

Efekt antyoksydacyjny hormonalnej terapii zastępczej u kobiet z zaburzeniami gospodarki lipidowej

Antioxidative effect of hormonal replacement therapy in women with lipids metabolism disturbances

Tomasz Stetkiewicz, Ireneusz Połać, Sławomir Jędrzejczyk, Grzegorz Stachowiak, Andrzej Pakalski, Maciej Łukaszek, Anna Sobczuk, Tomasz Pertyński

Estrogeny stosowane w hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) wykazują działanie antyoksydacyjne, zmniejszając szkodliwe działanie reaktywnych form tlenu (RFT) u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym. W pracy porównywano efekt antyoksydacyjny HTZ, wyrażony zmniejszeniem generacji RFT przez neutrofile krwi obwodowej, w grupach kobiet z zaburzeniami gospodarki lipidowej i z prawidłowym lipidogramem.

Słowa kluczowe: hormonalna terapia zastępcza, reaktywne formy tlenu, zaburzenia gospodarki lipidowej

(Przegląd Menopauzalny 2003; 6: 74–79)

Wstęp

Jednym z mechanizmów działania estrogenów stosowanych w hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym jest ich efekt antyoksydacyjny, przeciwdziałający szkodliwemu działaniu reaktywnych form tlenu w organizmie.

Został udowodniony hamujący wpływ estrogenów na zjawisko oksydacyjnej modyfikacji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), który to proces prowadzi do wzrostu ich aterogenności i zwiększenia ryzyka chorób układu krążenia [1–3].

Działanie antyoksydacyjne estrogenów w stosunku do lipoprotein dotyczy także i ochronnego działania tych hormonów w stosunku do struktur błonowych [1, 4, 5]. Prawidłowy status red-ox enzymów i receptorów błonowych zapewnia ich normalną, fizjologiczną funkcję.

Wykazano, że do naczyniorozszerzającego działania estrogenów stosowanych w terapii zastępczej dochodzi za pośrednictwem ich efektu antyoksydacyjnego.

Ekspozycja endotelium na estrogeny poprzez hamowanie generacji anionu nadadtlenkowego powoduje wzrost uwalniania NO przez endotelium, a zatem efekt naczyniorozszerzający [6].

Uważa się, że szybsza progresja przewlekłych chorób nerek u mężczyzn jest uzasadniana protekcyjnym antyoksydacyjnym działaniem estrogenów u kobiet [7].

Estrogeny wykazują również protekcyjny wpływ w mięśniu sercowym, zmniejszając uszkodzenia komórek spowodowane przez wolne rodniki w czasie niedokrwienia/reperfuzji, co przejawia się zmniejszoną generacją dialdehydu malonowego (MDA) – produktu peroksydacji lipoprotein i mniejszym spadkiem zawartości glutationu [8].

Keller i wsp. [4] potwierdzili w swoich badaniach hipotezę, że estrogeny stosowane w HTZ u pacjentek z chorobą Alzheimera działają bezpośrednio na synapsy, znosząc w nich oksydacyjne upośledzenie transportu przezbłonowego. Ustalili oni, że ekspozycja synaptoso-

Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński



mów z kory mózgowej szczura na 17beta-estradiał lub estriol przeciwdziała upośledzeniu aktywności kompleksu błonowego Na^+/K^+ -ATP-azy oraz transportu glukozy i glutaminianu przez oksydacyjne działanie beta-peptydu amyloidowego i jonów żelaza. Według innych badań estrogeny chronią receptory muskarynowe w tkance nerwowej przed nieodwracalnym oksydacyjnym uszkodzeniem przez wolny hem, którego zawartość w mózgu osób dotkniętych tą chorobą zwiększona jest 3-krotnie [9].

Antyoksydacyjne działanie estrogenów jest postulowane nie tylko w chorobie Alzheimer'a, ale też w ostrych stanach dotyczących OUN. Badano warunki podobne do stresu oksydacyjnego w wylewie, urazie i niedokrwieniu tkanki nerwowej, wykazując wpływ estrogenów na zmniejszenie ubytków tkanki ekspozowanej na prooksydacyjne działanie hemoglobiny i oksydazy cytochromowej [8, 10].

Ze względu na przytoczone powyżej pozytywne skutki działania hormonalnej terapii zastępczej w zakresie niwelowania działania RFT w starzejącym się organizmie, konieczne jest podejmowanie coraz intensywniejszych badań celem lepszego zrozumienia tego efektu.

Cel pracy

Porównanie efektu antyoksydacyjnego hormonalnej terapii zastępczej w grupach kobiet z zaburzeniami gospodarki lipidowej i z prawidłowym lipidogramem.

Materiał i metody

Badaną grupę stanowiło 29 kobiet z hipercholesterolemią (średnia wieku $54,3 \pm 5,0$) i 30 kobiet z hiperlipidemią (średnia wieku $54,6 \pm 4,8$) (hipercholesterolemią lub hipertrójglicydemią) w okresie pomenopauzalnym. Grupę porównawczą stanowiło 27 kobiet z prawidłowym lipidogramem (średnia wieku $53,8 \pm 5,2$).

Były one pacjentkami Poradni Kliniki Ginekologii i Chorób Menopauzy ICZMP w Łodzi.

Kryteriami wykluczającymi były: istnienie przeciwwskazań do hormonalnej terapii zastępczej, ostre lub przewlekłe choroby zapalne, cukrzyca, stosowanie leków o właściwościach antyoksydacyjnych i HTZ w okresie ostatnich 6 mies.

Na wykonywanie badań uzyskano zgodę Komisji Etyki Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Łodzi.

Pacjentki zakwalifikowano do hormonalnej terapii zastępczej. Zastosowano HTZ doustną zawierającą 17-beta-estradiał i octan norethisteronu.

Efekt antyoksydacyjny HTZ określano, porównując generację reaktywnych form tlenu przez neutrofile krwi obwodowej pacjentek, ocenianą na podstawie pomiaru chemiluminescencji (CL) w czasie tzw. wybuchu tlenowego tych komórek przed rozpoczęciem hormonalnej terapii zastępczej oraz po 3 i po 6 mies. sto-

sowania tej terapii. Do wywołania wybuchu tlenowego neutrofilii zastosowano następujące stymulatory: formylo-metionylo-leucylofenyloalaninę (fMLP), octan mirystynianu forbolu (PMA) i zymosan firmy Sigma-Aldrich. Jako wzmacniacza chemiluminescencji bezpośredniej użyto luminolu (Sigma-Aldrich). Płyn PBS (fizjologiczny roztwór NaCl zbuforowany fosforanami) pochodził z firmy Biomed.

Pomiaru chemiluminescencji dokonywano przy użyciu aparatu LUMINOMETR 1251 (Pharmacia LKB). Badania przeprowadzano w stałej temperaturze $37^\circ\text{C} \pm 0,1$. Luminometr w ciągu 30 min dokonywał 15 pomiarów. Każdą serię pomiarów wykonywano na 4 próbkach krwi, powtarzając ją 2-krotnie. Na podstawie wyników pomiarów obliczano parametry chemiluminescencji: a) pole powierzchni pod krzywą emisji w funkcji czasu liczoną w ciągu 30 min, wyrażające całkowitą ilość energii wyemitowaną przez komórki w czasie pomiaru), b) maksimum krzywej emisji. Oceniano chemiluminescencję spontaniczną (BS) i stymulowaną fMLP, PMA i zymosanem neutrofilii. Próbkę, w których oceniano wybuch tlenowy neutrofilii spoczynkowych zawierały: 20 μl krwi pełnej, 20 μl luminolu, 20 μl PBS (BS) lub 20 μl fMLP (2×10^{-6} M/ml), lub 20 μl PMA (2×10^{-8} M/ml), lub 30 μl zymosanu (10 mg/ml), PBS do łącznej objętości 1 000 μl .

Do oceny istotności zmian wartości parametrów chemiluminescencji w czasie stosowania HTZ zastosowano metody analizy wariancji dla zmiennych zależnych.

Wyniki

Wartości pól pod krzywymi emisji chemiluminescencji spontanicznej (BS) i po stymulacji fMLP, PMA i zymosanem neutrofilii spoczynkowych nie wykazywały różnic istotnych statystycznie w porównaniach grup kobiet z hipercholesterolemią i prawidłowym poziomem cholesterolu całkowitego, zarówno przed rozpoczęciem terapii substytucyjnej, jak i w jej trakcie (tab. I).

Wartości maksymalne chemiluminescencji po stymulacji fMLP, PMA i zymosanem neutrofilii spoczynkowych również nie wykazywały takich różnic (tab. I).

Różnice istotnie statystycznie stwierdzono natomiast w przypadku CL spontanicznej (BS) neutrofilii spoczynkowych. Zaobserwowano w tym przypadku interakcję między czasem stosowania HTZ i występowaniem hipercholesterolemii.

U kobiet z hipercholesterolemią spadek wartości maksymalnych CL był większy w ciągu pierwszych 3 mies. stosowania HTZ, a w ciągu następnych 3 mies. – mniejszy w porównaniu do grupy kobiet z prawidłowymi poziomami cholesterolu.

Wartości pól pod krzywymi emisji chemiluminescencji spontanicznej (BS) i po stymulacji fMLP, PMA i zymosanem neutrofilii spoczynkowych nie wykazywały różnic istotnych statystycznie między gru-



Tab. I. Parametry chemiluminescencji spontanicznej (BS) i po stymulacji neutrofili spoczynkowych w zależności od występowania hipercholesterolemii i czasu stosowania HTZ

Parametry chemiluminescencji			Parametry statystyczne	Okres stosowania HTZ		
				0	3 mies.	6 mies.
pole pod krzywą	BS ^b (mVxmin.)	norma (n=27)	średnia ±SD min.÷maks.	1518,6±895,6 558,2÷3434,0	829,5±479,4 322,3÷2010,6	540,9±229,7 177,9÷1016,5
		hipercholesterolemia (n=29)	średnia±SD min.÷maks.	1930,2±999,9 515,1÷3810,9	845,6±401,2 316,3÷1900,5	640,6±282,8 274,6÷1553,4
	fMLP ^b (mVxmin.)	norma (n=27)	średnia ±SD min.÷maks.	4344,6±2396,6 1789,5÷10874,4	2812,8±1385,0 1459,6÷5321,1	1854,3±578,9 836,1÷3028,6
		hipercholesterolemia (n=29)	średnia ±SD min.÷maks.	4714,2±1819,3 1901,8÷7961,6	2717,5±1017,3 1122,9÷5160,0	2061,5±772,2 728,5÷3877,5
	PMA ^b (mVxmin.)	norma (n=27)	średnia ±SD min.÷maks.	4324,9±2745,4 1688,5÷11984,9	2208,3±1594,0 638,5÷6542,3	1305,5±659,9 550,9÷2836,6
		hipercholesterolemia (n=29)	średnia ±SD min.÷maks.	4458,1±3122,3 1010,3÷14679,3	1754,5±1118,3 669,9÷5280,5	1179,2±438,9 464,1÷2134,7
	Z ^b (mVxmin.)	norma (n=27)	średnia ±SD min.÷maks.	14835,4±9372,6 5354,7÷37416,6	7918,3±5344,3 2491,7÷18890,8	6457,7±3120,0 1844,0÷12727,2
		hipercholesterolemia (n=29)	średnia ±SD min.÷maks.	19307,8±11714,2 5794,9÷59049,4	10655,9±5689,0 3265,9÷23756,0	7912,4±4546,3 2380,0÷18927,8
wartość maksymalna	BS ^{b,c} (mV)	norma (n=27)	średnia ±SD min.÷maks.	69,9±38,3 22,7÷150,2	38,6±19,7 15,9÷85,8	24,2±11,9 7,3÷57,8
		hipercholesterolemia (n=29)	średnia ±SD min.÷maks.	87,3±48,3 21,9÷203,3	37,2±19,6 12,2÷108,6	30,2±18,0 11,6÷105,0
	fMLP ^b	norma (n=27)	średnia ±SD min.÷maks.	212,5±127,1 81,5÷597,6	135,5±69,0 57,3÷339,8	92,0±36,3 37,2÷159,4
		hipercholesterolemia (n=29)	średnia ±SD min.÷maks.	212,8±90,8 75,6÷508,3	123,0±51,1 46,7÷245,2	91,7±40,3 41,7÷220,4
	PMA ^b (mV)	norma (n=27)	średnia ±SD min.÷maks.	308,7±185,9 89,7÷651,9	135,1±109,3 30,3÷452,0	82,0±52,9 27,9÷237,2
		hipercholesterolemia (n=29)	średnia ±SD min.÷maks.	264,6±202,0 59,3÷930,3	117,0±89,4 36,8÷408,1	73,2±33,1 25,5÷136,8
	Z ^b (mV)	norma (n=27)	średnia ±SD min.÷maks.	844,4±467,7 344,1÷2088,1	484,9±297,6 178,2÷1233,2	415,4±179,6 115,7÷757,4
		hipercholesterolemia (n=29)	średnia ±SD min.÷maks.	1003,6±540,0 313,1÷2640,4	694,0±356,3 289,1÷1768,6	482,9±287,7 130,8÷1251,7

Zastosowano jednoczynnikową i dwuczynnikową analizę wariancji dla zmiennych zależnych

^b wartości parametrów zmieniają się w sposób istotny statystycznie w czasie stosowania HTZ ($p<0,05$)

^c istnieje interakcja między czasem stosowania HTZ i występowaniem hipercholesterolemii ($p<0,05$)

mV – miliwolty

min – minuty

pami kobiet z hiperlipidemią i prawidłowym poziomem cholesterolu całkowitego i trójglicerydów zarówno przed rozpoczęciem terapii substytucyjnej, jak i w jej trakcie (tab. II).

Wartości maksymalne chemiluminescencji po stymulacji fMLP, PMA i zymosanem neutrofili spoczynkowych również nie wykazywały takich różnic (tab. II).

Różnice istotnie statystycznie stwierdzono natomiast w przypadku CL spontanicznej (BS) neutrofili spoczynkowych. Zaobserwowano w tym przypadku interakcję między czasem stosowania HTZ i występowaniem hiperlipidemii.

U kobiet z hiperlipidemią spadek wartości maksymalnych CL był większy w ciągu pierwszych 3 mies.



Tab. II. Parametry chemiluminescencji spontanicznej (BS) i po stymulacji neutrofilii spoczynkowych w zależności od występowania hiperlipidemii i czasu stosowania HTZ

Parametry chemiluminescencji			Parametry statystyczne	Okres stosowania HTZ		
				0	3 mies.	6 mies.
pole pod krzywą	BS ^b (mVxmin.)	norma (n = 27)	średnia ±SD min.÷maks.	2166,2±1321,4 827,7±5520,4	1043,5±646,9 306,8±2215,1	630,9±334,4 180,9±1448,2
		hiperlipidemia (n=30)	średnia ±SD min.÷maks.	2422,5±944,8 591,2÷4085,1	909,4±545,7 316,0÷2488,9	677,4±284,5 240,6÷1540,7
	FMLP ^{b,c} (mVxmin.)	norma (n=27)	średnia ±SD min.÷maks.	8116,4±4872,3 3415,6÷19621,3	4021,6±2436,2 1735,8÷10312,8	2454,1±730,1 1396,2÷3678,2
		hiperlipidemia (n=30)	średnia ±SD min.÷maks.	9183,8±4088,4 3906,1÷19962,0	3584,0±1453,3 1454,5÷6742,9	2876,4±1209,5 921,7÷5993,5
	PMA ^b (mVxmin.)	norma (n=27)	średnia ±SD min.÷maks.	7959,9±4455,8 2861,0÷17308,1	2945,4±2082,6 907,9÷7927,5	1728,0±927,3 725,3÷4100,2
		hiperlipidemia (n=30)	średnia ±SD min.÷maks.	8186,6±4974,7 1626,4÷24625,8	2368,3±1554,9 820,3÷6643,8	1594,7±634,2 585,2÷3310,6
	Z ^b (mVxmin.)	norma (n=27)	średnia ±SD min.÷maks.	25612,0±15009,4 8907,0÷63283,9	10247,0±6354,4 2803,6÷24231,8	7615,3±3477,6 2296,6÷13165,2
		hiperlipidemia (n=30)	średnia ±SD min.÷maks.	32632,9±19191,0 11487,1÷98092,9	12997,8±7393,8 3790,8÷32899,4	10174,4±5228,5 2872,0÷21889,9
wartość maksymalna	BS ^b (mV)	norma (n=27)	średnia ±SD min.÷maks.	97,9±48,0 32,9÷216,6	21,6±7,1 12,1÷37,1	30,4±17,0 9,5÷79,2
		hiperlipidemia (n=30)	średnia ±SD min.÷maks.	107,3±44,0 28,1÷218,8	22,9±8,8 12,4÷53,4	32,3±14,2 11,6÷66,5
	fMLP ^b (mV)	norma (n=27)	średnia ±SD min.÷maks.	381,5±217,4 157,7÷948,3	186,6±107,3 82,9÷470,8	120,2±39,2 58,1÷194,4
		hiperlipidemia (n=30)	średnia ±SD min.÷maks.	412,3±171,3 186,0÷794,2	160,2±65,2 58,4÷348,5	150,2±133,2 45,2÷782,3
	PMA ^b (mV)	norma (n=27)	średnia ±SD min.÷maks.	440,9±214,0 142,7÷775,8	182,4±159,9 50,8÷666,5	99,7±51,6 46,2÷242,9
		hiperlipidemia (n=30)	średnia ±SD min.÷maks.	480,6±314,8 106,0÷1445,3	133,5±75,1 42,2÷342,0	104,7±47,3 28,2÷211,6
	Z ^b (mV)	norma (n=27)	średnia ±SD min.÷maks.	1380,3±760,3 623,7÷2971,4	615,5±345,8 187,0÷1366,0	466,1±216,0 161,0÷810,4
		hiperlipidemia (n=30)	średnia ±SD min.÷maks.	1669,4±967,6 739,8÷4918,1	746,0±444,4 190,7÷2304,2	643,0±371,3 126,4÷1682,1

Zastosowano jednoczynnikową i dwuczynnikową analizę wariancji dla zmiennych zależnych

^b wartości parametrów zmieniają się w sposób istotny statystycznie w czasie stosowania HTZ

^c istnieje interakcja między czasem stosowania HTZ i występowaniem hiperlipidemii

stosowania HTZ, a w ciągu następnych 3 mies. – mniejszy niż u kobiet z prawidłowymi poziomami cholesterolu całkowitego i trójglicerydów.

Dyskusja

Peroksydacja lipidów, a zwłaszcza frakcji LDL-cholesterolu jest dobrze poznanym bezpośred-

nim skutkiem działania patologicznego reaktywnych form tlenu w organizmie. Jak wspomniano wcześniej, produkty peroksydacji lipidów mają działanie atero-genne, zwiększając ryzyko choroby niedokrwiennej serca. U osób z grupy ryzyka rozwoju miażdżycy, u których występuje hipercholesterolemia lub podwyższone poziomy trójglicerydów dochodzi do nasilonej peroksydacji lipidów. Nasuwa się pytanie, czy



istnieje związek między występowaniem zaburzeń gospodarki lipidowej w organizmie a nadmierną generacją wolnych rodników.

W pracy dokonano porównania wpływu hormonalnej terapii zastępczej na zdolność do produkcji reaktywnych form tlenu neutrofili spoczynkowych w grupach kobiet z hipercholesterolemią i prawidłowym poziomem cholesterolu całkowitego, oraz w grupach kobiet z hiperlipidemią i prawidłowymi poziomami cholesterolu całkowitego i trójglicerydów. Nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych w generacji reaktywnych form tlenu w wymienionych grupach z zaburzeniami gospodarki lipidowej w porównaniu z grupą kontrolną przed rozpoczęciem hormonalnej terapii zastępczej. Oceniając wpływ HTZ na generację reaktywnych form tlenu w wymienionych grupach, w przypadku niektórych parametrów CL, zaobserwowano interakcje pomiędzy czasem stosowania HTZ a wielkością tej generacji. W trakcie stosowania HTZ spadek generacji reaktywnych form tlenu był wtedy szybszy w grupach z hipercholesterolemią i hiperlipidemią, w porównaniu z grupą z normalnymi poziomami. Interakcje te nie pozwalają jednak na wprowadzenie ogólniejszych zależności.

Kim i wsp. [11] odnotowali u królików z hipercholesterolemią podwyższenie aktywności enzymów wywołujących wolne rodniki.

Lizard i wsp. [12] wykazali, że w surowicy kobiet z hipercholesterolemią często dochodzi do podwyższenia poziomów oksysteroli, stanowiących induktory apoptozy.

Poza tym u pacjentów z hipercholesterolemią stwierdzono podwyższone stężenie F2-izoprostanów, wytwarzanych z kwasu arachidonowego w procesie peroksydacji lipidów.

Podaż witaminy E hamowała wzrost poziomu F2-izoprostanów [13].

Badania nad pacjentami z tzw. rodzinną hipercholesterolemią ujawniły u nich zwiększoną peroksydację LDL na podstawie oceny skoniugowanych dienów [14].

Ting i wsp. [15] wykazali, że witamina C podawana pacjentom z hipercholesterolemią poprawia rozszerzalność naczyń w przedramieniu. Witamina C usuwa

wolne rodniki, które inaktywują uwalniany ze śródbłonna NO o właściwościach naczyniorozszerzających.

Według Rabaud i wsp. [16] w hipertrójglicerydemii można zaobserwować zwiększone wytwarzanie reaktywnych form tlenu.

Potwierdzają to również badania Picarda [17], wykazujące wzrost peroksydacji LDL u pacjentów z podwyższonymi poziomami trójglicerydów.

Natomiast nie znaleziono w piśmiennictwie doniesień o badaniu antyoksydacyjnego efektu estrogenów w grupach kobiet z zaburzeniami gospodarki lipidowej.

Co więcej, w literaturze naukowej brakuje prac badających zjawisko peroksydacji i funkcjonowanie mechanizmów antyoksydacyjnych przy użyciu metod bezpośrednio określających stopień generacji RFT. Przytoczone powyżej prace wykorzystują metody badające skutki działania wolnych rodników, jak np. oceniające peroksydację lipidów przy pomocy dialdehydu malonowego (MDA), oraz metody oceniające stan układów antyoksydacyjnych w postaci, np. aktywności odpowiednich enzymów. Dlatego przy podwyższonych poziomach cholesterolu całkowitego i trójglicerydów obserwowano zwiększoną peroksydację lipidów, ale detekcji podlegały jedynie zjawiska wtórne, a nie bezpośrednia generacja RFT.

W niniejszej pracy do badań nad generacją wolnych rodników zastosowano metodę chemiluminescencyjnej oceny zjawiska wybuchu tlenowego neutrofili u kobiet pomenopauzalnych. Metoda ta wykorzystuje te komórki, które w warunkach fizjologicznych bezpośrednio generują wolne rodniki, wykorzystywane do eliminacji sfagocytowanego materiału. Poza tym analiza parametrów CL pozwala na bezpośrednią ocenę całkowitej energii emitowanej w niezwykle krótkim czasie przez bardzo nietrwałe RFT w odróżnieniu od innych metod wykorzystujących efekty odległe.

Wniosek

Efekt antyoksydacyjny hormonalnej terapii zastępczej nie jest zależny od zaburzeń gospodarki lipidowej.

Summary

Lipids peroxidation, especially LDL cholesterol is well known effect of reactive oxygen intermediates (ROI) activity in organism. Lipids peroxidation products have atherogenic activity, increasing ischaemic heart disease risk

Aim of study: *Comparison of antioxidative effect of hormonal replacement therapy in groups of women with lipids metabolism disturbances and normal lipids values.*

Material and methods: *Study group consists of 29 women with hipercholesterolaemia (mean age 54.3±5.0) and 30 women with hiperlipidaemia (hipercholesterolaemia or hipertriglyceridaemia (mean age 54.6±4.8). Control group includes 27 women with normal lipids concentrations (mean age 53.8±5.2).*

ROI generation was evaluated in 20 µl peripheral blood samples. Spontaneous ROI generation and generation after neutrophils activation with stimulators: formyl-metionyl-leucylphenylalanine (fMLP), phorbol acetate (PMA) and zymosan was measured. As an enhancer of chemiluminescence luminol was used. Chemiluminescence



associated with oxydation burst was measured with Luminometr 1251, BioOrbit, Turku, Finland in stable temperature during 30 minutes (15 readings). Measurements were performed before applying continuous estrogen-progestin hormonal replacement therapy, after 3 and 6 months of this therapy.

Results: Evaluating HRT influence on ROI generation in mentioned groups in case of some chemiluminescence parameters, interactions between HRT duration and ROI generation were observed. During HRT decrease of ROI generation was faster in groups with hipercholesterolaemia and hipertriglyceridaemia than in women with normal lipids concentrations. This interactions do not allow to conclude general relations.

Conclusion: Hormonal therapy antioxidative effect does not depend on lipids metabolism disturbances.

Key words: hormonal replacement therapy, reactive oxygen intermediates, lipids metabolism disturbances

Piśmiennictwo

1. Clemente C, Caruso MG, Berloco P et al. Antioxidant effect of short-term hormonal treatment in postmenopausal women. *Maturitas* 1999, 31: 137-42.
2. McManus J, Mc Eneney J, Young IS, Thopson W. The effect of various oestrogens and progestogens on the susceptibility of low density lipoproteins to oxidation in vitro. *Maturitas* 1996, 25 (2): 125-31.
3. Sack MN, Rader DJ, Cannon III RO. Estrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet*, 1994; 343: 269-70.
4. Keller JN, Germeyer A Begley. JGAD: 17Beta-estradiol attenuates oxidative impairment of synaptic Na⁺/K⁺-ATPase activity, glucose transport, and glutamate transport induced by amyloid beta-peptide and iron. *J Neurosci Res* 1997 15; 50 (4): 522-30.
5. Tranquilli AL, Mazzanti L, Cugini M, et al. Transdermal estradiol and medroxyprogesterone acetate in hormone replacement therapy are both antioxidants. *Gynecol Endocrinol* 1995; 9: 137-41.
6. Sacks FM, Gerhard M, Walsh BW. Sex hormones, lipoproteins and vascular reactivity. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6 (3): 161-6.
7. Silbiger SR, Neugrten J. The impact of gender on the progression of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1995; 25 (4): 515-33.
8. Kim YD, Chen B, Beauregard E, et al. 17 beta-Estradiol prevents dysfunction of canine coronary endothelium and myocardium and reperfusion arrhythmias after brief ischemia/reperfusion. *Circulation* 1996; 94 (11): 2901-8.
9. Venters HD Jr, Bonilla LE, Jensen T, et al. Heme from Alzheimer's brain inhibits muscarinic receptor binding via thiyl radical generation. *Brain Res* 1997 764 (1-2): 93-100.
10. Regan RF, Guo Y. Estrogens attenuate neuronal injury due to hemoglobin, chemical hypoxia, and excitatory amino acids in murine cortical cultures. *Brain Res* 1997, 764 (1-2): 133-40.
11. Kim SC, Kim IK, Seo KK, et al. Involvement of superoxide radical in the impaired endothelium-dependent relaxation of cavernous smooth muscle in hypercholesterolemic rabbits. *Urol Res* 1997, 25 (5): 341-6.
12. Lizard G, Gueldry S, Sordet O, et al. Glutathione is implied in the control of 7-ketocholesterol-induced apoptosis, which is associated with radical oxygen species production. *FASEB-J*. 1998, 12 (15): 1651-1663.
13. Clemente C, Caruso MG, Berloco P, et al. α -tocopherol and β -carotene serum levels in post-menopausal women treated with transdermal estradiol and oral medroxyprogesterone acetate. *Horm Metab Res* 1996, 28: 558-61.
14. Napoli C, Ambrosio G, Scarpato N, et al. Decreased low-density lipoprotein oxidation after repeated selective apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1997, 133 (5): 585-95.
15. Ting HH, Timimi FK, Boles KS, et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilatation in forearm resistance vessels of humans with hypercholesterolemia. *Circulation* 1997, 95 (12): 2617-22.
16. Rabaud C, Maignan M, Amiel C, et al. Denutrition et infection par le VIH. *Rev Med Interne* 1996, 17 (12): 992-1002.
17. Picard S. Lipoprotein glyco-oxidation. *Diabete Metab* 1995, 21 (2): 89-94.

Adres do korespondencji

dr n. med. **Tomasz Stetkiewicz**
Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki
ul. Rzgowska 281/289
93-338 Łódź
e-mail: kgcm@interia.pl

