

Wpływ terapii atorwastatyną na strukturę błony erytrocytarnej i stężenie białka C-reaktywnego u kobiet z zespołem metabolicznym w okresie menopauzy

The effect of atorvastatin on the erythrocyte plasma membrane and C-reactive protein in menopausal women with metabolic syndrome

Ida Franiak-Pietryga^{1,2}, Magdalena Balcerak³, Joanna Sikora⁴, Piotr Duchnowicz², Maria Koter-Michalak², Tomasz Stetkiewicz⁵, Marlena Broncel³

¹Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, kierownik Zakładu: prof. dr hab. farm. Marek Mirowski

²Katedra Biofizyki Skażeń Środowiska, Uniwersytet Łódzki, kierownik Katedry: prof. dr hab. Wirgiliusz Duda

³Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, kierownik Kliniki: dr hab. med. Marlena Broncel

⁴Zakład Chemii Farmaceutycznej i Analizy Leków, Uniwersytet Łódzki, kierownik: prof. dr hab. farm. Elżbieta Mikiciuk-Olasik

⁵Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, kierownik: prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński

Przegląd Menopauzalny 2009; 4: 233-238

Streszczenie

Cel pracy: Ocena wpływu atorwastatyny na lipidy osocza, białko C-reaktywne (hsCRP) oraz na strukturę błony erytrocytów (cholesterol błonowy i aktywność ATP-azy- Na^+/K^+) u kobiet w okresie menopauzalnym ze stwierdzonym zespołem metabolicznym.

Materiał i metody: Badaniami objęto 20 kobiet w okresie menopauzalnym (średnia wieku wynosiła $55 \pm 3,69$ roku), które spełniały następujące kryteria zespołu metabolicznego (ZM): obwód talii ≥ 80 cm, zwiększone stężenie triglicerydów (TG) > 150 mg/dl (1,7 mmol/l), zmniejszone stężenie frakcji HDL cholesterolu < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) oraz podwyższone ciśnienie tętnicze skurczowe (*systolic blood pressure* – SBP) ≥ 130 mm Hg lub rozkurczowe (*diastolic blood pressure* – DBP) ≥ 85 mm Hg i zastosowano leczenie atorwastatyną w dawce 10 mg/dobę. Grupę kontrolną stanowiło 18 zdrowych kobiet w wieku $55 \pm 6,48$ roku. Przed terapią, po 4 i po 12 tyg. leczenia oznaczono pełny lipidogram osocza, stężenie hsCRP (metodą immunoenzymatyczną), cholesterolu błonowego (metodą Ilcy) oraz aktywność ATPazy- Na^+/K^+ w erytrocytach (metodą wg Bartosza i wsp.).

Wyniki: W grupie kobiet z ZM w okresie menopauzy w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono istotnie zwiększone stężenie hsCRP w osoczu i cholesterolu w błonach erytrocytarnych. Już po 4 tyg. terapii atorwastatyną wykazano istotne obniżenie stężeń: cholesterolu całkowitego (*total cholesterol* – TC), frakcji LDL cholesterolu, TG, hsCRP oraz cholesterolu błonowy (o 47%) w porównaniu z wartościami przed leczeniem. Ponadto, aktywność ATP-azy- Na^+/K^+ znacząco wzrosła po 12 tyg. terapii (o 29%). Średnie wartości TC, cholesterolu frakcji LDL i cholesterolu błonowego po 12 tyg. terapii osiągnęły wartości kontrolne.

Wnioski: Trzymiesięczna terapia atorwastatyną okazała się wystarczająca do skompensowania zaburzeń w strukturze błon erytrocytów u kobiet w okresie menopauzy ze stwierdzonym ZM.

Słowa kluczowe: atorwastatyna, CRP, menopauza, błona erytrocytarna, zespół metaboliczny

Summary

The aim of the study was to estimate the effect of atorvastatin (10 mg/d) on serum lipids, C-reactive protein and erythrocyte structure membrane (membrane cholesterol, the activity of Na^+/K^+ -ATPase) in menopausal women with metabolic syndrome (MS).

Material and methods: The study comprised 20 menopausal women (mean age $55 \pm 3,69$). Waist circumference ≥ 80 cm, triglycerides (TG) level >150 mg/dl (1,7 mmol/l), cholesterol HDL level < 50 mg/dl (1,3 mmol/l), systolic blood pressure (SBP) ≥ 130 mm Hg and/or diastolic blood pressure (DBP) ≥ 85 mm Hg were inclusion criteria for patients with MS. Control group consisted of 18 healthy women (mean age $55 \pm 6,48$). Before and after 4 and 12 weeks of treatment the following parameters were determined: serum lipids (total cholesterol – TC, cholesterol LDL, cholesterol HDL, TG – by means enzymatic method), hsCRP (immunoenzymatic method), membrane cholesterol in erythrocytes (method of Ilcy) and Na^+/K^+ -ATPase activity (method of Bartosz et al.).

Adres do korespondencji:

dr n. biol. **Ida Franiak-Pietryga**, Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, e-mail: ida.fp@interia.pl

Results: It was noticed significantly higher concentrations of hsCRP and membrane cholesterol in erythrocytes of menopausal women with MS. Atorvastatin caused a significant decrease, after 4 weeks therapy, in serum TC, cholesterol LDL, TG, hsCRP and membrane cholesterol (by 47%) in comparison with the initial values before active therapy. The activity of Na⁺/K⁺-ATPase has significantly changed after 12 weeks of therapy (increase by 29%). The mean values of TC, cholesterol LDL-C and membrane cholesterol after 12 weeks of therapy were similar to the control group.

Conclusions: Three-months treatment of atorvastatin was enough efficient to compensate disorders in erythrocyte membrane structure of menopausal women with MS.

Key words: atorvastatin, hsCRP, menopause, erythrocyte membrane, metabolic syndrome

Wstęp

Na przestrzeni minionych 20 lat zaobserwowano wzrost częstości występowania zespołu metabolicznego (ZM), który osiąga obecnie proporcje globalnej epidemii [1]. W konsekwencji zwiększyła się znacznie liczba badań naukowych prowadzonych w tej jednostce chorobowej, mająca na celu rozszerzenie panelu diagnostycznego i terapeutycznego. Częstość występowania ZM u kobiet wzrasta wyraźnie po 45. roku życia, co wiąże się z okresem menopauzy [2–4]. Wraz ze zmniejszeniem stężenia estrogenów w organizmie obserwuje się zmiany w dystrybucji tłuszczu: zwiększa się magazynowanie tłuszczu w okolicy pośladkowo-udowej (*gynoid*) i brzusznej (*android*) [5]. Otyłość brzuszna jest stanem indukującym reakcje zapalne (zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego – CRP oraz cytokin prozapalnych), insulinooporność. W konsekwencji dochodzi do rozwoju dyslipidemii: małego stężenia cholesterolu frakcji HDL, podwyższonego stężenia triglicerydów (TG), nietolerancji glukozy, nadciśnienia tętniczego oraz złożonych zaburzeń hemoreologicznych [6]. Dobrze udokumentowany jest wpływ poszczególnych składowych ZM, zwłaszcza hiperfibrynogenemii, hiperlipoproteinemii na zwiększoną agregację krwinek czerwonych [7, 8]. Patologiczny wzrost lepkości prowadzi do uszkodzenia błony plazmatycznej erythrocytu, powodując zmniejszenie jej płynności, utratę zdolności komórki do odkształceń. Wykazano, że płynność błony w największym stopniu zależy od zawartości cholesterolu błonowego, fosfolipidów i stopnia nasycenia kwasów tłuszczowych [9]. Zmiany w stężeniu cholesterolu błonowego mogą wpływać na aktywność enzymów błonowych, w tym ATP-azy-Na⁺/K⁺. Obniżona aktywność tego enzymu zaburza transport jonów sodu, potasu i prowadzi do utraty kontroli nad objętością komórki (ryc. 1.) [10].

Początkowo w leczeniu zaburzeń lipidowych w ZM podkreślano rolę fibratów, jako grupy leków najpełniej ingerującej w tego typu zaburzenia, dodatkowo wykazującej aktywność antyoksydacyjną oraz korzystnie wpływającej na metabolizm glukozy, czynniki prozakrzepowe i prozapalne.

Analizy *post hoc* dużych badań klinicznych z zastosowaniem statyn wykazały, że u pacjentów z ZM leki te zmniejszają ryzyko sercowo-naczyniowe, pomimo że ich wpływ na stężenia TG i frakcji HDL cholesterolu wydaje

się niewystarczający. Udowodniono korzystny wpływ statyn na zmniejszenie insulinooporności, stężenia małych gęstych LDL, poprawę funkcji śródbłonna oraz ograniczenie reakcji zapalnej [11].

Cel pracy

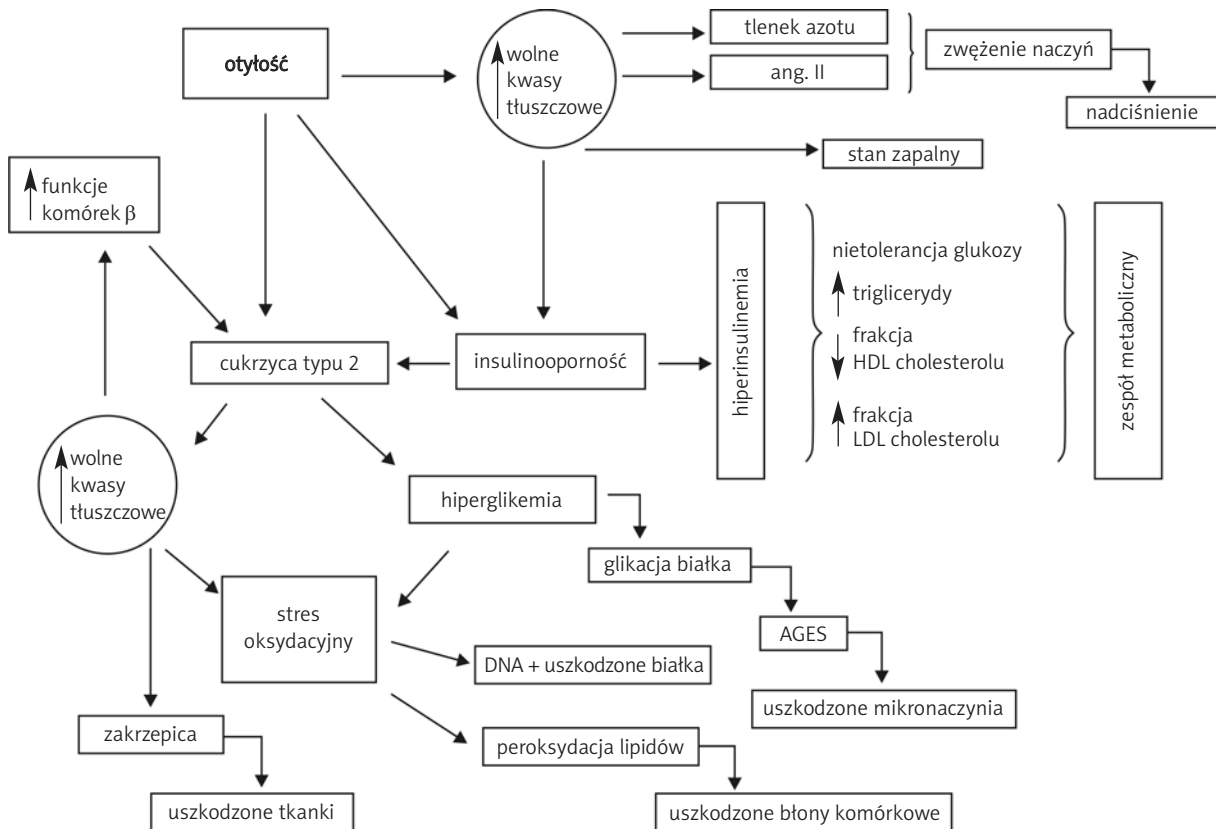
Celem badania była ocena wpływu atorwastatyny na lipidy osocza, hsCRP oraz na strukturę błony erythrocytów (cholesterol błonowy i aktywność ATP-azy-Na⁺/K⁺) u kobiet w okresie menopauzalnym z ZM.

Materiał i metody

Badaniami objęto 20 kobiet w okresie menopauzalnym (średnia wieku wynosiła 55 ±3,69 roku), które spełniały następujące kryteria ZM: obwód talii ≥ 80 cm, stężenie TG > 150 mg/dl, stężenie frakcji HDL cholesterolu < 50 mg/dl oraz łagodne nadciśnienie tętnicze < 150/100 mm Hg. Kryteriami wykluczającymi z badania były: cukrzyca, umiarkowane i ciężkie nadciśnienie tętnicze, ostre i przewlekłe choroby zapalne, niewydolność krążenia, niewydolność nerek i wątroby, stosowanie leków hipolipemicznych, terapii hormonalnej oraz znajdowanie się w okresie rozrodczym. Grupę kontrolną stanowiło 18 zdrowych kobiet w okresie menopauzy w wieku 55 ±6,48 roku.

Program badań obejmował 20 tyg. Przez pierwsze 8 tyg. pacjentkom z ZM zalecano systematyczny wysiłek fizyczny i dietę niskotłuszczową. Następnie, u pacjentek spełniających kryteria kwalifikacji, zastosowano leczenie hipolipemiczne – atorwastatynę doustnie w dawce 10 mg/dobę. Wizyty kontrolne zlecono przed terapią, 4 i 12 tyg. po upływie aktywnego leczenia. Podczas wizyt przeprowadzono badanie kliniczne, oznaczano następujące parametry: masę ciała, obwód pasa, wskaźnik masy ciała (*body mass index* –BMI), lipidogram osocza, glukozę na czczo, hsCRP oraz w błonach erythrocytarnych stężenie cholesterolu i aktywność ATP-azy-Na⁺/K⁺.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr RNN/58/06/KB z 21.02.2006 r.



Ryc. 1. Zespół metaboliczny

Lipidogram osocza

Stężenia TC, frakcji LDL i HDL cholesterolu oraz TG oznaczano metodą enzymatyczną za pomocą zestawów firmy bioMerieux. Wyniki oznaczeń wyrażono w mg/dl.

Preparatyka erytrocytów

Krew żylną pobierano do próbek, używając ACD jako antykoagulantu (o składzie 23 mM kwasu cytrynowego, 45,1 mM cytrynianu sodu, 45 mM glukozy). Następnie krew wirowano przez 10 min w temp. 4°C (3000 obr./min) w celu usunięcia osocza i warstwy leukocytów. Uzyskane w ten sposób erytrocyty przemywano trzykrotnie 0,9-procentowym roztworem NaCl. Zawieszano je w buforze i doprowadzano do końcowego hematokrytu 50%.

Preparatyka błon erytrocytarnych

Błony plazmatyczne erytrocytów otrzymywano w wyniku hemolizy hipotonicznej wg metody Dodge'a i wsp. [12]. Hemoliza komórek odbywała się w 20-milimolowym buforze fosforanowym EDTA (sól dwusodowa kwasu etylenodiaminoczworoctowego) i PMSF (fluorek fenylometylosulfonylu) w stosunku mo-

lowym 1 : 5, pH = 7,4. Błony przemywano 10-milimolowym buforem fosforanowym, a następnie 5-milimolowym buforem fosforanowym. Preparatykę przeprowadzono w temperaturze +40°C.

Oznaczanie cholesterolu w błonach erytrocytarnych

Ekstrakcję lipidów z błon erytrocytarnych przeprowadzono z użyciem rozpuszczalników o małej toksyczności wg metody Rodrigeza i Martineza [13]. Cholesterol błonowy oznaczano z użyciem odczynnika Liebermana-Burcharda metodą Ilcy [14].

Oznaczanie aktywności ATP-azy-Na⁺/K⁺ i CRP

Aktywność ATP-azy-Na⁺/K⁺ badano metodą opartą na pomiarze poziomu uwolnionego ortofosforanu wg Bartosza i wsp. [15], natomiast hsCRP oznaczono metodą immunoenzymatyczną o wysokiej czułości (ELISA) za pomocą testów firmy DRG.

Metody statystyczne

Do analizy statystycznej w przypadku, gdy rozkład badanych cech był zgodny z rozkładem normalnym, za-

stosowano test t-Studenta. W pozostałych przypadkach testy: dla par powiązanych – test Wilcoxon.

Wyniki

Charakterystykę pacjentek z ZM oraz grupy kontrolnej przedstawiono w tabelach I i II. W grupie kobiet z ZM w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowano istotnie większe średnie wartości: masy ciała, obwodu pasa, BMI, stężenia TC, frakcji LDL cholesterolu, TG, hsCRP, glukozy na czczo oraz cholesterolu w błonach erytrocytów. Aktywność ATPazy-Na⁺/K⁺ była istotnie niższa w grupie chorych niż w grupie kontrolnej. Średnie stężenie frakcji HDL cholesterolu u pacjentek ze stwierdzonym ZM było istotnie mniejsze niż w grupie kontrolnej.

Po 12 tyg. terapii w grupie chorych leczonych atorwastatiną zanotowano istotne zmniejszenie stężenia: TC, frakcji LDL cholesterolu i TG. Masa ciała, obwód pasa oraz BMI zmniejszyły się o kilka procent, średnie wartości tych parametrów były jednak nadal istotnie większe niż w grupie kontrolnej. Średnie stężenie glukozy na czczo nie ulegało istotnym zmianom (tab. I). W błonach erytrocytarnych obserwowano istotnie mniejsze stężenie cholesterolu błonowego. Już po 4 tyg. terapii stężenie zmniejszyło się o 47%, na tym poziomie utrzymywała się jego wartość przez kolejne 8 tyg. terapii, osiągając podobne wartości jak w grupie kontrolnej. Aktywność ATP-azy-Na⁺/K⁺ już po 4 tyg. leczenia atorwastatiną osiągnęła wartość wyższą niż w grupie kontrolnej i taki kierunek zmian utrzymywał się do końca obserwacji. Po 12 tyg. terapii aktywność w badanej grupie była wyższa o 29% w porównaniu z grupą kontrolną (tab. II). Zaobserwowano również istotne obniżenie stężenia hsCRP po 12 tyg. leczenia, jednakże po leczeniu

wartość tego parametru była wciąż wyższa niż w grupie kontrolnej (tab. I).

W trakcie terapii kontrolowano próby wątrobowe (ALAT, ASAT), bilirubinę, kinazę keratynową (CPK) oraz kreatyninę. Nie odnotowano żadnych istotnych zmian tych parametrów. Lek był dobrze tolerowany przez pacjentki. Żadna z chorych nie przerwała leczenia.

Omówienie wyników

Choroby układu sercowo-naczyniowego (*cardiovascular disease* – CVD) są najczęstszą przyczyną śmiertelności u kobiet. Zawężając kryteria selekcji – u kobiet ok. 65. roku życia w krajach uprzemysłowionych CVD są częstszą przyczyną zgonów niż szeroko pojęte choroby nowotworowe [16]. Największy wzrost zachorowalności na CVD notuje się w grupie kobiet, które ukończyły 50. rok życia i u których zbiegają się w czasie początek menopauzy, niesprzyjające zmiany metaboliczne pojawiające się podczas przejściowych okresów okołomenopauzalnych i później pomenopauzalnych [17, 18]. W szczególności zmiany zachodzące w metabolizmie lipidów, które to przypisywane są deficytowi estrogenów, uważa się za istotny czynnik ryzyka wzrostu zachorowalności na CVD u kobiet w okresie menopauzy [19].

Kobiety przed menopauzą mają zwykle mniejsze stężenie frakcji LDL, a większe frakcji HDL cholesterolu niż mężczyźni w ich wieku, a to oznacza, że ryzyko wystąpienia CVD jest również niższe w przypadku kobiet. Niestety, podczas przechodzenia z okresu przedmenopauzalnego do pomenopauzalnego stężenia frakcji LDL cholesterolu, TG [20] i lipoproteiny (a), niezależnego czynnika ryzyka CVD, się zwiększają [21]. Współistnienie w tym okresie otyłości brzusznej bez wątplenia nasila zaburzenia lipido-

Tab. I. Średnie wartości badanych parametrów przed leczeniem atorwastatiną (10 mg/dobę) kobiet w okresie menopauzy z zespołem metabolicznym oraz po 4 i 12 tyg. terapii w porównaniu z grupą kontrolną

Parametr	Przed leczeniem (n = 20)	Po 4 tyg. leczenia (n = 20)	Po 12 tyg. leczenia (n = 20)	Grupa kontrolna (n = 18)
masa ciała (kg)	81,69 ±3,39 ^{aaa}	81,46 ±4,35 ^{aa}	80,92 ±4,35 ^{aa}	70,10 ±5,3
obwód pasa (cm)	94,08 ±1,13 ^{aaa}	93,54 ±1,72 ^{aaa}	93,15 ±1,57 ^{aaa}	75,30 ±8,75
BMI (kg/m ²)	30,92 ±3,79 ^{aaa}	30,82 ±3,65 ^{aaa}	30,62 ±3,68 ^{aaa}	24,18 ±1,5
TC (mg/dl)	280,31 ±41,55 ^{aaa}	192,23 ±36,13 ^{bbb}	180,08 ±19,24 ^{bbb}	195,40 ±20,10
frakcja LDL cholesterolu (mg/dl)	185,46 ±49,84	109,08 ±42,09 ^{bbb}	97,95 ±17,36 ^{bbb}	100,87 ±10,5
frakcja HDL cholesterolu (mg/dl)	43,0 ±12,7 ^{aaa}	45,0 ±12,31 ^{aaa}	46,3 ±14,81 ^{aa}	55,80 ±7,31
TG (mg/dl)	244,69 ±75,12 ^{aaa, bbb}	181,85 ±60,12 ^{aaa, bbb}	157,25 ±49,52 ^{bbb}	100,05 ±27,3
glukoza na czczo (mg/dl)	91,23 ±8,86 ^{aaa}	91,46 ±8,26 ^{aaa}	94,25 ±10,06 ^{aaa}	77,80 ±8,12
hsCRP	3,51 ±1,88 ^{aaa}	2,94 ±1,23 ^{aaa, b}	2,47 ±0,99 ^{a, b}	1,38 ±0,52

^ap < 0,05, ^{aa}p < 0,01, ^{aaa}p < 0,001 – w porównaniu z wartościami w grupie kontrolnej

^bp < 0,05, ^{bb}p < 0,01, ^{bbb}p < 0,001 – w porównaniu z wartościami wyjściowymi

Tab. II. Średnie wartości cholesterolu i ATP-azy-Na⁺/K⁺ oznaczanych w błonach erytrocytarnych u kobiet w okresie menopauzy z ZM leczonych atorwastatyną (10 mg/dobę) i w grupie kontrolnej

Parametr	Przed leczeniem (n = 20)	Po 4 tyg. leczenia (n = 20)	Po 12 tyg. leczenia (n = 20)	Grupa kontrolna (n = 18)
cholesterol błonowy (mmol/lpc)	4,13 ±0,43 ^{aaa}	2,17 ±0,68 ^{bbb}	2,14 ±0,46 ^{bbb}	2,10 ±0,18
ATP-aza-Na ⁺ /K ⁺ (nmol ortofosforanu/ /mg białka)	98,01 ±9,96 ^a	123,51 ±23,31 ^{aa, bbb}	141,38 ±17,57 ^{aa, bbb}	109,8 ±20,0

^ap < 0,05; ^{aa}p < 0,01; ^{aaa}p < 0,001 – w porównaniu z wartościami w grupie kontrolnej

^bp < 0,05; ^{bb}p < 0,01; ^{bbb}p < 0,001 – w porównaniu z wartościami wyjściowymi

we, czego dowodem są wyniki przeprowadzonego przez autorów niniejszej pracy badania. Stężenie lipidów w osoczu (TC, frakcji LDL cholesterolu, TG) było istotnie statystycznie większe, natomiast stężenie frakcji HDL cholesterolu było mniejsze w odniesieniu do grupy kontrolnej.

Liczne badania dowodzą, że stan hiperlipidemii powoduje nie tylko zaburzenia dotyczące lipoprotein osocza, ale także upośledza czynność różnorodnych komórek [22, 23]. W środowisku bogatym w cholesterol w warunkach *in vitro* obserwowano zmniejszenie płynności błon erytrocytów, głównie na skutek zwiększenia stężenia cholesterolu błonowego oraz zmian w zawartości i rozmieszczeniu fosfolipidów [23]. W przeprowadzonym przez autorów niniejszej pracy badaniu w błonach erytrocytarnych pacjentek z ZM w okresie menopauzy, bez klinicznych objawów miażdżycy stwierdzono, w odniesieniu do wyników uzyskanych w grupie kontrolnej, istotne zwiększenie stężenia cholesterolu błonowego oraz zmniejszoną aktywność ATP-azy-Na⁺/K⁺.

Anichkov i wsp. zaobserwowali w grupie kobiet z ZM (średnia wieku 45 ±6 lat) zmiany w strukturze błony erytrocytarnej. Za pomocą rezonansu paramagnetycznego oznaczono parametr uporządkowania *s*, którego wartość wskazywała na zmniejszoną płynność błony w porównaniu z grupą kontrolną [24].

Lijnen i wsp. badali zależności pomiędzy transportem błonowym w krwinkach czerwonych, budową błony plazmatycznej a stężeniem lipidów w osoczu, białek osoczowych i mikroalbuminurią u chorych na cukrzycę insulinozależną. Wykazano większą zawartość cholesterolu błonowego, niższą zawartość fosfolipidów oraz zahamowanie aktywności ATP-azy-Na⁺/K⁺ [25]. Wyniki te zostały potwierdzone w warunkach *in vitro*. Erytrocyty ludzkie uzyskane od zdrowych osobników były inkubowane w zawieszynie wzbogaconej w cholesterol i lecytynę. Po 16 godz. inkubacji zawartość cholesterolu w błonach erytrocytarnych wzrosła o 47%. Zaobserwowano również zahamowanie aktywności ATP-azy-Na⁺/K⁺ [26].

Prawdopodobne jest, że statyny, poprzez korzystny wpływ na profil lipidowy osocza oraz szeroko pojęte działanie plejotropowe, w tym antyoksydacyjne, mogą zmieniać strukturę błon plazmatycznych erytrocytów,

która została zaburzona w warunkach dyslipidemii [23, 27]. W badaniach własnych już po 4 tyg. stosowania atorwastatyny w dawce 10 mg zaobserwowano istotne zmniejszenie zawartości cholesterolu błonowego oraz znaczący wzrost aktywności ATP-azy-Na⁺/K⁺. Podobne zmiany aktywności tego enzymu obserwowano po leczeniu simwastatyną i prawastatyną [28]. Niewiele jest prac dotyczących wpływu atorwastatyny na strukturę błon erytrocytów i parametry reologiczne krwi. We wcześniejszych badaniach własnych u chorych na hipercholesterolemię typu II zaobserwowano istotny spadek stężenia cholesterolu błonowego już po 4 tyg. terapii atorwastatyną. Poprawiła się również płynność błony erytrocytu mierzona techniką rezonansu paramagnetycznego [27]. Uważa się, że jednymi z głównych determinantów aktywności ATP-azy-Na⁺/K⁺ w warunkach hiperlipidemii jest zawartość cholesterolu błonowego oraz poziom produktów peroksydacji lipidów [29]. Jak wynika z badań własnych, 4-tygodniowa terapia atorwastatyną okazała się wystarczająca do pełnej kompensacji zaburzeń w błonach erytrocytów.

Obecnie uważa się, że wszystkie statyny, bez względu na właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, zmniejszają stężenie CRP średnio o 15–25% [30]. Singh i wsp. zaobserwowali w grupie chorych na ZM, że dopiero dawka atorwastatyny 80 mg po 12 tyg. leczenia znacząco redukuje poziom CRP (o 40%), natomiast dawka 10 mg jedynie o 17% [31]. Z kolei Ikewaki i wsp. u chorych na hipercholesterolemię po 4 tyg. leczenia atorwastatyną w dawce 10 mg wykazali spadek stężenia CRP o 15% [32]. W naszych badaniach po 12 tyg. terapii atorwastatyną w dawce 10 mg poziom hsCRP obniżył się o 30%.

Wnioski

1. Po 4 tyg. terapii atorwastatyną stwierdzono istotne zmniejszenie stężenia TC, cholesterolu frakcji LDL, TG, cholesterolu błonowego w erytrocytach kobiet w okresie menopauzalnym z zespołem metabolicznym w odniesieniu do wartości przed leczeniem.

2. Średnia wartość hsCRP uległa istotnemu obniżeniu po 12 tyg. terapii w stosunku do wartości przed leczeniem.
3. Średnie wartości masy ciała, obwodu pasa, BMI, TG i hsCRP po 12 tyg. leczenia atorwastatyną były nadal istotnie wyższe niż wartości w grupie kontrolnej.
4. Stwierdzono istotny wzrost aktywności ATP-azy- $-Na^+/K^+$ po 12 tyg. terapii.
5. Dwunastotygodniowa terapia atorwastatyną okazała się wystarczająca do pełnej kompensacji zaburzeń w strukturze błon erytrocytów.

Piśmiennictwo

1. Grundy SM, Cleeman J, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 1-6.
2. Mesh VR, Boero LE, Siseles NO, et al. Metabolic syndrome throughout the menopausal transition: influence of age and menopausal status. *Climacteric* 2006; 9: 40-8.
3. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, et al. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality. Sixteen years of follow-up in US women. *Circulation* 2008; 117: 1658-67.
4. Kaaja RJ. Metabolic syndrome and the menopause. *Menopause International* 2008; 14: 21-25.
5. Sowers MF, Zheng H, Tomey K, et al. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 895-901.
6. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, et al. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation* 2005; 111: 1448-54.
7. Tokar S, Rogowski O, Melamed S, et al. Association of components of the metabolic syndrome with the appearance of aggregated red blood cells in the peripheral blood. An unfavorable hemorheological finding. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 197-202.
8. Contreras T, Vaya A, Palanca S, et al. Influence of plasmatic lipids on the hemorheological profile in healthy adults. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004; 30: 423-5.
9. Faloia E, Garrapa GG, Martarelli D, et al. Physicochemical and functional modifications induced by obesity on human erythrocyte membranes. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 432-67.
10. Pasterkamp G, Virmani R. The erythrocyte: a new player in atheromatous core formation. *Heart* 2002; 88: 115-6.
11. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *J Am Med Ass* 2001; 285: 2486-97.
12. Dodge JT, Mitchell C, Hanahan DJ. The preparation and chemical characteristics of haemoglobin – free ghost of human erythrocytes. *Arch Biochem Biophys* 1963; 100: 119-30.
13. Rodriguez-Vico F, Martinez-Cayuela M, Zafra MF, et al. A procedure for the simultaneous determination of lipid and protein in biomembranes and other biological samples. *Lipids* 1991; 26: 77-80.
14. Kłyszajko-Stefanowicz L. *Cytobiochemia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1995.
15. Bartosz G, Bartosz M, Sokal A, et al. Stimulation of erythrocyte membrane Mg^{2+} ATPase activity by dinitrophenol and other membrane disturbing agents. *Biochem Mol Biol Int* 1994; 34: 521-9.
16. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993; 98: 83-90.
17. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, et al. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 641-6.
18. Kannel WB, Wilson PW. Risk factors that attenuate the female coronary disease disadvantage. *Arch Intern Med* 1995; 155: 57-61.
19. Hall G, Collins A, Csemiczky G, et al. Lipoproteins and BMI: a comparison between women during transition to menopause and regularly menstruating healthy women. *Maturitas* 2002; 41: 177-85.
20. Luc G, Bard JM, Arveiler D, et al.; PRIME Study Group. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis* 2002; 163: 377-84.
21. Koter M, Franiak I, Broncel M, et al. Effect of simvastatin and pravastatin on peroxidation of erythrocyte plasma membrane lipids in patients with type 2 hypercholesterolemia. *Can J Physiol Pharmacol* 2003; 81: 1-8.
22. Koter M, Franiak I, Strychalska K, et al. Damage to the structure of erythrocyte plasma membranes in patients with type 2 hypercholesterolemia. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 205-15.
23. Kanakaraj P, Singh M. Influence of hypercholesterolemia on morphological and rheological characteristics of erythrocytes. *Atherosclerosis* 1989; 76: 209-18.
24. Anichkov DA, Maksina AG, Shostak NA. Relationships between erythrocyte membrane properties and components of metabolic syndrome in women. *Med Sci Monit* 2005; 11: CR203-10.
25. Lijnen P, Fenyvesi A. Transmembrane cationic fluxes in erythrocytes of diabetics and normal men. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1994; 16: 37-47.
26. Lijnen P, Petrov V. Cholesterol modulation of transmembrane cation transport systems in human erythrocytes. *Biochem Mol Med* 1995; 56: 52-62.
27. Koter M, Broncel M, Chojnowska-Jezierska J, et al. The effect of atorvastatin on erythrocyte membranes and serum lipids in patients with type 2 hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 501-6.
28. Rabini RA, Polenta M, Staffolani R, et al. Effect of hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors on the functional properties of erythrocyte membranes. *Exp Mol Pathol* 1993; 59: 51-7.
29. Lijnen P, Celis H, Fagard R. Influence of cholesterol lowering on plasma membrane lipids and cationic transport systems. *J Hypertens* 1994; 12: 59-64.
30. Jialal I, Stein D, Balis D, et al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001; 103: 1933-5.
31. Singh U, Devaraj S, Jialal I, et al. Comparison effect of atorvastatin (10 versus 80 mg) on biomarkers of inflammation and oxidative stress in subjects with metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102: 321-5.
32. Ikewaki K, Terao Y, Ozase H, et al. Effects of atorvastatin on nuclear magnetic resonance – defined lipoprotein subclasses and inflammatory markers in patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16: 51-6.