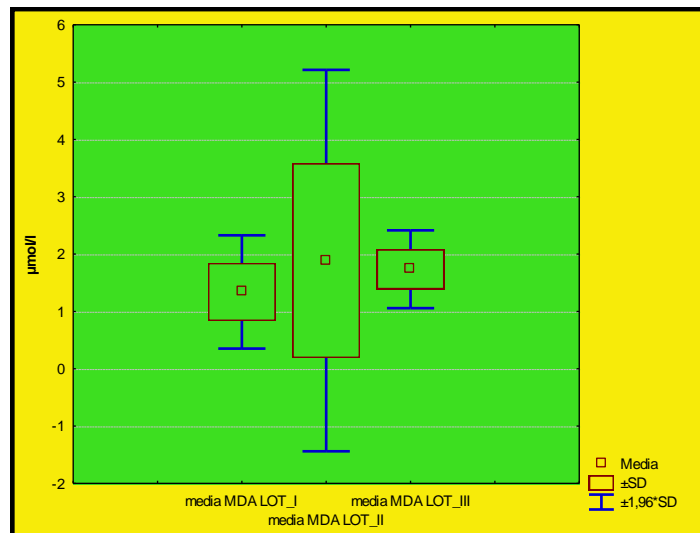


Fig. 4. Mean MDA values in the studied patient groups.

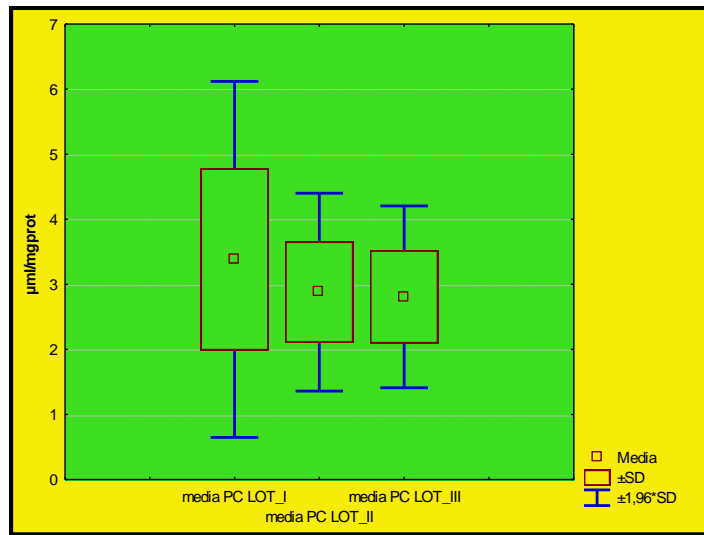


Fig. 5. Mean PC values in the studied patient groups.

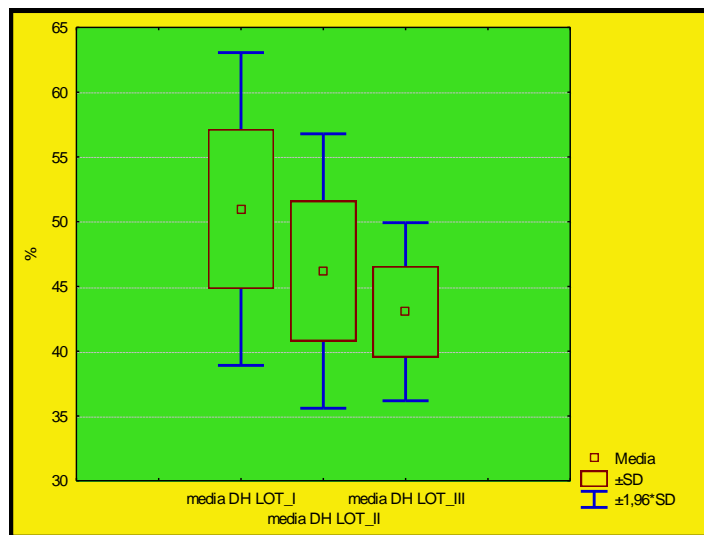


Fig. 6. Mean DH values in the studied patient groups.

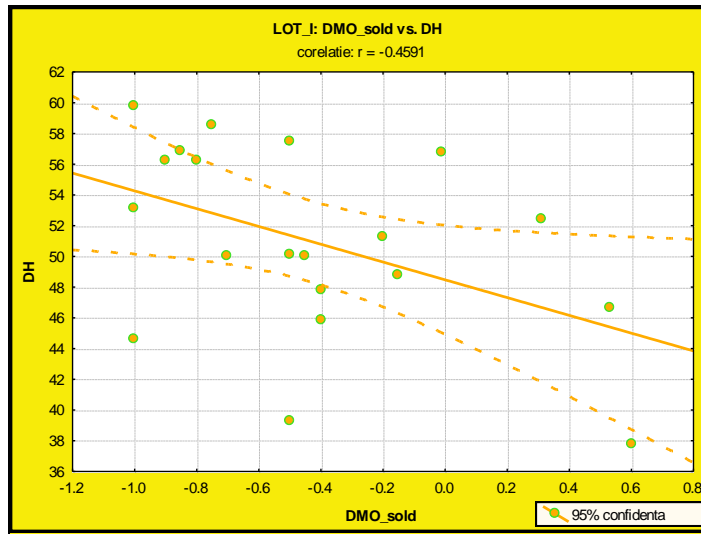


Fig. 14. Correlation of hip BMD and hydrogen donors.

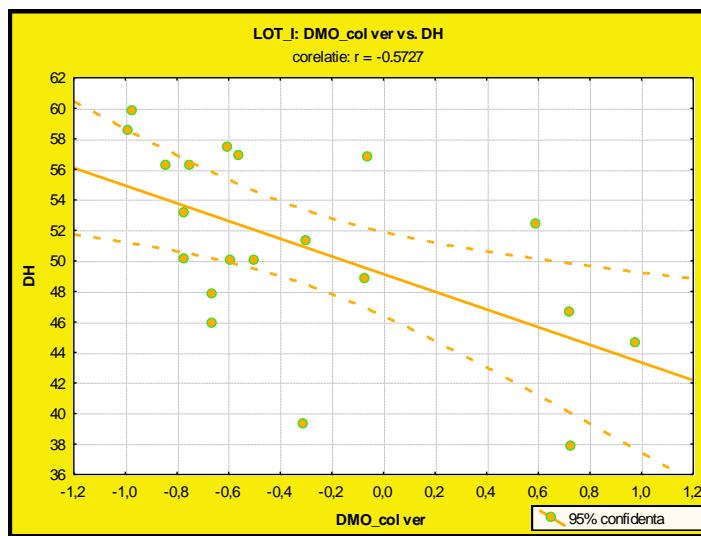


Fig. 15. Correlation of spine BMD and hydrogen donors.

Group 2 - patients with osteopenia.

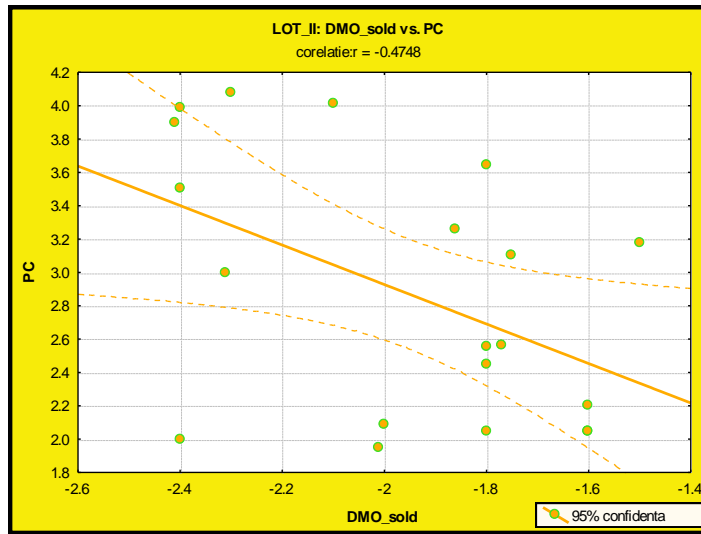


Fig. 16. Correlation of hip BMD and PC.

Group 3 – patients with osteoporosis

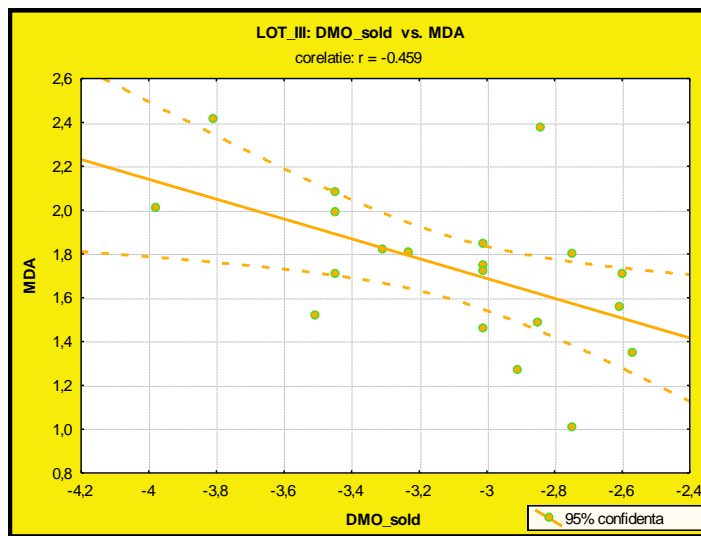


Fig. 17. Correlation of hip BMD and MDA.

4.5. Conclusions

1. Analysis of mean values of pro-oxidants: serum lipoperoxides, free malondialdehyde, carbonylated proteins show an obvious increase in all the studied patients.

2. The analysis of antioxidants evidences a significant decrease in postmenopausal patients.

3. Alkaline phosphatase as a marker of bone metabolism has high values in postmenopausal women.

4. The increase in the mean values of pro-oxidants (serum lipoperoxides, free malondialdehyde and carbonylated proteins) and the decrease in antioxidants (hydrogen donors and ceruloplasmin) are correlated with the diminution of spine and hip bone mineral density.

5. In patients with osteoporosis and osteopenia, an increase in reactive oxygen species is found concomitantly with a decrease in antioxidants, as well as alkaline phosphatase activation as an expression of increased bone turnover.

6. Oxidative stress induced by estrogen deficiency in menopause, as well as by the aging process, might be involved in the appearance and evolution of osteoporosis.

5. Implication of estrogens in the modulation of the behavioral response of ovariectomized female rats

5.1. Objectives

The spontaneous motility and emotional response of female rats with and without estrogen replacement therapy, in which menopause was surgically induced by ovariectomy, was studied.

5.2. Material and method

a) Subjects

The study was performed in 24 young female Wistar-Bratislava rats, with a weight of 225-250 g, from the biobase of the “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca.

b) Groups

The animals included in the study were divided into 4 groups (n=6 animals/group).

Group I – control group, healthy fertile animals;

Group II (Ovx) – animals with bilateral ovariectomy;

Group III (Ovx+Et) – animals with bilateral ovariectomy, treated with synthetic intramuscular estrogen, 7 days and 30 days after surgery;

Group IV (Ovx+Et) – animals with bilateral ovariectomy, treated with synthetic estrogen 30 days after surgery.

c) Methods

Ovariectomy was performed using the classic operative procedure in female rats.

The open-field technique (114)

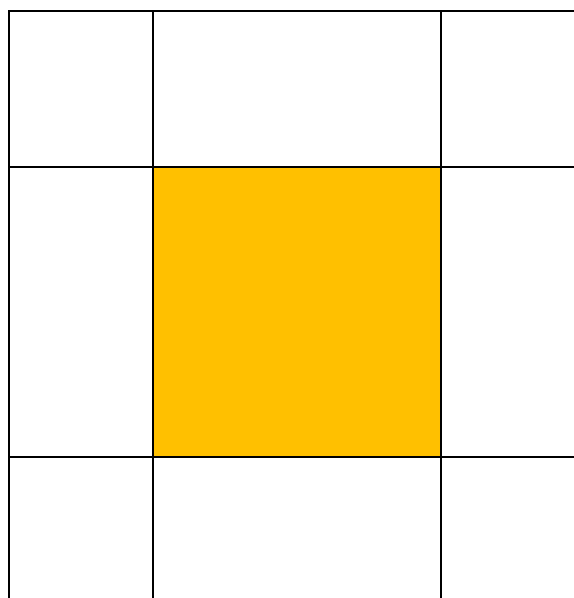


Fig. 1. Experimental space with the open-field technique (114)

5.3. Results

The reactions of animals submitted to the open-field test were different.

1. Spontaneous motility indicators

2. The emotional response indicator shows that the number of defecations increases in groups II and IV and significantly decreases in group III compared to the control group (Fig. 6).

5.5. Conclusions

1. In the ovariectomized animals in which menopause was surgically induced, a decrease in spontaneous motor activity and emotional response was found compared to the control group.

2. The degree of stress in animals exposed to new conditions was much lower in the group treated with estrogens at an early stage compared to the other groups.

3. Estrogen replacement therapy after the surgical induction of menopause results in behavioral re-equilibration, increased locomotor activity and an improvement in stress response provided that it is administered as early as possible.

6. Influence of estrogens on bone mineral composition.

Experimental study

6.1. Objectives

We aimed to study the correlation between estrogen deprivation, the values of calcemia, magnesemia and the bone calcium and magnesium content in an experimental model. The same parameters were monitored at different time intervals after estrogen therapy.

6.2. Material and method

a) Subjects

The study was performed in 24 young female Wistar-Bratislava rats, with a weight of 225-250 g, from the biobase of the “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca.

b) Groups

The animals included in the study were divided into 4 groups (n=6 animals/group).

Group I – control group, healthy animals;

Group II (Ovx) – animals with bilateral ovariectomy;

Group III (Ovx+Et) – animals with bilateral ovariectomy, treated with synthetic intramuscular estrogen, 7 days and 30 days after surgery;

Group IV (Ovx+Et) – animals with bilateral ovariectomy, treated with synthetic estrogen 30 days after surgery.

c) Methods

- *Ovariectomy*

It was performed using the classic operative procedure in female rats.

Sample taking

Calcium and magnesium determinations

6.3. Results

1. Calcemia and magnesemia (mg/dl)

There were no differences between the studied groups (Fig. 1 and 2).

2. Calcium (mg/100 mg bone tissue) and magnesium (mg/1 g bone tissue)

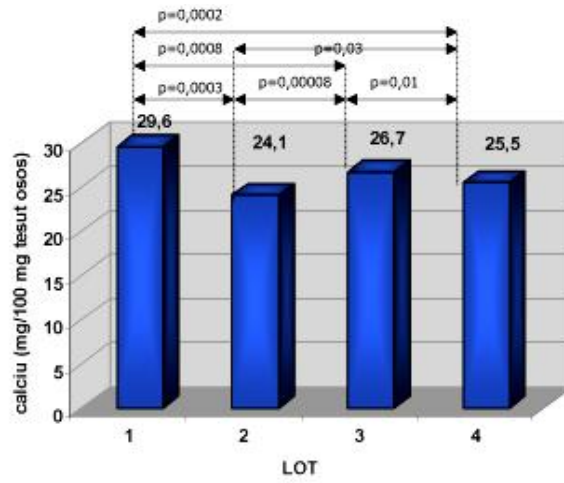


Fig. 3. Bone calcium content (mg/100 mg bone tissue) in the studied animals.

Bone magnesium (mg/1g bone tissue)

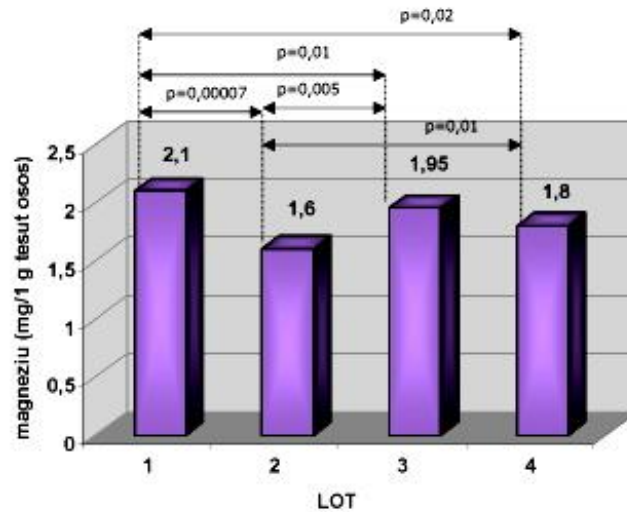


Fig. 4. Bone magnesium (mg/1 g bone tissue) in the studied animals.

6.5. Conclusions

1. In the ovariectomized animals in which surgical menopause was induced, no changes in calcemia and magnesemia were found.
2. The surgical castration of animals invariably resulted in an important bone calcium and magnesium loss in all the studied animals.
3. The data suggest that the initiation of estrogen treatment in postmenopausal women can reduce the rate of occurrence of osteoporosis.

General conclusions

1. The suppression of the ovarian function and the consecutive reduction of estrogen hormones represent the biological event that determines a number of endocrinological, somatic and neuropsychic disorders.

2. In postmenopausal patients with psycho-affective disorders, there were no changes in cortisolemia, which ranged within normal limits.

3. Serum cortisol levels were significantly higher in postmenopausal women with associated psychic symptomatology compared to the group of young women, being directly correlated with the severity of psychic manifestations.

4. In postmenopausal patients with psycho-affective disorders, there were no changes in dehydroepiandrosterone sulfate levels (DHEA-S), which ranged within normal limits.

5. The mean dehydroepiandrosterone sulfate value was significantly lower in postmenopausal women compared to the group of young women; the decrease in DHEA-S was correlated with the severity of depression and anxiety.

6. Postmenopausal patients with psycho-affective disorders had increased levels of urinary catecholamine metabolites (urinary metanephrines, vanilmandelic acid).

7. Urinary catecholamine levels were directly correlated with the severity of depression and anxiety.

8. Postmenopausal women showed evidence of the presence of oxidative stress due to both estrogen deficiency and aging.

9. The mean values of pro-oxidants represented by serum lipoperoxides, free malondialdehyde and carbonylated proteins had an obvious increase in postmenopausal patients.

10. In postmenopausal women with associated affective cognitive disorders, the mean values of pro-oxidants were directly correlated with the severity of psychic symptomatology.

11. Concomitantly with the increase in pro-oxidants, there was a decrease in antioxidants represented by hydrogen donors and ceruloplasmin; in postmenopausal women with associated affective-cognitive disorders, the decrease in antioxidants was correlated with the severity of psychic symptomatology.

12. In postmenopausal patients with osteopenia or osteoporosis, an increase in pro-oxidant parameters (serum lipoperoxides, free malondialdehyde, carbonylated proteins) was found concomitantly with a diminution of antioxidants (hydrogen donors and ceruloplasmin).

13. In postmenopausal patients with osteoporosis, the presence of oxidative stress determined by the increase in pro-oxidants and the decrease in antioxidants was correlated with the reduction of spine and hip bone mineral density.

14. The ovariectomized animals in which surgical menopause was induced presented a decrease in spontaneous motor activity and emotional response as part of a non-specific syndrome including cognitive and affective disorders.

15. The surgical castration of animals resulted in a significant bone calcium and magnesium loss; however, no changes in calcemia and magnesemia were found.

16. Estrogen replacement therapy in ovariectomized animals causes a reduction of bone calcium and magnesium losses, increases locomotor activity and determines behavioral re-equilibration, provided that it is administered as early as possible.

17. These data suggest that the initiation of estrogen therapy in postmenopausal women may reduce the rate of occurrence of osteoporosis and especially, may improve neurovegetative symptomatology. However, hormone replacement therapy remains a controversial problem.

Bibliography

83. Grecu Gabos I, Grecu Gabos M, Ráduly L, Szabo KG, Vargha László J. Depresia-metode de diagnostic și tratament. Ed.Farma Media .Tg.Mureș , 2007
84. Sağsöz N, Oğuztürk Ö, Bayran M et.all. Anxiety and depression before and after the menopause. Arch Gynecol Obstet 2001; 264:199-202
85. Sajatovic M, Ramirez LF. *Rating scales in mental health*. 2nd Edition, Hudson, Cleveland: Lexi-Comp 2003, pg 43.
86. Spielberger CD, Reheiser Eric C. Measuring Anxiety, Anger, Depression, and Curiosity as Emotional States and Personality Traits with STAI, STAXI,and STPI. In: Hersen Michel (ed). *Comprehensive Handbook of Psychological Assessment*. New Jersey: John Wiley & Sons Inc. , 2004: 70-74.
87. Synevo – *Ghidul serviciilor medicale al laboratoarelor Synevo*. Ed. 2007-2008
90. Cummings SR, Block D, Nevitt MN et all. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet 1993; 341:72-75
91. Nevitt MC, Johnell O, Block DM et all. Bone mineral density predicts non-spine fractures in very erderly women.Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Osteoporos Int 1994; 4: 325-331
92. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture link. Lancet 2002; 359: 1929-1936
95. [Satli K](#). Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. [Clin Chim Acta](#). 1978; 90:37-43
96. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. Methods Enzymol. 1990;186:407-21
98. [Reznick AZ](#), [Packer L](#). Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. [Methods Enzymol](#). 1994;233:357-63
99. Janaszenska A , Bartosz G. Assay of total antioxidant capacity: comparison for methods as appried to human blood plasma.Scand J Clin Invest 2002; 62:231-236
112. [Ravin HA](#). An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin. [J Lab Clin Med](#). 1961; 58:161-8.
114. Dulawa SC, Grandy DK, Low MJ et al. Dopamine D4 receptor knock-out Mice Exhibit Reduced Exploration of Novel Stimuli. J Neurosci 1999; 19(21): 9550-9556.

CURRICULUM VITAE

A. PERSONAL DATA

1. Last name: LENCU
2. First name: CODRUȚA-CLAUDIA
3. Date of birth: 11.01.1971
4. Place of birth: Cluj-Napoca
5. Citizenship: Romanian
6. Marital status: single

7. Education:

Institution	"Emil Racoviță" High School of Mathematics-Physics Cluj	Faculty of General Medicine, "Iuliu Hațieganu" UMPH Cluj.	Residency in Endocrinology
Period	1985-1989	1989-1995	1997-2002
Degrees or diplomas obtained	Baccalau reate diploma	Licence diploma	Specialist in Endocrinology

8. Scientific title: University Instructor, doctorand

9. Personal experience:

Period	1997-2000	2000-2002	2002-2003	2003-2008
---------------	-----------	-----------	-----------	-----------

Place	Cluj- Napoca	Cluj- Napoca	Cluj- Napoca	Cluj- Napoca
Institut ion	Public Health Institute	County Clinical Hospital	County Clinical Hospital	"Iuliu Hațieganu" UMPh
Positio n	Scientif ic research assistant on probation Reside nt in endocrinology	Reside nt in endocrinology	Special ist in endocrinology	Universi ty Instructor Speciali st in endocrinology

10. Current workplace: "Iuliu Hațieganu" UMPh Cluj
Clinic of Endocrinology Cluj

11. Duration of employment at current workplace: 6 years

12. Member of professional associations:

National Society of Endocrinology

National Society of Psychoneuroendocrinology

National Society of Menopause

Romanian Association for the Study of Obesity (ARSO)

13. Foreign languages: English: writing, speaking
German: writing, speaking

Italian: writing, speaking
French: writing, speaking

14. Other competences: Competence in endocrine ultrasound

15. Specializations and qualifications:

Course of general endocrinology, Iași, 1997, 1998.

Course of thyroid pathology, "I. C. Parhon" Institute of Endocrinology, Bucharest, 1998

Course of endocrine and neuroendocrine tumors, "I. C. Parhon" Institute of Endocrinology, Bucharest, 1998.

Course of pathology induced by iodine deficiency in children, "I. C. Parhon" Institute of Endocrinology, Bucharest, 1999.

Course of endocrinological gynecology, Bucharest, 2000.

International postgraduate course of clinical endocrinology, Bucharest, 2001.

International postgraduate course of clinical endocrinology, Debrecen, 2002.

Course of thyroid ultrasound, Cluj, 2003.

Course of general ultrasound – 1st module, Cluj 2004.

Course of endocrine ultrasound for the obtaining of competence in endocrine ultrasound (1st module - November 2004 and 2nd module - March 2005).

A 10-month training program at the "I. C. Parhon" Institute of Endocrinology, Bucharest: October 1998 - July 1999.

Training program at the "Burlo Garofolo" Clinic of Obstetrics and Gynecology, University of Medicine Trieste, March-April 2001.

Training program at the University of Medicine of Milano, Department of Endocrinology: January-July 2002.

Training program at the University of Medicine of Milano, Department of Endocrinological Gynecology: March-April 2004.

Master degree in sexology, "Iuliu Hațieganu" UMPH Cluj-Napoca.

B. SCIENTIFIC CONTRIBUTIONS TO THE PRESTIGE OF THE UNIVERSITY

Chapters in books, monographs, courses for students

5. **Lencu C.** Testiculul. In: Endocrinologie (sub red Duncea Ileana). Ed Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2006: 295-324.
6. **Lencu C.** Sindromul hipersecreției de STH. In: Semiologia bolilor metabolice și endocrine (sub red M. Lencu, V. Negrean). Ed SEDAN, Cluj-Napoca, 2009: 165-175.
7. **Lencu C.** Sindromul deficitului de STH. In: Semiologia bolilor metabolice și endocrine (sub red M. Lencu, V. Negrean). Ed SEDAN, Cluj-Napoca, 2009: 175-179.
8. **Lencu C.** Sindromul hipercatecolaminic. In: Semiologia bolilor metabolice și endocrine (sub red M. Lencu, V. Negrean). Ed SEDAN, Cluj-Napoca, 2009:179-183.

Published papers:

5. Duncea I., Orbai P., Drăgotoiu G., Blendea C., Pepene C., **Lencu C.**, Dumitru E., Gozariu L. *Studiul magneziului circulant la vârstnic*, Sibiul Medical, nr. 3, 1998.
6. Duncea I., Orbai P., Blendea C., Ghervan C., Valea A., **Lencu C.**, Dumitru C. *Dinamica magneziului circulant și terapia osteoporozei postmenopauzale*, Revista de Obstetrică și Ginecologie, nr.46, 1998, 233-235.
7. **Lencu C.**, Suciuc S., Daicoviciu D., Gozariu L. *Implicarea stresului oxidativ în tulburărilor psihocomportamentale la femei în postmenopauză*. Clujul Medical 2009; 82(3): 398-402.
8. **Lencu C.**, Orbai P., Toader S., Gozariu L. *Implicarea estrogenilor în modularea răspunsului comportamental la șobolani femele*. Palestrica Mileniului III – Civilizație și Sport 2009; 10: 30-305.

Papers presented and published in abstract volumes:

27. Duncea I., Orbai P., Drăgotoiu G., Blendea C., Pepene C., **Lencu C.**, Dumitru E., Gozariu L. *Studiul magneziului circulant la vârstnic*. Simpozionul Național de Endocrinologie, Tg. Mureș, 1997.
28. Dumitru E., Blendea C., Ghervan C., Valea A., Hazi G., **Lencu C.**, Radu D., Stanciu A., Gozariu L. *Modificările metabolismului calcic după perfuzia cu angiotensină II în hipotiroidism*. Simpozionul Național de Endocrinologie Tg. Mureș, 1997.
29. Lencu M., Tanțău M., Cruciat C., **Lencu C.**, Mihai M. *Epidemiologia polipilor și cancerului colorectal. Evaluare comparativă, endoscopică și histopatologică*. Zilele UMF Cluj-Napoca, decembrie 1998.

30. Poștoiu C., **Lencu C.**, Truță D., Badea R., Tanțău M., Lencu M. *Corelații între manifestările clinice și imagistica (ecografie și ERCP) în pancreatita cronică.* Zilele UMF Cluj-Napoca, decembrie 1998.
31. Duncea I., Orbai P., Blendea C., Ghervan C., Stroe M., **Lencu C.**, Dumitru E., Gozariu L. *Importanța cortizolului salivar în patologia suprarenală.* Simpozionul Național de Endocrinologie, Timișoara 1998.
32. Duncea I., Pepene C., Blendea C., Ghervan C., Stroe M., Dumitru E., Gozariu E., **Lencu C.** *Efectele carbergolinei în prolactinoame.* Congresul Național de Endocrinologie, Constanța 1999.
33. Badiu C., Lencu M., **Lencu C.**, Dumbravă M., Coculescu M., *Aspecte imunocitochimice în tumorile neuroendocrine gastroenteropancreatice.* Congresul Național de Endocrinologie, Constanța 1999.
34. **Lencu C.**, Ciupe N., Dumitra D., Ban A., Lencu M., *Tumori neuroendocrine gastroenteropancreatice. Epidemiologie, distribuție și aspecte histologice. Un studiu retrospectiv pe 10 ani în Departamentul de gastroenterologie al Clinicii Medicale III Cluj.* Congresul Național de Endocrinologie, București 1999.
35. **Lencu C.**, Gozariu L., Cosman D. *Sunt menopauza și deprivarea estrogenică factori de risc în apariția tulburărilor afectocognitive.* Simpozionul Internațional de Endocrinologie, Iași 2000.
36. **Lencu C.**, Mureșan A., Zsigmond A., *Este stresul oxidativ factor de risc în apariția tulburărilor afectocognitive la femei aflate în menopauză?* Simpozionul național de Endocrinologie, Cluj- Napoca 2001.
37. **Lencu C.**, Muresan A., Zsigmond A. *Implicarea stresului oxidativ in manifestarile neuropsihice si vegetative la femeile in menopauza.* Congresul National de Psihoneuroendocrinologie, Bucuresti, 2002.
38. **Lencu C.**, Orbai P., Duncea I., Gozariu L. – *Efectele terapiei substitutive cu estrogeni asupra calcemiei, magnezemiei si continutului de calciu si magneziu osos la animale ovariectomizate.* Congresul national de endocrinologie, Craiova, 2003.
39. **Lencu C.**, Orbai P., Duncea I., Gozariu L. – *Influenta estrogenilor asupra performantelor cognitive la animale ovariectomizate.* Congresul National de Psihoneuroendocrinologie, Targu-Mures, 2003.
40. **Lencu C.**, Orbai P, Duncea I., Gozariu L. – *Implicarea estrogenilor in modularea raspunsului comportamental si locomotor la sobolani.* Zilele UMF, Cluj-Napoca, 2003.
41. **Lencu C.**, Muresan A., Duncea I., Zsigmond A., Gozariu L.- *Ar putea fi implicat stresul oxidativ in patogeneza manifestarilor neurovegetative din menopauza?* – Congresul National de Psihoneuroendocrinologie, Poiana Brasov, 2004.
42. **Lencu C.**, Muresan A., Duncea I., Hazi G., Gozariu L. – *Corelatii posibile intre valorile radicalilor liberi, greutatea corporala si osteoporoza de menopauza* – Zilele UMF , Cluj-Napoca, 2004.
43. **Lencu C.**, Muresan A., Duncea I., Gozariu L. – *Efectele stresului oxidativ asupra metabolismului osos si tulburarilor psihocomportamentale la pacientele in postmenopauza.* Congresul National de Geriatrie si Gerontologie, Cluj-Napoca, 2005.

44. **Lencu C.**, Serban A., Zaharie T., Lencu M. – *Neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. Epidemiological, Histopathological and Immunohistochemical aspects.* Congresul Balcanic de Endocrinologie, Bucuresti, 2005.
45. **Lencu C.**, Muresan A., Duncea I. – *Ar putea fi implicat stresul oxidativ in aparitia manifestarilor neurovegetative si a tulburarilor sexuale la femei in postmenopauza.* Congresul National de Sexologie, Sinaia, 2005.
46. **Lencu C.**, Serban A., Zaharie T., Lencu M. - *Tumori endocrine ale tractului gastrointestinal si ale pancreasului. Studiu de epodemiologie, morfopatologie si imunohistochimie.* Zilele UMF, Cluj-Napoca, 2005.
47. **Lencu C.**, Duncea I., Gozariu L.- *Exista o corelatie intre nivelul catecolaminelor, tulburarile comportamentale si profilul hormonal la femeile din postmenopauza.* Congresul National de Psihoneuroendocrinologie, Cluj-Napoca, 2006.
48. **Lencu C.**, Duncea I., Gozariu L. – *Profilul psihosomatic si hormonal la femeile din postmenopauza.* Zilele UMF Cluj-Napoca, 2006.
49. **Lencu C.**, Șerban A., Zaharie T., Lencu M. – *Tumori neuroendocrine ale tractului gastrointestinal și ale pancreasului. Aspecte epidemiologice, morfopatologice și imunohistochimice.* Congresul Asociației de Endocrinologie Clinică din România (AECR), Cluj-Napoca, 2008.
50. **Lencu C.**, Duncea I., Gozariu L. – *Corelații posibile între profilul psihic și cel hormonal la femei în postmenopauză.* Congresul Asociației de Endocrinologie Clinică din România (AECR), Cluj-Napoca, 2008.
51. **Lencu C.**, Orbai P., Duncea I., Gozariu L. – *Efectele terapiei substitutive cu estrogeni asupra compoziției minerale osoase. Studiu experimental.* Zilele UMF, Cluj-Napoca, 2008.
52. **Lencu C.** – *Tulburări metabolice în boli endocrine.* Simpozionul „Actualități în boli metabolice” în cadrul Zilelor Medicale ale Țării Oașului – prima ediție, Negrești, 2009.

Papers presented and published in abstract volumes abroad:

3. Lencu M., Ban A., Tantau M., Iobagiu S., Cruciat C., **Lencu C.**, Mihai M. – *Pathomorphological aspects of colorectal polyps.* World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998.
4. **Lencu C.**, Orbai P., Duncea I., Gozariu L. – *Involvement of Estrogens in the Modulation of Behavioral and Locomotor Response in Rats* – Congress of Endocrinological Gynecology, Florence, 2004.

C. DIDACTIC CONTRIBUTIONS

Practical courses of endocrinology (general medicine, dentistry, Faculty of Nurses)

D. PROFESSIONAL CONTRIBUTIONS

Participation in national and international symposia and congresses

Participation in national and international training courses

Co-author of the course of endocrinology of the department

Doctorand at UMPH Cluj-Napoca

AWARDS

4. Second prize at the Scientific Poster Section for "Study on the implication of oxidative stress in the pathogenesis of menopausal neurovegetative manifestations" – Days of UMPH, 2004.
5. Third prize at the Scientific Poster Section for "Endocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas. Epidemiological, pathomorphological and immunohistochemical study" – Days of UMPH, 2005.
6. Third prize at the Scientific Poster Section for "Effects of estrogen replacement therapy on bone mineral composition. Experimental study" – Days of UMPH, 2008.