

Wpływ hormonalnej terapii zastępczej lub terapii statyną na poziom nadtlenków lipidowych osocza, podatność na oksydację i fenotyp lipoprotein o niskiej gęstości

Jadwiga Hartwich¹, Ibeth Guevara¹, Anna Gruca¹, Renata Jopek¹, Marcin Motyka¹, Tomasz Milewicz², Józef Krzysiek² i Aldona Dembińska-Kieć¹

¹Zakład Biochemii Klinicznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

²Klinika Endokrynologii i Płodności Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

The effect of hormone replacement therapy or statins on plasma lipid peroxides, susceptibility to oxidation and low plensity lipoprotein phenotype

Introduction: *Hormone replacement therapy decreases the incidence of ischemic heart disease in postmenopausal women. Protective effects of oestrogens include improved endothelial function involving other than LDL cholesterol factors.*

The aim of the study: *To analyse the effect of hormone replacement therapy and statins on the level of plasma lipid peroxides, susceptibility to oxidation and LDL phenotype in women after menopause.*

Material and methods: *The study population consisted of 34 patients with amenorrhoea, of whom 24 women were receiving transdermal 17β-estradiol (Estraderm MX 50, 50 mg/3 days), whereas 10 women were given HMG-CoA reductase inhibitor, simvastatin (Zocor, 20 mg/day). Plasma was obtained to assess the concentration of solid products of lipid oxidation malonyldialdehyde (MDA), LDL phenotypes and susceptibility of LDL to oxidation ex vivo (area under the kinetic curve of LDL oxidation in vitro under the influence of Cu⁺⁺-SUMMDA). The effect of therapy was evaluated with the analysis of variance.*

Results: *At 6 months both therapies significantly decreased the susceptibility of LDL to oxidation without basic changes in LDL phenotype. Zocor and hormone replacement therapy did not alter plasma triglycerides. There was a transient marked decrease of the frequency of atherogenic B LDL phenotype at 3 months after both therapies, which was not related to altered concentration of plasma triglycerides — a well-known determinant of the presence of B LDL phenotype.*

Zocor significantly decreased the concentration of plasma lipid peroxides. A similar tendency without statistical significance was observed after hormone replacement therapy.

Conclusion: *Both therapies resulted in a significant reduction of LDL susceptibility to oxidation ex vivo with temporary favourable change of B LDL phenotype to a less atherogenic A phenotype. Statins markedly decreased plasma peroxides and LDL cholesterol. A similar tendency was observed after 6-month hormone replacement therapy. (Folia Cardiol. 2001; 8 (supl. D): D9–D15)*

hormone replacement therapy, simvastatin, LDL phenotype, lipid peroxides, LDL oxidation

Adres do korespondencji: Dr med. Jadwiga Hartwich
Zakład Biochemii Klinicznej CMUJ
ul. Kopernika 15A, 31–501 Kraków

Wstęp

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) obniża częstość choroby niedokrwiennej serca (IHD, *ischemic heart artery disease*) u kobiet w okresie pomenopauzalnym [1]. Niewyjaśnione mechanizmy ochronnego działania estrogenów dotyczą poprawy funkcji śródbłonna związanej przypuszczalnie z udziałem innych niż cholesterol czynników, takich jak fenotyp aterogennych lipoprotein [2], potencjał antyoksydacyjny osocza oraz ilość krążących we krwi kompleksów malonyldialdehydu (MDA) — produktu oksydacji lipidów [3, 4]. W diagnostyce klinicznej wzajemne proporcje stężeń poszczególnych lipoprotein osocza ocenia się poprzez pomiar ilości zawartego w tych frakcjach cholesterolu. Jednak oznaczenie samego cholesterolu frakcji LDL nie umożliwia oceny różnic dotyczących składu tej lipoproteiny. W rzeczywistości w obrębie LDL można wyróżnić podfrakcje, różniące się pod względem właściwości fizykochemicznych i metabolicznych. Na podstawie wyników badań klinicznych uznano fenotyp B — oznaczający przewagę małych, gęstych cząstek w puli LDL — za potencjalny wskaźnik IHD [2]. Badania te wykazały związek fenotypu B z 3-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zawału serca [5], z zespołem polimetabolicznym [6], z podwyższeniem stężenia triglicerydów, VLDL, IDL, apoB, a obniżeniem HDL, apoAI oraz z podwyższeniem poziomu przeciwciał przeciw zmodyfikowanym LDL w osoczu [7]. Mniejsza oporność LDL na oksydację *in vitro*, obserwowana w fenotypie B, korelowała z obszarem zmian miażdżycowych w sercu [8].

Celem pracy było zbadanie 6-miesięcznego wpływu HTZ oraz terapii statyną na poziom nadtlenków lipidowych osocza, podatność na oksydację oraz fenotyp lipoprotein o niskiej gęstości u kobiet w okresie menopauzalnym.

Materiał i metody

Do badań zakwalifikowano 34 kobiety w wieku 31–75 lat, w okresie naturalnej lub sztucznej menopauzy (histerektomia) o poziomie endogennego estradiolu < 50 pg/ml. Terapię prowadzono w Klinice Endokrynologii i Płodności Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. Z badań wykluczono chore z niewydolnością krążenia, zaawansowanym nadciśnieniem, cukrzycą, uszkodzeniem funkcji wątroby, hipertriglicydemią i zagrożeniem rozwojem choroby nowotworowej. U pacjentek zakwalifikowanych do badań przeprowadzono podstawowe badania biochemiczne krwi i moczu, włącznie z układem krzepnięcia, jak również oznaczono stężenia hormonów: estradiolu, luteotropowego (LH), folikulotropiny (FSH), prolaktyny, wolnej frakcji tyroksyny (fT4) i hormonu tyreotropowego (TSH). Pacjentki włączono do badań po wyrażeniu pisemnej zgody w trakcie diagnostycznej hospitalizacji.

Przezskórną terapię 17 β -estradiolem (HTZ) (Estraderm MX 50, Novartis, 50 mg/3dni) otrzymywały 24 pacjentki. Kobietom z podwyższonymi stężeniami lipidów, które nie wyrażały zgody na leczenie hormonalne, zaproponowano leczenie statynami. Inhibitor reduktazy HMG-CoA (Zocor, 20 mg/d., Merck, Sharp&Dohme Idea Inc.) przy-

Tabela 1. Charakterystyka badanych grup pacjentek. Podano wartości średnie \pm SD

Table 1. Characteristics of study groups. Mean \pm SD

HTZ \pm n = 24	Przed terapią	Po 3 miesiącach	Po 6 miesiącach	p 1 vs 3
BMI [kg/m ²]	25,3 \pm 3,6	25,5 \pm 3,8	25,8 \pm 3,2	NS
Estradiol [pg/ml]	22,7 \pm 20,0	33,5 \pm 20,2	50,0 \pm 30,6	p < 0,05
Hormon luteotropowy LH [mIU/ml]	42,1 \pm 13,9	41,4 \pm 15,5	40,3 \pm 10,6	NS
Hormon follikulotropowy FSH [mIU/ml]	80,2 \pm 24,2	72,0 \pm 19,4	60,3 \pm 24,5	NS
Prolaktyna PRL [ng/ml]	13,2 \pm 11,3	11,5 \pm 8,6	9,8 \pm 3,4	NS
Terapia symwastatyną (n = 10)				
BMI [kg/m ²]	25,8 \pm 3,5	25,2 \pm 3,5	27,0 \pm 3,2	NS
Estradiol [pg/ml]	27,0 \pm 10,2	26,6 \pm 16,0	30,6 \pm 15,5	NS
Hormon luteotropowy LH [mIU/ml]	39,0 \pm 22,4	35,5 \pm 20,7	29,0 \pm 16,3	NS
Hormon follikulotropowy FSH [mIU/ml]	70,2 \pm 27,5	60,5 \pm 31,0	53,1 \pm 32,1	NS
Prolaktyna PRL [ng/ml]	9,5 \pm 1,9	8,2 \pm 2,4	7,4 \pm 1,3	p < 0,05

NS — nieznamienne statystycznie; 1 — przed terapią; 2 — po 3 miesiącach terapii; 3 — po 6 miesiącach terapii

mowało 10 pacjentek. Charakterystykę pacjentek przedstawiono w tabeli 1. Każdą kobietę poddano ogólnemu badaniu fizykalnemu i ginekologicznemu. Protokół analiz w przebiegu stosowania HTZ i terapii Zocorem obejmował 3-krotne badanie osocza krwi: przed rozpoczęciem terapii, po 3 i po 6 miesiącach leczenia.

Oznaczenia biochemiczne

W osoczu krwi badano stężenie trwałych produktów oksydacji lipidów — malonyldialdehydu (MDA), fenotyp (obraz podklas) LDL oraz podatność LDL na oksydację. Podatność LDL na oksydację, jako całkowitą ilość nadtlenu lipidowych (SUMMDA) wytworzonych podczas oksydacji LDL, mierzono *in vitro* w standardowych warunkach.

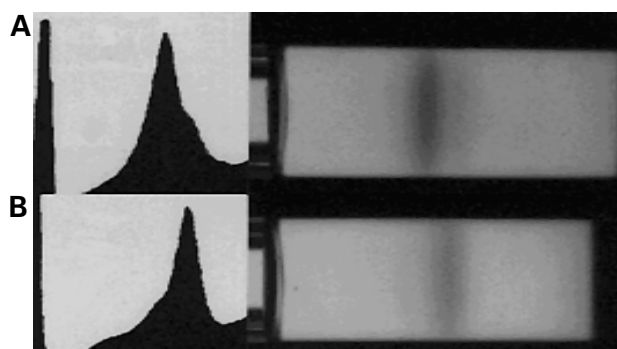
Krew do badań po pobraniu na czczo wirowano, oddzielano osocze (EDTA) i zamrażano w temperaturze -80°C do oznaczenia fenotypów LDL. Pozostałe analizy wykonywano w świeżym materiale.

Metodyka analiz

Stężenie MDA (TBARS — substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym). Wykładnikiem peroksydacji lipidów był malonyldialdehyd (MDA-trwały produkt rozpadu nadtlenu lipidowych) reagujący z kwasem tiobarbiturowym, oznaczany według metody Wallin i wsp. [9] przy użyciu spektrofotometru Hitachi U-2000 przy długości fali 532 nm.

Podatność LDL na oksydację (SUMMDA). Frakcje LDL ($d = 1,019\text{--}1,063\text{ g/ml}$) izolowano z świeżego osocza (EDTA) metodą ultrawierowania według Havel i wsp. [10], w ultrawirówce Beckman L8-55 z rotorem Ti 70 w temperaturze 5°C . Po 24-godzinnej dializie w temperaturze 5°C , wobec PBS o pH 7,4, stężenie LDL adjustowano do stężenia białka 0,1 mg/ml. Następnie LDL modyfikowano oksydacyjnie za pomocą $5\ \mu\text{M}$ Cu^{2+} w 37°C przez 4 h. Kinetykę oksydacji lipidów obserwowano, mierząc ilość produktu oksydacji (MDA) metodą spektrofotometryczną przy długości fali 532 i 600 nm (spektrofotometr Hitachi U-200) w każdym z wybranych punktów czasowych według Wallin i wsp. [9]. Podatność LDL na oksydację, jako całkowitą ilość wytworzonych nadtlenu lipidowych (SUMMDA), mierzono jako pole pod krzywą kinetyczną oksydacji.

Oznaczanie fenotypu LDL. Fenotypowanie LDL opiera się na referencyjnej metodzie rozdzielania podklas lipoprotein przez ultrawierowanie w gradientie gęstości bromku potasu surowicy barwionej *Coomassie Brilliant Blue* według Swinkels i wsp. [11]



Ryc. 1. Fenotyp LDL oznaczony po ultrawierowaniu w gradientie gęstości KBr surowicy barwionej *Coomassie Brilliant Blue*. Densytometryczne zapisy rozkładu podklas LDL pokazano w lewej części ryciny (od lewej: VLDL i IDL w menisku oraz kolejno podklasy dużych LDL oraz małych, gęstych LDL); **A.** Fenotyp A LDL oznacza przewagę zawartości dużych, lekkich LDL (powyżej 50% w puli LDL); **B.** Fenotyp B LDL oznacza przewagę zawartości małych, gęstych LDL (powyżej 50% w puli LDL).

Fig. 1. LDL phenotype (subclass pattern) determined after density gradient ultracentrifugation (DGUG) of serum prestained with *Coomassie Brilliant Blue*. From left: densitometric scanning of slides (VLDL and IDL at meniscus peak, light LDL peak, dense LDL peak respectively) performed immediately after ultracentrifugation from the tubes presented in parallel picture; **A.** LDL phenotype A — the predominance of large, light LDL (above 50% of all peaks area); **B.** LDL phenotype B — the predominance of small, dense LDL (above 50% of all peaks area).

(ryc. 1). Procedurę wirowania prowadzono przy przeciążeniu $160\ 000 \times g$ przez 19 h w temperaturze 15°C , w rotorze wychylnym Kontron TST 55,5, w ultrawirówce Kontron Centrikon T-1065. Za punkt odcięcia dużych/lekkich oraz małych/gęstych LDL przyjęto gęstość LDL 1,040 g/ml. Analizę obrazu podfrakcji LDL przeprowadzono na podstawie pomiarów pola powierzchni rozdzielonych podfrakcji, których pomiary wykonano w densytmetrze firmy HELENA Laboratories. Z proporcji pola powierzchni rozdzielonych podfrakcji i z proporcji pola powierzchni podfrakcji LDL lekkich/małych, gęstych określono fenotyp LDL A lub B według zasady:

- zawartość małych, gęstych LDL powyżej 50% w puli LDL = fenotyp B;
- zawartość małych, gęstych LDL poniżej 50% w puli LDL = fenotyp A.

Stężenia gonadotropin, estradiolu i PRL oznaczano, wykorzystując zestawy MEIA (Abbott). Stężenia cholesterolu i triglicerydów oznaczano metodą CHOD-PAP zestawami firmy Cormay.

Analiza statystyczna

Wpływ terapii oceniono na podstawie jedno-czynnikowej analizy wariancji. Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

Wyniki

W badanych grupach kobiet nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy parametrów, takich jak: wiek, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), poziomy LH, FSH i PRL, zarówno wyjściowo jak i w przebiegu obydwu rodzajów terapii (tab. 1). Sześciomiesięczna terapia przezskórna estradiolem spowodowała znamienny wzrost jego stężenia w surowicy.

W trakcie terapii Zocorem zaobserwowano znamienne obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL, podczas gdy w przypadku HTZ odnotowano tendencję spadkową bez znamienności statystycznej. Zarówno terapia Zocorem, jak i HTZ, nie spowodowały zmiany stężenia triglicerydów surowicy (tab. 2, 3). Terapia Zocorem znamienne obniżyła stężenie nadtlenków lipidowych osocza po 6 miesiącach. Podobną tendencję bez znamienności statystycznej stwierdzono w przypadku HTZ (ryc. 2).

Obydwa rodzaje terapii zmniejszyły podatność LDL na oksydację pomimo braku zasadniczej zmiany ich fenotypu. Znamienne obniżenie podatności LDL na oksydację, podobnie jak w przypadku pomiaru MDA surowicy, zaobserwowano dopiero po 6 miesiącach (ryc. 3).

Częstości fenotypów LDL, wyznaczone w obydwu grupach badanych kobiet, okazały się nieporównywalnie różne zarówno przed terapią, jak i w czasie jej trwania. W większości przypadków nie obserwowano również wyraźnej heterogenności w obrazach podklas LDL w porównaniu z wzorcowymi fenotypami A i B (ryc. 1).

Półroczna terapia Zocorem i HTZ nie zmieniła fenotypu LDL pomimo bardzo wyraźnej, lecz nieznamiennej, tendencji podwyższania gęstości dominującej podfrakcji LDL (dla HTZ 1,0368–1,0376 g/ml; dla Zocoru 1,0381–1,0398 g/ml). Obserwowano natomiast korzystny, choć przejściowy, znaczny spadek częstości aterogennego fenotypu B LDL po 3 miesiącach trwania obydwu terapii, który nie wynikał ze zmiany stężenia triglicerydów osocza — znanej determinanty pojawienia się fenotypu B LDL (tab. 2, 3).

Reasumując, obydwie rodzaje terapii prowadziły do znamiennego obniżenia podatności LDL na oksydację *ex vivo* z okresową korzystną zmianą fenotypu B LDL na mniej aterogenny fenotyp A. Wynikiem działania statyny było znaczne obniżenie poziomu nadtlenków osocza i stężenia cholesterolu frakcji LDL. Podobną tendencję zaobserwowano w trakcie 6-miesięcznego stosowania hormonalnej terapii zastępczej.

Dyskusja

Wyniki badań opisane w niniejszej pracy dowodzą, że obydwie rodzaje terapii znamienne zmniejszają podatność LDL na oksydację bez zasadniczej zmiany ich fenotypu po 6 miesiącach. Terapia Zocorem i HTZ nie zmieniła stężenia triglicerydów osocza. Obserwowano przejściowy znaczny spadek częstości aterogennego fenotypu B LDL po 3 miesiącach trwania obydwu terapii, który nie wynikał ze zmiany stężenia triglicerydów osocza — znanej determinanty pojawienia się fenotypu B LDL.

Terapia Zocorem znamienne obniżyła stężenie nadtlenków lipidowych osocza. Podobną tendencję, bez znamienności statystycznej, stwierdzono w przypadku hormonalnej terapii zastępczej.

Wyjściowe częstości fenotypów A i B LDL w obydwu grupach badanych kobiet, zarówno przed

Tabela 2. Wpływ HTZ na stężenie triglicerydów osocza, cholesterolu frakcji LDL, gęstość głównej podfrakcji LDL oraz częstość fenotypu B LDL w badanej grupie pacjentek. Podano wartości średnie \pm SD

Table 2. Effect of HRT on plasma triglycerides, LDL cholesterol, LDL density and the frequency of LDL phenotype B in the study groups. Mean \pm SD

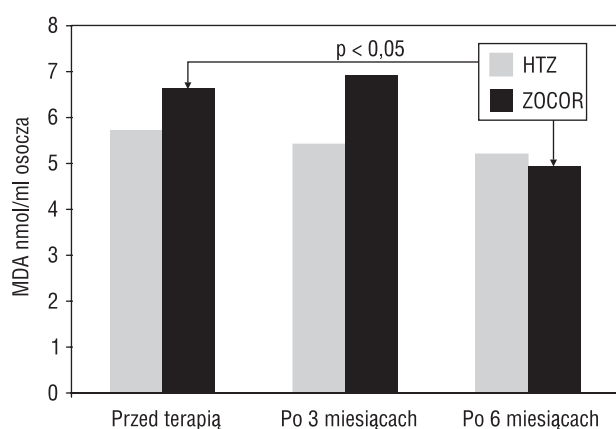
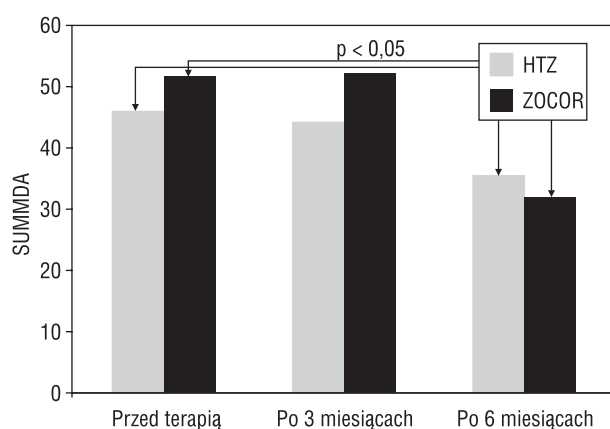
n = 24	Przed terapią	Po 3 miesiącach	Po 6 miesiącach	p (1 vs 3)
Gęstość LDL [g/ml]	1,0368 \pm 0,0002	1,0366 \pm 0,0003	1,0376 \pm 0,0003	NS
Fenotyp B LDL częstość (%)	12,5	6,0	13,0	
Stężenie cholesterolu LDL [mmol/l]	4,10 \pm 1,08	3,75 \pm 1,05	3,63 \pm 1,02	NS
Stężenie triglicerydów [mmol/l]	1,44 \pm 0,81	1,45 \pm 0,84	1,80 \pm 1,35	NS

NS — nieznamienne statystycznie; 1 — przed terapią; 2 — po 3 miesiącach terapii; 3 — po 6 miesiącach terapii

Tabela 3. Wpływ terapii na stężenie triglicerydów osocza, cholesterolu frakcji LDL, gęstość głównej podfrakcji LDL oraz częstość fenotypu B LDL w grupie pacjentek leczonych Zocorem. Podano wartości średnie \pm SD**Table 3.** Effect of therapy on plasma triglycerides, LDL cholesterol, LDL density and the frequency of LDL phenotype B in patients treated with Zocor. Mean \pm SD

n = 10	Przed terapią	Po 3 miesiącach	Po 6 miesiącach	p (1 vs 3)
Gęstość LDL [g/ml]	1,0381 \pm 0,0002	1,0390 \pm 0,0003	1,0398 \pm 0,0003	NS
Fenotyp B LDL częstość (%)	60	30	60	
Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mmol/l]	4,3 \pm 1,1	2,38 \pm 0,35	2,85 \pm 0,53	p < 0,001
Stężenie triglicerydów [mmol/l]	2,01 \pm 1,32	1,81 \pm 1,5	2,13 \pm 1,35	NS

NS - nieznamienne statystycznie; 1 — przed terapią; 2 — po 3 miesiącach terapii; 3 — po 6 miesiącach terapii

**Ryc. 2.** Zmiany stężenia MDA w osoczu pacjentek po stosowaniu HTZ i po terapii Zocorem.**Fig. 2.** Changes in plasma level of MDA after HRT and Zocor therapy in women.**Ryc. 3.** Zmiany podatności LDL na oksydację u pacjentek po stosowaniu HTZ i po terapii Zocorem.**Fig. 3.** Changes in LDL oxidative susceptibility after HRT and Zocor therapy in women.

terapią jak i po 3 i 6 miesiącach jej trwania, okazały się nieporównywalnie różne. W większości przypadków nie obserwowano również wyraźnej heterogenności w porównaniu z wzorcowymi fenotypami (ryc. 1), co nasuwa przypuszczenie, że u kobiet fenotyp LDL nie jest w pełni wykształcony. Powyższe wyniki potwierdzają dane z piśmiennictwa, które wskazują, że fenotyp B LDL może być kontrolowany przez pojedynczy gen. Jest to typ dziedziczenia z dominacją, który w pełni ujawnia się u dorosłych mężczyzn, zaś u kobiet dopiero po wystąpieniu menopauzy. U młodych mężczyzn i u kobiet przed menopauzą opisano niski stopień ekspresji genetycznie zdeterminowanego fenotypu B [12, 13]. Prawdopodobnie mała heterogenność obrazów podklas LDL wynika z wczesnej menopauzy badanych przez autorów pacjentek.

Dane z piśmiennictwa wskazują, że w okresie menopauzy średnica cząstek LDL ulega zmniejsze-

niu [14]. Sugeruje się, że triglicerydy warunkują strukturę i skład LDL, ponieważ stężenie triglicerydów osocza i VLDL odwrotnie koreluje z gęstością i szybkością flotacji cząstek LDL [15]. Richards i wsp. wykazali u osób zdrowych i pacjentów z IHD, że obraz lipoprotein niskiej gęstości (oraz IDL i HDL), włączając stężenie lipoprotein i wielkość ich cząstek, był zdeterminowany stężeniem triglicerydów osocza, nawet gdy stężenie ostatnich zawierało się w zakresie stężeń normalnych [16].

Niniejsze badanie wykazało, że zmiany gęstości frakcji LDL w HTZ prawdopodobnie nie wynikają z wpływu cholesterolu osocza (nie obserwowano korelacji między tymi parametrami), jak również nie wynikają one ze zmian stężenia triglicerydów. Można zatem zaproponować hipotezę, że wzrost gęstości LDL jest efektem wpływu estrogenów przyjmowanych przez pacjentki.

Opisano wzrost gęstości LDL obserwowany w profilu podklas LDL po HTZ [17]. Campos i wsp. wykazali, że estrogeny wzmagają w zróżnicowany sposób katabolizm frakcji LDL. Pod wpływem estrogenów szybkość katabolizmu dużych, lekkich cząstek znacznie przewyższa katabolizm małych, gęstych LDL [18]. Powyższe stwierdzenie może wyjaśnić pozornie niekorzystny wpływ estrogenów na wzrost gęstości cząstek LDL. Nie jest on bowiem wynikiem transformacji dużych, lekkich w małe, gęste cząstki, lecz efektem ich szybszego katabolizmu. Wykazano również, że estrogeny wzmagają usuwanie LDL z krążenia, ponieważ powodują wzrost ilości i aktywności receptorów dla LDL w wątrobie [19, 20].

Zaobserwowany przez autorów korzystny wpływ HTZ oraz terapii statyną na poziom nadtlenków lipidowych osocza, a zwłaszcza zmniejsz-

szoną podatność oksydacyjną LDL, potwierdzają dane z piśmiennictwa. Hormonalna terapia zastępcza obniżała poziom przeciwciał przeciw oksydowanemu LDL w osoczu kobiet z chorobą wieńcową [21]. Estradiol obniżał stężenie hydroksynadtlenków mierzone w osoczu [22]. Arteaga potwierdził antyoksydacyjny wpływ estradiolu na lipoproteiny modyfikowane *in vitro*, przy braku wpływu progesteronu i testosteronu [23]. Terapia statynami może również zapobiegać antyoksydacyjnym modyfikacjom lipoprotein. Symwastatyna obniżała zawartość kwasu arachidonowego, jak również podatność LDL na oksydację [24].

Powyższe dane potwierdzają efektywność terapii symwastatyną i podanym przezskórnie 17 β -estradiolem w hamowaniu oksydatywnej modyfikacji lipoprotein.

Streszczenie

Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na fenotyp LDL

Wstęp: *Hormonalna terapia zastępcza zmniejsza częstość choroby niedokrwiennej serca u kobiet w okresie menopauzalnym. Uznane mechanizmy ochronnego działania estrogenów dotyczą poprawy funkcji śródbłonna z udziałem czynników innych niż cholesterol frakcji LDL.*

Cel pracy: *Zbadanie wpływu hormonalnej terapii zastępczej, jak również terapii statyną na poziom nadtlenków lipidowych osocza, podatność na oksydację i fenotyp lipoprotein o niskiej gęstości u kobiet w okresie menopauzy.*

Materiał i metody: *Badaniami objęto 34 niemiesiączkujące pacjentki; 24 z nich otrzymywały przezskórnie 17 β -estradiol (HTZ) (Estraderm MX 50, 50 mg/3 dni), a 10 pacjentek przyjmowało inhibitor reduktazy HMG-CoA symwastatynę (Zocor, 20 mg/d.). W osoczu krwi badano stężenie trwałych produktów oksydacji lipidów malonylodialdehyd (MDA), obraz podklas (fenotyp) LDL oraz podatność LDL na oksydację *ex vivo* (pole pod kinetyczną krzywą oksydacji LDL *in vitro* pod wpływem jonów Cu⁺⁺-SUMMDA). Wpływ terapii oceniono na podstawie jednoczynnikowej analizy wariancji.*

Wyniki: *Obydwa rodzaje terapii po 6 miesiącach znamienne zmniejszyły podatność LDL na oksydację bez zasadniczej zmiany ich fenotypu. Terapia Zocorem i HTZ nie zmieniła stężenia triglicerydów osocza. Obserwowano przejściowy znaczny spadek częstości aterogennego fenotypu B LDL po 3 miesiącach trwania obydwu terapii, który nie wynikał ze zmiany stężenia triglicerydów osocza — znanej determinanty pojawienia się fenotypu B LDL. Terapia Zocorem znamienne obniżyła stężenie nadtlenków lipidowych osocza. Podobną tendencję bez znamienności statystycznej stwierdzono w przypadku stosowania hormonalnej terapii zastępczej.*

Wnioski: *Obydwa rodzaje terapii prowadziły do znamiennego obniżenia podatności LDL na oksydację *ex vivo* z okresową korzystną zmianą fenotypu B LDL na mniej aterogenny fenotyp A. Wynikiem działania statyny było znaczne obniżenie poziomu nadtlenków osocza i stężenia cholesterolu frakcji LDL. Podobną tendencję zaobserwowano w trakcie 6-miesięcznego stosowania hormonalnej terapii zastępczej. (Folia Cardiol. 2001; 8 (supl. D): D9–D15)*

hormonalna terapia zastępcza, symwastatyna, fenotyp LDL, nadtlenki lipidowe, oksydacja LDL

Piśmiennictwo

1. Nathan L., Chaudhuri G. Estrogens and atherosclerosis. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1997; 37: 477–515.
2. Austin M.A., King M.C., Vranizan K.M. i wsp. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circul.* 1990; 82: 495–506.
3. Berliner J., Leitinger N., Watson A. i wsp. Oxidized lipids in atherogenesis. Formation, destruction and action. *Thromb. Haemostas.* 1997; 78:195–199.
4. Austin M.A., Breslow I.L., Hennekens C.H. i wsp. Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 1917–1921.
5. Reaven G., Chen I., Jeppesen J. i wsp. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense, low density lipoprotein particles. *J. Clin. Invest.* 1993; 2: 141–146.
6. Jansen H., Ghanem H., Kuypers J. i wsp. Autoantibodies against malondialdehyde-modified LDL are elevated in subjects with an LDL subclass pattern B. *Atherosclerosis* 1995; 115: 255–262.
7. Rengström J., Nilsson J., Tornvall P. i wsp. Susceptibility to low-density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man. *Lancet* 1992; 339: 1183–1186.
8. Wallin B., Rosengren B., Shertzer H.G. i wsp. Lipoprotein oxidation and measurement of thiobarbituric acid reacting substances formation in a single microtiter plate: its use for the evaluation of antioxidants. *Anal. Biochem.* 1993; 208: 10–15.
9. Havel R.J., Eder H.A., Bragdon J.H. The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J. Clin. Invest.* 1955; 34.
10. Swinkels D.W., Hendriks I.C.M., Demacker P.N.M. i wsp. Differences in metabolism of three low density lipoprotein subfractions in Hep G2 cells. *Bioch. Biophys. Acta* 1990; 1047: 212–222.
11. Austin M.A. Inheritance of low-density lipoprotein subclass patterns: results of complex segregation analysis. *Am. J. Hum. Genet.* 1988; 43: 838–846.
12. McNamara J.R., Campos H., Ordovas J.M. i wsp. Effect of gender, age, and lipid status on low density lipoprotein subfraction distribution. Results from the Framingham offspring study. *Arterioscl.* 1987; 7: 483–490.
13. Campos H., McNamara J., Wilson P.W.F. i wsp. Differences in low density subfractions and apolipoproteins in premenopausal and postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 67: 30.
14. Nelson C.A., Morris M.D. Human low density lipoprotein structure: correlation with serum lipoprotein concentration. *Lipids* 1983; 18: 553–557.
15. Richards E.G. Influence of plasma triglycerides on lipoproteins in normal subjects and in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1989; 63: 1214–1220.
16. Van der Mooren M.J., de Graaf J., Demacker P.N. i wsp. Changes in the low-density lipoprotein profile during 17 β -estradiol therapy in postmenopausal women. *Metabolism* 1994; 43: 799–802.
17. Campos H., Brian W., Walsh, Judge H. i wsp. Effect of Estrogen on Very Low Density Lipoprotein Subclass Metabolism in Postmenopausal Women. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 3955–3963.
18. Windler E.E., Kovanen P.T., Chao Y.S. i wsp. The estradiol-stimulated lipoprotein receptor of rat liver. A binding site that membrane mediates the uptake of rat lipoproteins containing apoproteins B and E. *J. Biol. Chem.* 1980; 255: 10464–10471.
19. Ma P.T.S., Yamamoto P., Goldstein J.L. i wsp. Increased mRNA for low density lipoprotein receptor in livers of rabbits treated with 17 alpha ethinyl estradiol. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1986; 83: 792–796.
20. Hoogerbrugge N., Zillikens M.C., Jansen H. i wsp. Estrogen replacement decreases the level of antibodies against oxidized low-density lipoprotein in postmenopausal women with coronary heart disease. *Metabolism* 1998; 47: 675–680.
21. Mc Manus J., Mc Eneny J., Thompson W. i wsp. The effect of hormone replacement therapy on the oxidation of low density lipoprotein in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 1997; 135: 73–81.
22. Arteaga E., Rojas A., Villaseca P. i wsp. In vitro effect of estradiol, progesterone, testosterone, and of combined estradiol/progestins on low density lipoprotein (LDL) oxidation in postmenopausal women. *Menopause* 1998; 5: 16–23.
23. Brédie S.J., de Bruin T.W. i wsp. Comparison of gemfibrozil versus simvastatin in familial combined hyperlipidemia and effects on apolipoprotein-B-containing lipoproteins, low-density lipoprotein subfraction profile and low-density lipoprotein oxidizability. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75: 348–353.