

Wielokierunkowe działanie mikronizowanego fenofibratu u otyłych kobiet z aterogenną dyslipidemią w okresie menopauzy

The pleiotropic effects of micronized fenofibrate in obese menopausal women with atherogenic dyslipidemia

Ida Franiak-Pietryga^{1,2}, Magdalena Balcerak³, Joanna Sikora⁴, Piotr Duchnowicz², Maria Koter-Michalak², 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 Zakładu: prof. dr hab. farm. Elżbieta Mikiciuk-Olasik

Przeгляд Menopauzalny 2009; 5: 273-277

Streszczenie

Cel pracy: Ocena wpływu terapii mikronizowanym fenofibratem na lipidy osocza, fibrynogen, kwas moczowy, glukozę, białko C-reaktywne (hs-CRP) oraz na strukturę błony erytrocytów (cholesterol błonowy i aktywność ATP-azy-Na⁺/K⁺) u kobiet w okresie menopauzalnym z otyłością brzusznią i dyslipidemią aterogenną.

Materiał i metody: Badaniami objęto 20 kobiet w okresie menopauzalnym (średnia wieku wynosiła 56 ±4,29 roku), u których zastosowano leczenie mikronizowanym fenofibratem w dawce 267 mg/dobę. Grupę porównawczą stanowiło 18 zdrowych kobiet w okresie menopauzy w wieku 55 ±3,88 roku. Przed leczeniem oraz po 4 i 12 tyg. terapii oznaczano pełny lipidogram osocza, fibrynogen (metodą Claussa), kwas moczowy, stężenie hs-CRP (metodą immunoenzymatyczną), cholesterolu błonowego (metodą Ilcy) oraz aktywność ATP-azy-Na⁺/K⁺ w erytrocytach (metodą wg Bartosza).

Wyniki: W grupie kobiet z zespołem metabolicznym (ZM) w okresie menopauzy w porównaniu z grupą porównawczą stwierdzono istotnie większe stężenie cholesterolu całkowitego (*total cholesterol* – TC), frakcji LDL cholesterolu (LDL-C), triglicerydów (TG), fibrynogenu, kwasu moczowego, hs-CRP w osoczu, cholesterolu w błonach erytrocytarnych. Już po 4 tyg. terapii fenofibratem wykazano istotne zmniejszenie stężenia: TC, LDL-C, TG, fibrynogenu, kwasu moczowego oraz cholesterolu błonowego w porównaniu z wartościami oznaczonymi przed leczeniem. Aktywność ATP-azy-Na⁺/K⁺ i hs-CRP nie uległy istotnym zmianom. Średnie wartości TC, fibrynogenu i kwasu moczowego po 12 tyg. terapii osiągnęły wartości kontrolne.

Wnioski: Dwunastotygodniowy okres terapii mikronizowanym fenofibratem okazał się niewystarczający do skompensowania zaburzeń w strukturze błon erytrocytów u kobiet w okresie menopauzy ze stwierdzonym ZM.

Słowa kluczowe: mikronizowany fenofibrat, hs-CRP, fibrynogen, kwas moczowy, menopauza, błona erytrocytarna, zespół metaboliczny

Summary

The aim of the study was to estimate the effect of micronised fenofibrate (267 mg/d) on serum lipids, fibrinogen, uric acid, glucose, C-reactive protein (hs-CRP) 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 56 ±4.29 years). Control group consisted of 18 healthy women (mean age 55 ±3.88 years). Before and after 4 and 12 weeks of treatment the following parameters were determined: serum lipids (total cholesterol – TC, cholesterol LDL – LDL-C, cholesterol HDL – HDL-C, TG – by enzymatic method), hs-CRP (immunoenzymatic method), fibrinogen (method of Clauss), uric acid, membrane cholesterol in erythrocytes (method of Ilcy) and Na⁺/K⁺-ATPase activity (method of Bartosz *et al.*).

Results: It was noticed significantly higher concentrations of TC, LDL-C, TG, fibrinogen, uric acid, hs-CRP and membrane cholesterol in erythrocytes of menopausal women with MS. Fenofibrate caused a significant decrease, after 4 weeks therapy, in serum TC, LDL-C, TG, fibrinogen, uric acid and membrane cholesterol in compari-

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

son to the initial values before active therapy. The activity of Na⁺/K⁺-ATPase and hs-CRP has not significantly changed after 12 weeks of therapy. The mean values of TC, fibrinogen and uric acid after 12 weeks of therapy were similar to the control group.

Conclusions: Twelve-week treatment of micronised fenofibrate was not enough efficient to compensate disorders in erythrocyte membrane structure of menopausal women with MS.

Key words: micronised fenofibrate, hs-CRP, fibrinogen, uric acid, menopause, erythrocyte membrane, metabolic syndrome

Wstęp

Fibraty są lekami hipolipemicznymi, których początki sięgają lat 60. ubiegłego stulecia. Mechanizm działania polega na aktywacji receptorów aktywowanych proliferatorami peroksyosomów (PPARs), głównie PPAR- α . Skutkiem aktywacji PPARs w hepatocytach jest nasilenie ekspresji genów dla syntezy enzymów β -oksydacji kwasów tłuszczowych, jak również zmniejszenie ekspresji genu kierującego syntezą apolipoproteiny (apo) CIII, w adipocytach zaś pobudzenie ekspresji genu odpowiedzialnego za wytwarzanie lipazy lipoproteinowej (LPL). Wszystko to powoduje zmniejszenie wytwarzania lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL) w wątrobie oraz normalizację ich kształtu i wielkości. Fibraty są również jedną z najbardziej efektywnych grup leków hipolipemizujących, zwiększających stężenie frakcji HDL cholesterolu (HDL-C) o 10–20%, co wiąże się głównie ze zwiększoną transkrypcją genów *apoAI* i *apoAII* [1, 2]. Coraz więcej badań sugeruje istnienie korzystnych pozalipidowych działań tej grupy leków. Badania *in vitro* dowiodły, że receptory PPAR- α modulują ekspresję genów dla syntezy białek, odgrywających kluczową rolę w reakcji zapalnej, tworzeniu się zakrzepu, regulacji apoptozy i gospodarki glukozy [3]. O ile istnieją doniesienia na temat błonowego działania statyn, ich silnych właściwości antyoksydacyjnych, a działanie przeciwzapalne w postaci zmniejszenia stężenia białka C-reaktywnego (hs-CRP) udowodniono w dużych badaniach klinicznych, o tyle fibraty nadal stanowią grupę leków znacznie słabiej pod tym względem przebadaną.

Zespół metaboliczny (ZM) jest uznawany za epidemię XXI wieku. Wiąże się z dwukrotnie częstszym występowaniem zawału serca oraz pięciokrotnie większym ryzykiem zachorowania na cukrzycę [4]. W 2005 r. *International Diabetes Federation* ogłosiła kryteria rozpoznania ZM, uznając za najważniejsze otyłość brzuszną, z którą wiążą się ściśle insulinooporność oraz konsekwencje metaboliczne i neurohormonalne [5]. W okresie menopauzy częstość występowania ZM wzrasta. Wiek menopauzalny uważa się również za niezależny czynnik ryzyka wystąpienia zarówno ZM, jak i każdego z jego poszczególnych elementów. Ryzyko zachorowania na ZM wzrasta do 14 lat po menopauzie, a następnie spada [6]. Typowym zaburzeniem gospodarki lipidowej w ZM jest aterogenna dyslipidemia obejmująca: zwiększone stężenie triglicerydów (TG), zmniejszone stężenie HDL-C oraz zwiększone stężenie małych, gęstych LDL.

Towarzyszą jej często zaburzenia w metabolizmie lipoprotein LDL oraz nasilona lipemia popokarmowa wyrażająca się retencją w osoczu remnantów lipoprotein bogatych w TG. Badania epidemiologiczne udowodniły, że zwiększone stężenie TG w surowicy, zwłaszcza u kobiet, jest silnym czynnikiem predykcijnym choroby niedokrwiennej serca (ChNS) niezależnym od HDL-C. Z metaanalizy 17 prospektywnych badań populacyjnych wynika, że zwiększeniu stężenia TG o każde 1 mmol/l towarzyszy wzrost ryzyka wieńcowego o 32% u mężczyzn i o 76% u kobiet [7]. Z kolei zwiększenie stężenia HDL-C o 1 mg/dl wiąże się z 3-procentową redukcją incydentów wieńcowych u kobiet i 2-procentową u mężczyzn [8]. W dyslipidemii aterogennej obserwuje się również wzrost lepkości krwi oraz zmiany w błonach plazmatycznych komórek endotelialnych, płytek krwi i erytrocytów. Wykazano, że stężenie cholesterolu, głównie frakcji LDL, w surowicy bezpośrednio przekłada się na zawartość cholesterolu w błonie erythrocytarnej. Nagromadzenie cholesterolu oraz zaburzenie proporcji cholesterolu do fosfolipidów w błonie powoduje zmniejszenie płynności błony komórkowej, a co za tym idzie, zostaje upośledzony transport jonów przez błonę. Wyniki dotyczące wpływu hipertriglicydemii na struktury białkowo-lipidowe błon są rozbieżne [9].

Cel pracy

Celem badania była ocena wpływu terapii mikronizowanym fenofibratem na lipidy osocza, fibrynogen, kwas moczowy, glukozę, hs-CRP oraz na strukturę błony erytrocytów (cholesterol błonowy i aktywność ATP-azy-Na⁺/K⁺) u kobiet w okresie menopauzalnym z otyłością brzuszną i aterogenną dyslipidemią.

Materiał i metody

Badaniami objęto 20 kobiet w okresie menopauzalnym (średnia wieku wynosiła 56 \pm 4,29 roku), które spełniały następujące kryteria: obwód talii \geq 80 cm, stężenie TG > 150 mg/dl, stężenie HDL-C < 50 mg/dl. Kryteriami wykluczającymi z badania były: stężenie LDL-C > 130 mg/dl, cukrzyca, umiarkowane i ciężkie nadciśnienie tętnicze, ostre i przewlekłe choroby zapalne, niewydolność krążenia, niewydolność nerek i wątroby, stosowanie leków hipolipemicznych, terapii hormonalnej oraz okres rozrodczy.

Grupę porównawczą stanowiło 18 zdrowych kobiet w okresie menopauzy w wieku $55 \pm 3,88$ roku.

Badania prowadzono przez 20 tyg. Przez pierwsze 8 tyg. pacjentkom z ZM zalecono systematyczny wysiłek fizyczny i dietę niskotłuszczową. Następnie, u pacjentek spełniających kryteria kwalifikacji, zastosowano leczenie hipolipemiczne – mikronizowany fenofibrat podawany doustnie w dawce 267 mg/dobę. Wizyty kontrolne zlecono przed terapią oraz 4 i 12 tyg. po upływie aktywnego leczenia. Podczas wizyt przeprowadzano badanie kliniczne i oznaczano następujące parametry: masę ciała, obwód pasa, wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI), lipidogram osocza, glukozę na czczo, stężenie kwasu moczowego, fibrynogenu, hs-CRP oraz stężenie cholesterolu w błonach erytrocytarnych i aktywność ATP-azy- Na^+/K^+ .

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

Lipidogram osocza

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

Preparatyka erytrocytów

Krew żyłą pobierano do probówek, 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 temperaturze 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 uzyskania końcowego hematokrytu o wartości 50%.

Preparatyka błon erytrocytarnych

Błony plazmatyczne erytrocytów otrzymywano w wyniku hemolizy hipotonicznej wg metody Dodge'a i wsp. [10]. Hemoliza komórek odbywała się w 20-milimolowym buforze fosforanowym EDTA (sól dwusodowa kwasu etylenodiaminoczwerooctowego) i PMSF (fluorek fenylometylosulfonylu) w stosunku molowym 1 : 5, pH – 7,4. Błony przemywano 10-milimolowym buforem fosforanowym, a następnie 5-milimolowym buforem fosforanowym. Preparatykę przeprowadzono w temperaturze +40°C.

Oznaczenie cholesterolu w błonach erytrocytarnych

Ekstrakcję lipidów z błon erytrocytarnych wykonano z użyciem rozpuszczalników o małej toksyczności, wg metody Rodrigueza i Martinez [11]. Cholesterol błonowy oznaczano z użyciem odczynnika Liebermana-Burcharda metodą Ilcy [12].

Oznaczenie aktywności ATP-azy- Na^+/K^+ i białka C-reaktywnego

Aktywność ATP-azy- Na^+/K^+ badano metodą opartą na pomiarze poziomu uwolnionego ortofosforanu wg Bartosza i wsp. [13].

Oznaczenie czynników zapalnych

Białko C-reaktywne oznaczono metodą immunoenzymatyczną o wysokiej czułości (ELISA) za pomocą testów firmy DRG.

Stężenie fibrynogenu określono w osoczu cytrynianowym metodą Claussa [14].

Pozostałe badania laboratoryjne wykonano metodą kolorymetryczną z heksokinazą – stężenie glukozy, metodą enzymatyczno-kolorymetryczną z urykazą i peroksykazą – stężenie kwasu moczowego.

Metody statystyczne

Do analizy statystycznej zastosowano test różnic. W każdym przypadku rozkład badanych cech był zgodny z rozkładem normalnym. Normalność sprawdzono testem W Shapiro-Wilka. Obliczenia wykonano z użyciem programu Statistica® 6.1 (StatSoft inc., Tulsa, USA).

Wyniki

W grupie pacjentek menopauzalnych z ZM w porównaniu z grupą porównawczą stwierdzono istotnie większe wartości cholesterolu całkowitego (TC), LDL-C, TG, glukozy, fibrynogenu, kwasu moczowego, hs-CRP oraz cholesterolu w błonach erytrocytarnych. Tylko aktywność ATP-azy- Na^+/K^+ nie różniła się istotnie od wartości uzyskanych w grupie porównawczej. Średnie stężenie HDL-C było istotnie większe w grupie porównawczej w stosunku do grupy badanej (tab. I).

Fenofibrat w dawce 267 mg/dobę stosowany u kobiet menopauzalnych z ZM przez 4 tyg. spowodował istotne zmniejszenie stężenia TG ($298,19 \pm 51,72$ vs $212,63 \pm 52,28$ mg/dl). Po 12 tyg. stężenie TG jeszcze się zmniejszyło do średniej wartości $194,07 \pm 44,72$ mg/dl. Stężenie TC również uległo znacznemu zmniejszeniu po 4 tyg. terapii, a po 12 tyg. osiągnęło wartość uzyskaną w grupie porównawczej ($222,63 \pm 18,98$; $199,50 \pm 18,83$; $192,60 \pm 26,01$ vs $195,40 \pm 20,10$ mg/dl). Podczas terapii fenofibratem odnotowano statystycznie istotne zmniejszenie stężenia fibrynogenu i kwasu moczowego w stosunku do wartości wyjściowych, po 12 tyg. terapii stężenie tych parametrów osiągnęło wartości obserwowane w grupie porównawczej. Fenofibrat korzystnie wpłynął na wartości glikemii na czczo, zmniejszając istotnie stężenie glukozy już po 4 tyg. terapii. Średnie wartości glukozy po 12 tyg. nadal jednak były istotnie wyższe niż w grupie porównawczej. Ponadto, wykazano istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu błonowego (tab. II). Niestety, po 12 tyg. leczenia

Tab. I. Średnie wartości badanych parametrów (\pm SD) przed leczeniem mikronizowanym fenofibratem kobiet w okresie menopauzy z zespołem metabolicznym oraz po 4 i 12 tyg. leczenia; wartości w grupie porównawczej

Parametr	Przed leczeniem (n = 20)	Po 4 tyg. leczenia (n = 20)	Po 12 tyg. leczenia (n = 20)	Grupa porównawcza (n = 18)
masa ciała [kg]	86,44 \pm 7,53 ^c	86,00 \pm 7,92 ^c	85,94 \pm 8,01 ^c	70,10 \pm 5,3
obwód pasa [cm]	92,25 \pm 7,34 ^c	91,94 \pm 7,11 ^c	91,81 \pm 7,28 ^c	75,30 \pm 8,75
BMI [kg/m ²]	32,41 \pm 2,76 ^b	32,24 \pm 2,87 ^b	32,21 \pm 2,85 ^b	24,18 \pm 1,5
TC [mg/dl]	222,63 \pm 18,98 ^c	199,50 \pm 18,83 ^{**}	192,60 \pm 26,01 ^{***}	195,40 \pm 20,10
LDL-C [mg/dl]	119,33 \pm 13,94 ^b	109,75 \pm 14,39 ^a	106,07 \pm 21,74 ^{a*}	100,87 \pm 10,5
HDL-C [mg/dl]	43,07 \pm 6,34 ^c	47,23 \pm 7,02 ^a	47,67 \pm 7,39 ^a	55,80 \pm 7,31
TG [mg/dl]	298,19 \pm 51,72 ^c	212,63 \pm 52,28 ^{c,***}	194,07 \pm 44,72 ^{c,***}	100,05 \pm 27,3
glukoza na czczo [mg/dl]	103,44 \pm 9,41 ^c	97,50 \pm 7,69 ^{c,*}	96,20 \pm 6,07 ^{c,*}	77,80 \pm 8,12
fibrynogen [mg/dl]	321,88 \pm 58,61 ^c	249,81 \pm 42,29 ^{***}	229,00 \pm 47,92 ^{***}	220,00 \pm 40,08
kwaski moczowy [mg/dl]	5,96 \pm 1,43 ^c	5,08 \pm 1,52 ^{b,*}	4,78 \pm 1,04 ^{***}	4,93 \pm 0,98
hs-CRP	1,91 \pm 0,93 ^a	2,07 \pm 1,23	1,90 \pm 0,75	1,38 \pm 0,52

^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$, ^c $p < 0,001$ – w porównaniu z wartościami w grupie porównawczej

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – w porównaniu z wartościami wyjściowymi

Tab. II. Średnie wartości (\pm SD) cholesterolu i ATP-azy-Na⁺/K⁺ oznaczanych w błonach erytrocytarnych u kobiet w okresie menopauzy z ZM leczonych fenofibratem (267 mg/dobę) i w grupie porównawczej

Parametr	Przed leczeniem (n = 17)	Po 4 tyg. leczenia (n = 17)	Po 12 tyg. leczenia (n = 17)	Grupa porównawcza (n = 15)
cholesterol błonowy [mmol/lpc]	3,85 \pm 0,64 ^c	3,27 \pm 0,58 ^{c,*}	3,01 \pm 0,51 ^{c,*}	2,10 \pm 0,18
ATP-aza-Na ⁺ /K ⁺ [nmol ortofosforanu/mg białka]	106,25 \pm 20,34	133,31 \pm 49,25	129,70 \pm 53,25	109,8 \pm 20,0

^c $p < 0,001$ – w porównaniu z wartościami w grupie porównawczej

* $p < 0,05$ – w porównaniu z wartościami wyjściowymi

wartości średnie nie osiągnęły poziomu wartości odnotowanych u kobiet zdrowych. W trakcie terapii fenofibratem nie obserwowano żadnych istotnych zmian stężenia hs-CRP (tab. I) i aktywności ATP-azy-Na⁺/K⁺ (tab. II).

Dyskusja

Zespół metaboliczny charakteryzuje się nagromadzeniem czynników ryzyka, które wzajemnie na siebie wpływają. Wśród nich istotną rolę odgrywają TG, których stężenie w surowicy narasta w dość szybkim tempie [15]. Coraz częściej mówi się o tym, że to jednak hipertriglicerydemia w największym stopniu jest czynnikiem prowadzącym do zawału serca i udaru [16]. Ponadto, zwiększające się stężenie TG i otyłość brzuszna (> 89 cm) to dwie najbardziej charakterystyczne cechy ZM, które zostały uznane za największe czynniki ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, a także śmiertelności wśród kobiet w okresie menopauzy [17].

Obecnie dostępnymi w Polsce lekami, które najsilniej zmniejszają stężenie TG, są fibraty. Podobnie jak statyny, fibraty wykazują działanie plejotropowe. Receptory aktywowane proliferatorami peroksysomów α odpowiadają za kontrolowanie odpowiedzi przeciwzapalnej poprzez hamowanie transkrypcji czynnika NF κ B [2] i tym samym tłumienie produkcji czynników prozapalnych, takich jak interleukina 6 (IL-6), prostaglandyny i CRP [3].

W większości prac zaobserwowano, że terapia fenofibratem istotnie zmniejsza stężenie CRP, niezależnie od działania hipolipemicznego. Największe obniżenie tego parametru odnotowali Coban i wsp. [18] – o ok. 67% po 3 mies. stosowania mikronizowanego fenofibratu w dawce 200 mg/dobę u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią, oraz Yesilbursa i wsp. [19] – o 71% po 2 mies. terapii dawką leku wynoszącą 250 mg/dobę. Nie można jednak pominąć badania przeprowadzonego przez uczonych koreańskich, którzy u pacjentów z hipertriglicerydemią nie obserwowali istotnych zmian stężenia CRP pod wpływem leczenia fenofibratem przez 2 mies. Jedynie

w podgrupie chorych z wyjściowym stężeniem CRP > 3 mg/dl wykazano istotny spadek tego parametru [20]. W badaniach własnych wykazano, że fenofibrat w dawce 267 mg/dobę po 12 tyg. stosowania w grupie kobiet menopauzalnych z dyslipidemią aterogenną nie zmienia istotnie stężenia hs-CRP.

Fibraty wykazują korzystny wpływ na stężenie fibrynogenu. Należy jednak podkreślić, że działanie to dotyczyło fenofibratu, ciprofibratu i bezafibratu, w przypadku zaś terapii gemfibrozylem nie stwierdzono istotnych zmian tego parametru [21]. Dodatkowym, ważnym efektem działania fenofibratu w ZM jest zmniejszenie stężeń kwasu moczowego i glukozy [22]. Wyniki badań własnych potwierdzają te korzystne właściwości fenofibratu.

Niewiele jest prac dotyczących wpływu fenofibratu na strukturę błon erytrocytów i właściwości reologiczne krwi. Uważa się, że aktywność ATP-azy-Na⁺/K⁺ w warunkach hiperlipidemii jest uzależniona od zawartości cholesterolu błonowego oraz stężeń produktów peroksydacji lipidów [9]. W badaniach własnych nie zaobserwowano istotnych zmian w aktywności ATP-azy-Na⁺/K⁺ pomiędzy pacjentkami z ZM a zdrowymi kobietami, pomimo że stężenia cholesterolu błonowego były istotnie większe w ZM. Sugeruje to, że nie istnieje ścisła i prosta zależność pomiędzy aktywnością ATP-azy-Na⁺/K⁺ a zawartością cholesterolu błonowego. Zmniejszenie stężenia cholesterolu w surowicy bezpośrednio przekłada się na redukcję cholesterolu w błonie erytrocytarnej. Poprawę płynności błony erytrocytarnej u pacjentów leczonych statynami, jak również po inkubacji ze statynami w warunkach *in vitro* wykazano już u chorych na hipercholesterolemię typu 2 we wcześniejszych pracach własnych [23, 24]. Fenofibrat istotnie statystycznie obniżył zawartość cholesterolu błonowego już po 4 tyg. terapii o 16%, a po 12 tyg. leczenia o 22%. Wartości te jednak nie osiągnęły poziomu wartości obserwowanych u pacjentek zdrowych.

Wnioski

1. U otyłych pacjentek z dyslipidemią aterogenną w okresie menopauzy wykazano istotne większe stężenie fibrynogenu, hs-CRP, kwasu moczowego, glukozy oraz cholesterolu w błonach erytrocytarnych w porównaniu z grupą kobiet zdrowych. Nie stwierdzono istotnych zmian w aktywności ATP-azy-Na⁺/K⁺.
2. Terapia mikronizowanym fenofibratem w dawce 267 mg/dobę po 12 tyg.:
 - spowodowała istotne zmniejszenie stężenia fibrynogenu, kwasu moczowego, glukozy i cholesterolu błonowego,
 - nie odnotowano istotnych zmian w aktywności ATP-azy-Na⁺/K⁺ i stężeniu hs-CRP.
3. Średnie wartości cholesterolu błonowego i glukozy po leczeniu fenofibratem były nadal większe niż w grupie porównawczej.

Piśmiennictwo

1. Fruchart JC. Mechanisms of the hypolipemic action of fibrates. *J Lip Res* 1996; 37: 907-11.
2. Chapman MJ. Fibrates: therapeutic review. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2006; 6: 11-8.
3. Barbier O, Pindera TI, Duguay C, et al. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 717-54.
4. Stern M, Williams K, Gonzales-Villapando C, et al. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004; 27: 2676-81.
5. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469-80.
6. Cho GJ, Lee JH, Park HT, et al. Postmenopausal status according to years since menopause as an independent risk factor for the metabolic syndrome. *Menopause* 2008; 15: 524-9.
7. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-9.
8. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
9. 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.
10. 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.
11. Rodríguez-Vico F, Martínez-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.
12. Kłyszajko-Stefanowicz L. *Cytobiochemia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1995.
13. Bartosz G, Bartosz M, Sokal A, Gebicki JM. Stimulation of erythrocyte membrane Mg (2+)-ATPase activity by dinitrophenol and other membrane-disturbing agents. *Biochem Mol Biol Int* 1994; 34: 521-9.
14. Clauss A. Rapid physiological coagulation method for the determination of fibrinogen. *Acta Haemat* 1957; 17: 237-41.
15. Rosenson RS. New approaches in the intensive management of cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Curr Probl Cardiol* 2005; 30: 241-79.
16. Ninomiya JK, L'Italiani G, Criqui MH, et al. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 109: 42-6.
17. Tanko LB, Bagger YZ, Qui G, et al. Enlarged waist combined with elevated triglycerides as a strong predictor of accelerated atherogenesis and related cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* 2005; 111: 1883-90.
18. Coban E, Sari R. The effect of fenofibrate on the levels of high sensitivity C-reactive protein in dyslipidemic obese patients. *Endocr Res* 2004; 30: 343-9.
19. Yesilbursa D, Serdar A, Saltan Y, et al. The effect of fenofibrate on serum paraoxonase activity and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia. *Kardiolog Pol* 2005; 62: 526-9.
20. Kim JC. Effects of fenofibrate on C-reactive protein levels in hypertriglyceridemic patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 759-63.
21. Piotrowski G, Gawor Z, Piotrowski W. Fibraty we współczesnej kardiologii. *Czynniki Rzyzyka* 2003; 2-4: 104-11.
22. Harvengt C, Heller F, Dasager JP. Hypolipidemic and hypouricemic action of fenofibrate in various types of hyperlipoproteinemias. *Artery* 1998; 7: 73-80.
23. Koter M, Broncel M, Chojnowska-Jezińska 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.
24. Franiak-Pietryga I, Koter-Michalak M, Broncel M, et al. Anti-inflammatory and hypolipemic effects in vitro of simvastatin comparing to epicatechin in patients with type-2 hypercholesterolemia. *Food Chem Toxicol* 2009; 47: 393-7.