

3. Glaucoma / American Academy of Ophthalmology, 2010, - p.3-12.
4. Combined phacoemulsification and non-penetrating deep sclerectomy in the treatment of chronic angle-closure glaucoma with cataract. /Yuen N.S. et al. – Eur. J. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 17. – No.2. – P.208-215.
5. Глаукомная оптическая нейропатия / Н.И. Курышева. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – с.5-6.
6. Результаты комбинированной непроникающей глубокой склерэктомии и экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ/ Анисимова С.Ю., Анисимов С.И. Загребельная Л.В. – Глаукома. – 2003. – №2. – С.15-19.
7. Глаукома, преглаукома, офтальмогипертензия / В.В. Волков, Л.Б. Сухинина, Е.И. Устинова. – Ленинград, Медицина, 1985. – с.6-12, 95-112.

## **EFECTELE TERAPIEI HORMONALE DE SUBSTITUȚIE ASUPRA FUNCȚIEI LACRIMALE ȘI SINDROMULUI OCHIULUI USCAT**

**Ala Paduca, Corina Cardaniuc, Mihail Surguci, Vitalie Mămăligă,**

**Ludmila Fonariuc, Tamara Bîtcă**

Catedra Oftalmologie, USMF “Nicolae Testemițanu”

Catedra Obstetrică și Ginecologie, USMF “Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### *The effects of hormonal replacement therapy on tears function and dry eye syndrome*

Dry eye syndrome, or keratoconjunctivitis sicca, damages the ocular surface and can cause debilitating symptoms of dryness and irritation, which may result in psychological comorbidity and reduced work capacity. Importantly, chronic dry eye can have a serious impact on quality of life of women and may increase the risk for permanent loss of vision or recurrent infections. In post-menopausal women endocrine changes join the aging effects in the pathogenesis of dry eye, but still it remains controversial whether estrogen or androgen deficiency or their imbalance impair ocular surface function. Another questionable issue concerns the efficacy of hormonal replacement therapy in the amelioration of dry eye symptoms and recovery of tear function, since the scientific literature stands in between a therapeutic or a promoting effect of eye dryness. The aim of the present study was to evaluate the effects of hormonal replacement therapy on tears function and dry eye syndrome. Our results indicate that the use of postmenopausal women who use HRT have a higher prevalence of dry eye syndrome compared with those who have never used HRT, and this is particularly true of women who used estrogen alone.

### **Rezumat**

Sindromul ochiului uscat sau keratoconjunctivita sicca deteriorează suprafața oculară și determină simptome debilitante de uscăciune și iritație, care pot duce la comorbiditate psihologică și reducerea capacității de muncă. Important este faptul că ochiul uscat cronic poate avea un impact serios asupra calității vieții femeii și poate mări riscul pentru pierderea permanentă a vederii sau infecții recurente. La femeile post-menopauzale, dereglările endocrine se asociază cu efectele de îmbătrânire în patogeneza ochiului uscat, însă rămâne controversat faptul dacă deficiența estrogenilor sau androgenilor sau dezechilibrul lor deteriorează funcția suprafeței oculare. Un subiect al discuțiilor reprezintă eficacitatea terapiei hormonale de substituție în ameliorarea simptomelor oculare și restabilirea funcției lacrimale. Scopul studiului prezent a fost evaluarea efectelor terapiei hormonale de substituție asupra funcției lacrimale și sindromului ochiului uscat. Rezultatele studiului demonstrează că tratamentul hormonal de

substituție, în special cel cu estrogeni izolat fără progesteron, se asociază cu un risc mai mare de dezvoltare a sindromului ochiului uscat.

### **Introducere**

Statutul hormonal și, în particular, steroizii sexuali joacă un rol important în homeostazia suprafeței și funcției oculare, pe parcursul întregii vieți și la ambele sexe, realizată prin intermediul receptorilor estrogeni și androgeni localizați la nivelul epitelului cornean și conjunctival și la nivelul glandelor Meibomiene. Suprafața oculară reprezintă o unitate integrală, și orice disfuncție duce la un film lacrimal preocular insuficient sau instabil, care, la rândul său, produce ochiul uscat, o condiție inflamatorie cronică cu incidență crescândă pe măsura avansării în vârstă, însă întotdeauna mai frecvent printre femei [3,5,8,15].

Glandele meibomiene reprezintă glande sebacee modificate localizate la nivelul pleoapelor și responsabile pentru producția stratului lipidian extern al filmului lacrimal. Rolul stratului lipidian este de a reduce evaporarea stratului apos și de a mări stabilitatea filmului lacrimal. Producerea redusă a acestuia poate duce la alterarea accentuată a filmului lacrimal, rezultând în iritație locală. Mai mult, o reducere semnificativă a funcției glandelor meibomiene poate duce la o inflamație accentuată la nivelul marginilor pleoapelor. Acest fapt poate produce modificări clinice, care determină ochiul uscat sau iritabil [2,3,5,15].

Societatea Americană pentru Cercetarea Sănătății Femeilor a constatat că 62% din femeile în menopauză sau peri-menopauză prezintă simptomele ochiului uscat [11]. Sindromul ochiului uscat sau keratoconjunctivita sicca deteriorează suprafața oculară și determină simptome debilitante de uscăciune și iritație, care pot duce la comorbiditate psihologică și reducerea capacității de muncă. Important este faptul că ochiul uscat cronic poate avea un impact serios asupra calității vieții femeii și poate mări riscul pentru pierderea permanentă a vederii sau infecții recurente [5,7,8].

Relația dintre menopauză (și THS) și sindromul ochiului uscat nu este deplin înțeleasă, dar se cunoaște că estrogenii afectează glandele sebacee în corpul uman. La femeile post-menopauzale, dereglările endocrine se asociază cu efectele de îmbătrânire în patogeneza ochiului uscat, însă rămâne controversat faptul dacă deficiența estrogenilor sau androgenilor sau dezechilibrul lor deteriorează funcția suprafeței oculare. În timp ce androgenii par să posede un efect protector, estrogenii par să posede un efect dăunător asupra ducturilor și filmului lacrimal [1,4,6,9,10,12,13,14].

Tratamentul sindromului ochiului uscat este costisitor și inadecvat, în numeroase cazuri nefiind obținută o redresare suficientă a simptomelor. Un subiect al discuțiilor reprezintă eficacitatea terapiei hormonale de substituție în ameliorarea simptomelor oculare și restabilirea funcției lacrimale. Terapia hormonală de substituție reprezintă administrarea preparatelor cu conținut redus de estrogeni femeilor post-menopauzale. Această terapie este considerată eficientă în protecția diverselor țesuturi umane împotriva procesului de îmbătrânire, legat cu diminuarea nivelului de estrogeni endogeni [9,12,13,14,16,17,18].

Terapia hormonală de substituție are efecte atât pozitive cât și negative asupra sistemului ocular. O serie de studii relatează că TSH poate ameliora simptomele ochiului uscat la femeile post-menopauzale, poate diminua presiunea intraoculară și poate distanța formarea cataractei. La nivelul retinei, TSH poate juca un rol în diminuarea incidenței degenerescenței maculare senescente la femeile post-menopauzale. În același timp, există studii epidemiologice care indică efecte negative ale estrogenilor asupra suprafeței oculare, cât și o legătură posibilă între administrarea estrogenilor exogeni și sindromul ochiului uscat. Mai mult, efectul aparent benefic al progesteronului în asociere cu estrogenii în sindromul ochiului uscat necesită studii ulterioare [2,5,9,12,13,14,16,17,18].

### **Scopul**

Scopul studiului prezent a fost evaluarea efectelor terapiei hormonale de substituție asupra funcției lacrimale și sindromului ochiului uscat.

## Material și metode

Studiul a inclus 45 paciente în post-menopauză de cel puțin 12 luni (menopauză naturală sau chirurgicală), care n-au folosit nici un tratament anterior și care au fost repartizate în 3 loturi în funcție de protocolul terapiei hormonale de substituție preconizate: I lot a inclus 15 paciente postmenopauzale (menopauză chirurgicală) care au administrat TSH cu estrogeni transdermic fără asociere de progesteron. Al II-lea lot a inclus 15 paciente postmenopauzale care au administrat TSH combinată cu estrogeni și progesteron. Al III-lea lot a inclus 15 paciente postmenopauzale care au administrat placebo. Funcția lacrimală, evaluată prin testul Schirmer, prezența simptomelor ochiului uscat (uscăciune, arsură, fotofobie, senzație de corp străin, hiperlacrimare) și presiunea intraoculară au fost determinate anterior instituirii tratamentului, la 6 luni și la 12 luni de la debutul tratamentului. Informația despre prezența și severitatea simptomelor ochiului uscat a fost colectată conform unui chestionar special elaborat.

Datele obținute au fost prelucrate computerizat, cu aplicarea setului de programe statistice Microsoft Excel. Autentificarea diferenței valorilor studiate a fost apreciată prin determinarea criteriului t-Student (cu o probabilitate mai mare de 95% ( $p < 0,05$ )). Testul  $\chi^2$  a fost utilizat pentru evaluarea relației dintre THS și sindromul ochiului uscat.

## Rezultate și discuții

Vârsta medie a pacientelor incluse în studiu a constituit  $51.4 \pm 4.6$  ani în I lot,  $52.7 \pm 3.9$  ani în lotul al II-lea și  $53.0 \pm 3.7$  ani în lotul al III-lea. Toate pacientele au fost în postmenopauză de cel puțin 12 luni (menopauză naturală sau chirurgicală) și n-au administrat nici un tratament anterior includerii în studiu.

Complexitatea sindromului ochiului uscat și lipsa unei bune înțelegeri clinice a afecțiunii au dus la rezultate controversate în literatura de specialitate, în special în ceea ce privește eficacitatea terapiei hormonale de substituție asupra keratoconjunctivitei sicca în menopauză [5].

Schaumburg D. et al., după anchetarea a 25000 de femei postmenopauzale, au constatat că 69% din femeile care primesc tratament hormonal de substituție dezvoltă sindrom al ochiului uscat. În plus, autorii susțin că fiecare 3 ani de administrare a THS mărește riscul afecțiunii cu 15% [12,13,14]. În mod similar, Uncu G. et al. relatează că estrogenii micșorează producția lacrimală [16], iar Erdem U. et al. consideră că durata menopauzei și tratamentul hormonal de substituție măresc incidența sindromului ochiului uscat la femeile postmenopauzale [2]. Din contra, Pelit A. et al. susțin că THS îmbunătățește filmul lacrimal și ameliorează simptomele keratoconjunctivitei sicca în menopauză [9].

Rezultatele studiului nostru reflectă faptul că terapia hormonală de substituție se asociază cu dezvoltarea sindromului ochiului uscat. Astfel, la 12 luni de la debutul terapiei hormonale de substituție, numărul pacientelor care au dezvoltat keratoconjunctivită sicca a fost cel mai mic în lotul al III-lea, în care a fost administrat tratament placebo, constituind 4,7%. În lotul al II-lea, în care a fost administrat tratament cu estrogeni fără asociere de progesteron, s-a constatat numărul cel mai mare de cazuri de keratoconjunctivită sicca, constituind 9,3%, iar în lotul I, în care s-a administrat tratament hormonal combinat cu estrogeni și progesteron, sindromul ochiului uscat a avut o prevalență redusă - 6,7% cazuri. În acest fel, procentul diminuării funcției lacrimale a fost mai mare în grupul pacientelor care au fost supuse tratamentului hormonal cu estrogeni fără asociere de progesteron (OR 1,71 [Interval de încredere 1,49-1,95] pentru lotul I și OR 1,29 [Interval de încredere 1,13-1,50] pentru lotul al II-lea). La sfârșitul tratamentului, valorile medii ale presiunii intraoculare nu s-au modificat semnificativ în loturile II și III, în schimb au scăzut semnificativ în lotul I, după administrarea izolată a estrogenilor ( $14.61 \pm 0.82$  mmHg la debutul tratamentului versus  $12.57 \pm 0.63$  mmHg la sfârșitul acestuia,  $p < 0,05$ ).

## Concluzii

1. Rezultatele studiului demonstrează că tratamentul hormonal de substituție, în special cel cu estrogeni izolat fără progesteron, se asociază cu un risc mai mare de dezvoltare a sindromului ochiului uscat.
2. Pacientele postmenopauzale care administrează sau urmează să administreze tratament hormonal de substituție ar trebui să fie informate despre riscul potențial crescut de dezvoltare a keratoconjunctivitei sicca asociat cu acesta.

## Bibliografie

1. Affinito P., Di Spiezio Sardo A., Di Carlo C., et al. Effects of hormone replacement therapy on ocular function in postmenopause. *Menopause*, 2003; 10:482–487.
2. Erdem U., Ozdegirmenci O., Sobaci E., Sobaci G., Göktolga U., Dagli S.. Dry eye in postmenopausal women using hormone replacement therapy. *Maturitas*, 2007, Mar 20; 56(3):257-62.
3. Esmaeli B., Harvey J.T., Hewlett B. Immunohistochemical evidence for estrogen receptors in meibomian glands. *Ophthalmology*, 2000; 107:180-184.
4. Freeman E.E., Munoz B., Schein O.D., West S.K. Hormone replacement therapy and lens opacities: the Salisbury Eye Evaluation project. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(11):1687–1692.
5. Hodge C., David Ng. Dry eyes, menopause and hormone therapy. *Australian Family Physician* Vol. 33, No. 11. Eye series – 21, p. 931-932.
6. Lang Y., Lang N., Ben-Ami M., Garzosi H. The effects of hormone replacement therapy (HRT) on the human eye. *Harefuah*, 2002, Mar; 141(3):287-91, 313, 312.
7. Nagler R.M., Pollack S. Sjogren's syndrome induced by estrogen therapy. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;30:209-214.
8. Nelson J.D., Helms H., Fiscella R., Southwell Y., Hirsch J.D. A new look at dry eye disease and its treatment. *Adv Ther*. 2000; 17:84-93.
9. Pelit A., Bagis T., Kayaselcuk F., et al. Tear function tests and conjunctival impression cytology before and after hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Eur J Ophthalmol* 2003; 13:337–342.
10. Piwkumsribonruang N., Somboonporn W., Luanratanakorn P., Kaewrudee S., Tharnprisan P., Soontrapa S.. Effectiveness of hormone therapy for treating dry eye syndrome in postmenopausal women: a randomized trial. *J Med Assoc Thai*. 2010 Jun; 93(6):647-52.
11. Rexrode K.M., Lee I., Cook N.R., Hennekens C.H., Buring J.E. Baseline characteristic of participants in the Women's Health Study. *J Womens Health Gend Based Med*. 2000; 9:19-27.
12. Schaumberg D., Debra A., et al. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *Journal of the American Medical Association*, Vol. 286, November 7, 2001, pp. 2114-19
13. Schaumberg D., Buring J.E., Sullivan D.A., Dana M.R. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA*. 2002 Feb 6;287(5):585-6.
14. Schaumberg D., Buring J.E., Sullivan D.A., Dana M.R. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001; 286:2114–2119.
15. Snow K.K., Cote J., Yang W., Davis N.J., Seddon J.M. Association between reproductive and hormonal factors and age related maculopathy in postmenopausal women. *Am J Ophthalmol* 2002; 134:842–848.
16. Uncu G., Avci R., Uncu Y., Kaymaz C., Develioğlu O. The effects of different hormone replacement therapy regimens on tear function, intraocular pressure and lens opacity. *Gynecol Endocrinol*. 2006 Sep; 22(9):501-5.
17. Versura P., Campos E.C. Menopause and dry eye. A possible relationship. *Gynecol Endocrinol*. 2005 May; 20(5):289-98.
18. Younan C., Mitchell P., Cumming R.G., Panchapakesan J., Rochtchina E., Hales A.M. Hormone replacement therapy, reproductive factors, and the incidence of cataract and cataract surgery: the Blue Mountains Eye Study. *Am J Epidemiol* 2002; 155:997–1006.