Biochemiczne aspekty zmodyfikowanej, przezskórnej hormonoterapii zastępczej w profilaktyce miażdżycy i zakrzepicy naczyń krwionośnych u kobiet w okresie pomenopauzalnym

Biochemical aspects of modified transdermal hormonal replacement therapy in the prophylaxis of atherosclerosis and vascular thrombosis in postmenopausal women

Małgorzata Stanosz, Stanisław Stanosz, Jarosław Von Mach Szczepiński, Krzysztof Sieja, Jakub Kościuszkiewicz, Dawid Szczypiński, Krzysztof Safranow

Pracownia Menopauzy i Andropauzy Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie;
kierownik Pracowni: prof. dr hab. n. med. Stanisław Stanosz
Zachodniopomorski Ośrodek Osteoporozy OSTEOMED w Szczecinie;
kierownik Ośrodka: dr n. med. Małgorzata Stanosz
Zakład Biochemii i Chemii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie;
kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Dariusz Chlubek

Przegląd Menopauzalny 2012; 3: 211–219

Streszczenie

Wstęp: W hormonoterapii menopauzalnej (*menopausal hormonal therapy* – MHT) wyróżnia się hormonoterapię zastępczą (*hormonal replacement therapy* – HRT), w której stosuje się preparaty hormonalne o strukturze chemicznej zbliżonej do hormonów syntetyzowanych przez gonady żeńskie. Natomiast w hormonoterapii uzupełniającej (*hormonal supplement therapy* – HST) używane są hormony, których struktura i masa cząsteczkowa różnią się od właściwych hormonom naturalnym.

Cel pracy: Ocena wpływu modyfikowanej, przezskórnej hormonoterapii zastępczej i hormonoterapii uzupełniającej na stężenia w surowicy: estrogenów, progesteronu, prolaktyny, frakcji lipidowych, lipoproteiny (a), homocysteiny, fibrynogenu, białka C-reaktywnego, białka C, białka S, antytrombiny III, oraz ciśnienie tętnicze.

Materiał i metody: Badaniem objęto 70 zdrowych kobiet w wieku 51–57 lat, które podzielono na dwie grupy: grupę I kontrolną (n = 35) stosującą doustną HST i grupa II (n = 35) stosującą przezskórnie zmodyfikowaną hormonoterapię zastępczą (MHRT). Stężenia hormonów płciowych oznaczono metodą immunoenzymatyczną, frakcje lipidowe metodami enzymatycznymi, natomiast lipoproteinę (a) metodą immunoturbidymetryczną, stężenie homocysteiny metodą immunochemiczną, antytrombiny metodą kalorymetryczną, fibrynogenu i białka S metodą wykrzepiania, białka C metodą kinetyczną.

Wyniki: U kobiet stosujących przezskórną MHRT stwierdzono znamienne zmniejszenie stężeń całkowitego cholesterolu, cholesterolu frakcji LDL, lipoproteiny (a), homocysteiny, fibrynogenu, białka C-reaktywnego i zwiększenie stężeń cholesterolu frakcji HDL, białka PC, białka PS i AT III. Po doustnej HST zaobserwowano zwiększenie stężeń homocysteiny, białka C-reaktywnego, ciśnienia tętniczego skurczowego, estrogenów i prolaktyny oraz zmniejszenie stężeń fibrynogenu.

Wnioski:

1. U kobiet stosujących doustną HST wysoce znamiennie większe stężenie estrogenów w porównaniu ze stwierdzonym przy stosowaniu terapii przezskórnej może być spowodowane inną dystrybucją estrogenów i zaburzeniami metabolizmu.
2. U kobiet stosujących zmodyfikowaną przezskórną hormonoterapię zmiennymi dawkami w cyklu terapeutycznym, wartości estradiolu, estronu i progesteronu zapewniają optymalne stężenia, których krzywe charakterystyki są zbliżone do fizjologicznych w cyklu menstruacyjnym.

Słowa kluczowe: estrogeny, luteina, prolaktyna, lipidy, lipoproteina (a), homocysteina, fibrynogen, białko C-reaktywne, białka antykoagulacyjne, ciśnienie tętnicze.

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. med. **Stanisław Stanosz**, Zachodniopomorski Ośrodek Osteoporozy OSTEOMED, ul. Wojska Polskiego 223 A, 71-256 Szczecin,
tel. +48 91 487 22 33, e-mail: magnum@med.pam.szczecin.pl

Summary

Introduction: The menopausal hormonal therapy (MHT) comprises hormonal replacement therapy (HRT) and hormonal supplement therapy (HST). In HRT, the structure of hormonal therapeutic agents is similar to natural hormones synthesized by ovaries. However, HST users are given hormones the structure and molecular weight of which are different from natural hormones.

Objective: To evaluate the influence of modified hormonal transdermal replacement therapy (MHRT) and oral hormonal supplement therapy (HST) on the concentrations of estrogens, progesterone, prolactin, lipid fractions, lipoprotein (a), homocysteine, fibrinogen, C-reactive protein, C-protein, S-protein, antithrombin III in blood serum. The influence of this therapy on arterial blood pressure was also assessed.

Material and methods: 70 healthy women aged 51-57 and divided into 2 groups [group I (*n* = 35) control received oral HST, and group II (*n* = 35)] were treated with modified transdermal hormonal replacement therapy (MHRT). The concentrations of sexual hormones were assessed by means of immunoenzymatic method, lipid fractions – the enzymatic method, and lipoprotein (a) – the immunoturbidimetric method, homocysteine concentration was assessed by the immunochemical method, antithrombin III – by the calorimetric method, fibrinogen and S protein were assessed by means of the clot method, and C-protein – by the kinetic method.

Results: In users applying modified transdermal hormonal replacement therapy (MHRT), a significant decrease of concentrations of TC, LDL-C, lipoprotein (a), homocysteine, fibrinogen, C-reactive protein, and the increase of concentrations of HDL-C, PC-protein, PS-protein and antithrombin III in blood serum were found. This regimen did not increase arterial blood pressure. However, in users given oral hormonal supplement therapy (HST), an increase of concentrations of homocysteine, C-reactive protein, estrogens, prolactin and decrease of concentration of fibrinogen in blood serum were revealed. An increase of systolic blood pressure was observed.

Conclusions:

1. In women receiving oral hormonal supplement therapy, a significantly high concentration of estrogens in blood serum compared to transdermal hormonal replacement therapy can be caused by their different distribution and metabolic disturbances.
2. The lack of changes in concentrations of some lipid and non-lipid parameters compared to the initial values in women receiving cyclic oral hormonal supplement therapy suggests the impaired liver function caused by the effect of "first passage" estrogens in the portal system.

Key words: estrogens, lutein, prolactin, lipids, lipoprotein (a), homocysteine. fibrinogen, C-reactive protein, anticoagulation proteins, arterial blood pressure.

Wstęp

W hormonalnej terapii menopauzalnej (*menopausal hormonal therapy* – MHT) wyróżnia się hormonalną terapię uzupełniającą (*hormonal supplement therapy* – HST), której komponenty hormonalne różnią się strukturą chemiczną od żeńskich hormonów płciowych, oraz hormonoterapię zastępczą (*hormonal replacement therapy* – HRT), w ramach której stosuje się estrogeny i progestageny strukturą chemiczną i masą molową zbliżone do hormonów produkowanych przez gonady żeńskie.

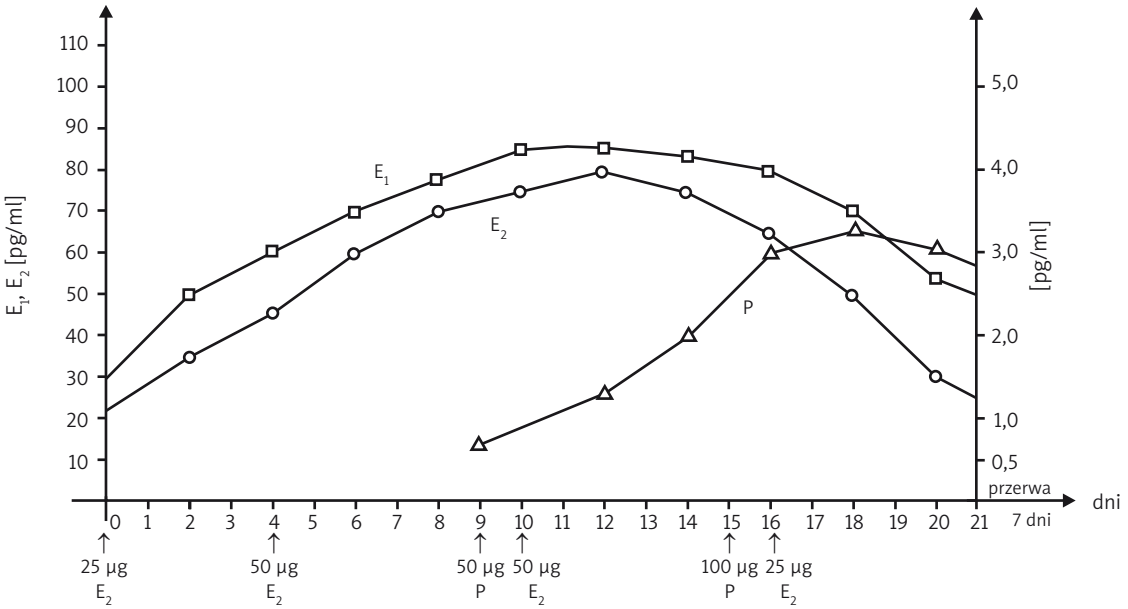
W okresie przekwitania u kobiet występuje deficyt hormonów płciowych powodujący występowanie szeregu niekorzystnych zmian biochemicznych w układzie homeostazy krwi. Zmiany te manifestują się zwiększeniem stężenia homocysteiny [1, 2], fibrynogenu [3, 4], białka antykoagulacyjnego C [5–7], lipoproteiny (a) [8], białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) [9], białka antykoagulacyjnego S [10] oraz stężeń frakcji lipidowych [11] i niedoborów hormonów jajnikowych [12].

Zaburzenia te zwiększają ryzyko rozwoju miażdżycy tętnic i zapadalności na choroby niedokrwienne serca i mózgu. Zmiany biochemiczne w homeostazie krwi zależą nie tylko od czynników hemostatycznych, lecz także od typu stosowanej MHT, rodzaju preparatu, wielkości dawek, drogi podawania i okresu leczenia [13, 14].

Badania biochemiczne wykazały, że u kobiet w okresie pomenopauzalnym z powodu przewlekłego stosowania hormonoterapii mogą występować zaburzenia w kinetyce polimeryzacji osocza i fibrynolizy, które prowadzą do powikłań zakrzepowo-zatorowych [15].

Cel pracy

Prospektywna ocena wpływu doustnej HST i zmodyfikowanej przezskórnej hormonoterapii zastępczej (MHRT) na stężenia wybranych czynników biochemicznych zespołu metabolicznego, takich jak: estradiol (E2), estron (E1), progesteron (P), prolaktyna (PRL), cholesterol całkowity (*total cholesterol* – TC), cholesterol frakcji LDL (LDL-C), cholesterol frakcji HDL (HDL-C), trójglicerydy (TG), lipoproteina (a) [Lp(a)], homocysteina (Hcy), fibrynogen (Fb), CRP, białko antykoagulacyjne C, białko antykoagulacyjne S, antytrombina III (AT III), insulina, i wartości współczynników TC/HDL-C, LDL/HDL, TG/HDL-C, a także na ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe.



Ryc. 1. Stężenia estrogenów i progesteronu w cyklu terapeutycznym

Materiał i metody

Badaniem objęto 70 zdrowych kobiet, czynnych zawodowo w okresie pomenopauzalnym, z negatywnym wywiadem chorobowym i rodzinnym bez nałogów zamieszkujących aglomeracje miejskie. Kobiety zrandomizowano na dwie grupy metodą pojedynczej ślepej próby.

Grupę I kontrolną stanowiło 35 kobiet w wieku 52,2 ±4,1 roku, którym podawano doustnie w stałych dawkach HST w formie preparatu Cyclo-Menorette firmy Wyeth Münster (Niemcy) w postaci drażetek o składzie 1 mg estradiolu o masie molowej 343,39 g, 2 mg estriolu o masie molowej 288,38 g oraz 0,25 mg lewonorgestrelu o masie molowej 312,47 g przez 22 dni w cyklu terapeutycznym w miesiącu z przerwą 7 dni przewidzianą na wystąpienie krwawienia miesięcznego z odstawienia (ryc. 1.).

Kobiety z grupy II w wieku 51,9 ±4,5 roku otrzymywały przezskórną MHRT, opracowaną przez Stanosza [16] preparatem Systen 50 firmy Janssen-Cilag Baar (Szwajcaria) o składzie 17β-estradiol o masie molowej 272,39 g, stosowany w 22-dniowych cyklach terapeutycznych w dawkach wzrastająco-malejących, a od 11. dnia cyklu terapeutycznego – luteinę firmy Adamed Pienków (Poland) o masie molowej 314,47 g przez 12 dni, 6 dni 50 mg/dobę podjęzykowo i 6 dni 100 mg/dobę dopochwowo. Ponadto kobietom obu grup ze zwiększonymi stężeniami TC i cholesterolu frakcji LDL oraz zmniejszonymi stężeniami cholesterolu frakcji HDL stosowano doustnie preparat Sortis 20 firmy Pfizer (Szwajcaria) w 22-dniowych cyklach terapeutycznych. Również kobietom z obu grup ze zwiększonymi stężeniami insuliny powyżej wartości referencyjnych w badaniu wstępnym podawano doustnie Metformax firmy Polfa Kutno (Polska) w dawkach 850 mg/dobę przez 10 dni w cyklach terapeutycznych przez 12 miesięcy pod kontrolą stężenia insuliny i glikemii.

W ciągu 5-letniej hormonoterapii u kobiet z obu grup przeprowadzono kontrolne badania ultrasonograficzne gruczołów piersiowych i narządów rodnych aparatem firmy Siemens Adara (USA). Pomiary ciśnienia tętniczego i jego kontrolę przeprowadzano wg zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) [17] metodą Riva-Rocci aparatem z nanometrem rtęciowym, oceny ciśnienia tętniczego dokonywano metodą Korotkowa.

Krew do badań biochemicznych zawsze pobierano z żyły odłokciowej w godzinach rannych „na skrzep", natomiast w celu oznaczenia stężeń Fb, białka C i białka S pobierano do probówek zawierających heparynę.

Stężenie E1, E2, P i PRL oznaczono immunoenzymatycznie testem ELISA zestawami firmy IBL Hamburg (Niemcy). Stężenie TC, LDL-C, HDL-C i TG oznaczono metodami enzymatycznymi, zestawami firmy Roche przy zastosowaniu analizatora firmy Cobas C501 (USA). Stężenie cholesterolu frakcji HDL oznaczono metodą bezpośrednią z enzymami modyfikowanymi glikolem polifenolowym przy użyciu zestawu firmy Roche oraz analizatora Cobas C501 (USA). Stężenie Lp(a) oznaczono metodą immunoturbidymetryczną zestawem firmy Roche przy użyciu analizatora Cobas C501 (USA), a stężenie Hcy metodą immunochemiczną z pomiarem fluorescencji w świetle spolaryzowanym (FPIA) zestawem ABBOTTA, odczytu dokonano aparatem Ax Sym Abbott (Anglia).

Stężenia antytrombiny III (ATIII) oznaczono metodą kolorymetryczną zestawem firmy Roche przy użyciu analizatora Cobas C501 (USA). Stężenie Fb i białka S oznaczano metodą wykrzepiania odczynnikami firmy Siemens w aparacie pomiarowym BCS XP firmy Siemens (USA). Stężenie białka C określono metodą kinetyczną

odczynnikami firmy Siemens aparatem pomiarowym BCS XP firmy Siemens (USA).

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej za pomocą pakietu statystycznego Statistica PL wersja 5 firmy StatSoft [18].

Na wszystkie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, nr BN-001/127-05.

Wyniki

Uzyskane wyniki zestawiono w postaci ryciny 1. i tabel I–V. Rycina 1. ilustruje charakterystykę krzywych stężeń estrogenów i progesteronu w surowicy w cyklu terapeutycznym u kobiet stosujących przezskórną MHRT. W tabeli I przedstawiono charakterystykę kliniczną badanych kobiet, z której wynika, że pod względem wieku, rodności, wskaźnika masy ciała i aktywności zawodowej wywiadu chorobowego nie wykazano między nimi różnic.

W tabeli II zestawiono średnie wyjściowe wartości 21 badanych parametrów u kobiet z grupy I stosujących doustną HST i kobiet z grupy II, które otrzymywały przezskórną MHRT. Wynika z niej, że u kobiet stężenia hormonów płciowych, lipidów, lipoprotein, Hcy, Fb, białek antykoagulacyjnych oraz ciśnienia tętniczego nie wykazywały istotnych różnic. Stężenie CRP u kobiet grupy II było znamiennie wyższe ($p < 0,01$) w porównaniu z wartościami uzyskanymi w grupie I.

W tabeli III zestawiono stężenia i średnie odchylenia standardowe badanych parametrów po rocznym leczeniu kobiet z grupy I stosujących HST i kobiet z grupy II otrzymujących MHRT. Wynika z niej, że u kobiet po HST stężenia E1 i E2 wzrosły wysoce znamiennie ($p < 0,0001$). Również znamiennie wzrosło stężenie PRL ($p < 0,05$), CRP ($p < 0,05$) oraz wartości ciśnienia skurczowego ($p < 0,05$), a zmniejszyło się znamiennie stężenie Fb ($p < 0,05$). Stężenia frakcji lipidowych, białek antykoagulacyjnych C i S, lipoproteiny (a), homocysteiny nie wykazały znamiennych różnic. Wzrosła natomiast liczba przypadków hiperprolaktynemii (25,65%) i nadciśnienia tętniczego skurczowego (22,8%) oraz rozkurczowego (25%). W grupie II kobiet po MHRT znamiennie zwiększyły się stężenia E1, E2 i P ($p < 0,001$) wzrosły znamiennie w porównaniu z wartościami wyjściowymi ($p < 0,001$). Stężenia TC i LDL-C i HDL-C, LDL/HDL-C, Fb, CRP, również Lp(a) i Hcy uległy znamiennemu zmniejszeniu ($p < 0,01$), a stężenie HDL-C znamiennie się zwiększyło ($p < 0,05$), znamiennemu zwiększeniu uległy stężenia białek C i S oraz ATIII ($p < 0,01$).

W tabeli IV przedstawiono średnie stężenia wybranych parametrów białkowych i niebiałkowych u kobiet po 3 latach stosowania hormonoterapii. Wynika z niej, że u kobiet stosujących doustną HST stężenia estronu i estradiolu były wysoce znamienne ($p < 0,0001$). Stężenia PRL, CRP i wartości ciśnienia skurczowego znamiennie się zwiększyły ($p < 0,01$) w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Liczba przypadków hiperprolaktynemi wzrosła do 39,9%, a nadciśnienia skurczowego do 31,55% i rozkurczowego do 17,5%.

U kobiet z grupy II stosującej przezskórne MHRT stężenia estrogenów i progesteronu wzrosły do wartości optymalnych ($p < 0,001$). A stężenia TC, LDL-C, Fb ($p < 0,001$) oraz CRP znamiennie się zmniejszyły ($p < 0,01$). Stężenia Lp(a) i Hcy uległy znamiennemu zmniejszeniu ($p < 0,01$). Stężenia białek C, S i ATIII znamiennie się zwiększyły ($p < 0,001$). Stężenia HDL-C znamiennie się zwiększyły ($p < 0,05$) Stężenia PRL i ciśnienie krwi nie uległy zaś znamiennym zmianom.

Tab. I. Charakterystyka kliniczna kobiet w okresie pomenopauzalnym z grupy I kontrolnej stosującej doustną HST i z grupy II, otrzymującej przezskórnie MHRT

Parametry	Grupa I *n* = 35	Grupa II *n* = 35	*p*
wiek w latach (SD)	52,1 ±4,1	51,9 ±4,5	NS
BMI [kg/m^2] (SD)	24,2 ±1,1	23,8 ±1,2	NS
ciśnienie skurczowe [mm Hg] (SD)	127,28 ±13,24	126,52 ±16,55	NS
ciśnienie rozkurczowe [mm Hg] (SD)	75 ±9,4	93 ±11,7	NS
negatywny wywiad chorobowy [%] (SD)	100	100	NS
miejsce zamieszkania			
aglomeracje miejskie [%] (SD)	100	100	NS
aktywność zawodowa [%] (SD)	100	100	NS
nałogi (papierosy, alkohol) (SD)	nigdy	nigdy	NS
liczba porodów (SD)	2,1 ±0,7	1,9 ±0,9	NS
liczba poronień (SD)	1,7 ±0,2	1,4 ±0,15	NS
wiek ostatniej miesiączki w latach (SD)	49,7 ±2,3	49,3 ±1,9	NS
wiek pomenopauzalny w latach (SD)	3,5 ±1,8	3,4 ±2,1	NS

SD – odchylenie standardowe; NS – brak znamienności statystycznej; p – poziom istotności; n – liczba kobiet badanych w grupie.

Tab. II. Wyjściowe stężenia hormonów płciowych oraz wybranych parametrów lipidowych i nielipidowych u kobiet z grupy I przed stosowaniem doustnie HST i grupy II u kobiet przed stosowaniem MHRT w okresie pomenopauzalnym

Parametry	Grupa I kontrolna *n* = 35	Grupa II *n* = 35	*p*
E2 [pg/ml]	18,54 ±2,84	20,89 ±2,16	NS
E1 [pg/ml]	20,05 ±2,81	15,31 ±4,49	NS
P [ng/ml]	0,27 ±0,099	0,29 ±0,117	NS
PRL [ng/ml]	12,64 ±2,95	11,44 ±2,13	NS
TC [mg/dl]	228,05 ±31,68	231,11 ±25,40	NS
LDL-C [mg/dl]	127,14 ±17,82	119,71 ±17,50	NS
HDL-C [mg/dl]	41,97 ±9,03	40,90 ±7,50	NS
TG [mg/dl]	150,94 ±18,13	152,54 ±16,85	NS
TC/HDL-C	3,72 ±0,40	3,74 ±0,72	NS
LDL/HDL-C	3,17 ±0,82	2,94 ±0,68	NS
TG/HDL-C	3,75 ±0,89	3,74 ±0,60	NS
Lp(a) [mg/dl]	11,78 ±1,81	12,00 ±1,77	NS
Hcy [µmol/l]	12,35 ±0,83	12,23 ±0,64	NS
Fb [mg/dl]	426,24 ±82,44	411,81 ±18,05	NS
CRP [mg/l]	2,52 ±0,45	3,04 ±0,31	< 0,01
białko antykoagulacyje C [%]	75,26 ±5,24	76,35 ±3,96	NS
białko antykoagulacyje S [%]	65,92 ±4,45	64,73 ±2,59	NS
ATIII [%]	70,04 ±4,47	68,86 ±4,36	NS
ciśnienie skurczowe [mm Hg]	127,28 ±13,24	126,52 ±16,55	NS
ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	80,42 ±7,21	76,5 ±77,55	NS
hiperinsulinizm [%]	11,4	17,1	NS
hiperprolaktynemia [%]	5,71	5,71	NS
nadciśnienie rozkurczowe [%]	8,55	2,85	< 0,05
nadciśnienie skurczowe [%]	11,9	8,55	NS

n – liczba kobiet badanych w grupie; E2 – estradiol; E1 – estron; P – progesteron; PRL – prolaktyna; TC – cholesterol całkowity; LDL-C – cholesterol frakcji LDL; HDL-C – cholesterol frakcji HDL; Tg – trójglicerydy; Lp(a) – lipoproteina (a); Fb – fibrynogen; ATIII – antytrombina III; p – poziom istotności statystycznej; NS – brak znamienności statystycznej.
Analizę statystyczną wyników w poszczególnych okresach obserwacji przeprowadzono z wykorzystaniem jednoczynnikowej analizy wariancji ANOVA Friedmana.
Istotność różnic oceniano testem U Manna-Whitneya dla zmiennych mierzalnych przed leczeniem dokładnym dwustronnym testem Fishera dla zmiennych nominalnych wartości uzyskanych w badaniach wstępnych
*Poziom istotności: *p < 0,05, **p < 0,01.*

W tabeli V zestawiono wyniki badanych parametrów po 5 latach leczenia. Wynika z niej, że u kobiet grupy I stosujących HST nadal utrzymują się wysoce znamienne stężenia estrogenów ($p < 0,0001$), PRL ($p < 0,01$), zmniejszyły się stężenia TC ($p < 0,05$), LDL-C ($p < 0,05$), TG ($p < 0,0,5$), Lp(a) ($p < 0,01$), Fb ($p < 0,01$).

Znamiennie wzrosło ciśnienie skurczowe ($p < 0,01$) i rozkurczowe ($p < 0,05$) oraz odsetek przypadków hiperprolaktynemii (37,5%), Hcy ($p < 0,01$), nadciśnienia rozkurczowego (22,8%) i nadciśnienia skurczowego (28,5%). U kobiet stosujących MHRT stężenia E2, E1 i P zwiększyły się znamiennie ($p < 0,001$) w porównaniu z wartościami wyjściowymi, natomiast stężenia TC ($p < 0,01$), LDL-C ($p < 0,01$) TG ($p < 0,01$), współczynniki lipidowe ($p < 0,01$) oraz stężenia Lp(a) ($p < 0,001$), Hcy ($p < 0,001$) i Fb ($p < 0,001$) znamiennie się zmniejszyły. Ciśnienie tętnicze i stężenie TG utrzymują się na poziomie wyjściowym, a stężenia HDL-C wykazują znamienny wzrost ($p < 0,05$), również znamiennie zwiększyły się stężenia białka C, białka S i ATIII ($p < 0,001$).

Kontrolne badania ultrasonograficzne w ciągu 5-letnich obserwacji wykazały, że u kobiet stosujących HST w gruczole piersiowym występowały zmiany torbielowate w 9,8% przypadków, a włóknisto-torbielowate w 11,3%, natomiast u kobiet przyjmujących MHRT zmiany torbielowate w gruczole piersiowym występowały w 2,1%. Łagodne rozrosty błony śluzowej macicy występowały u kobiet stosujących HST w 9,7% przypadków, a u kobiet po HST grubość błony śluzowej wykazywała prawidłowe wartości.

Tab. III. Stężenia hormonów płciowych i wybranych parametrów lipidowych i nielipidowych u kobiet z grupy I po zastosowaniu rocznym doustnej HST i z grupy II po przezskórnej MHRT w okresie pomenopauzalnym

Parametry	Grupa I po 1 roku *n* = 35	Grupa II *n* = 35
E2 [pg/ml]	127,21 ±27,98****	64,8 ±3,77***
E1 [pg/ml]	226,62 ±50,31****	63,14 ±9,01***
P [ng/ml]	0,21 ±0,07	4,18 ±0,22***
PRL [ng/ml]	16,15 ±3,51*	12,41 ±2,15
TC [mg/dl]	224,25 ±25,24	213,17 ±20,19**
LDL-C [mg/dl]	118,45 ±11,34	110,42 ±18,21*
HDL-C [mg/dl]	44,2 ±7,28	48,0 ±6,94*
TG [mg/dl]	146,31 ±18,92	148,14 ±16,89
TC/HDL-C	3,39 ±0,67	3,34 ±0,57**
LDL/HDL-C	2,75 ±0,56*	2,48 ±0,46**
TG/HDL-C	3,40 ±0,17	3,35 ±0,46**
Lp(a) [mg/dl]	11,36 ±1,34	10,67 ±1,04**
Hcy [µmol/l]	12,78 ±0,69	11,53 ±0,54**
Fb [mg/dl]	383,73 ±24,96*	378,39 ±15,44*
CRP [mg/l]	3,03 ±0,44*	2,57 ±0,28**
białko antykoagulacyje C [%]	80,99 ±5,69	94,87 ±4,66**
białko antykoagulacyje S [%]	69,63 ±3,55	84,93 ±5,54**
ATIII [%]	77,06 ±5,47	91,44 ±5,87**
ciśnienie skurczowe [mm Hg]	137,42 ±8,85*	126,38 ±8,07
ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	84,57 ±5,98	77,57 ±4,43
hiperinsulinizm [%]	25,65	0
hiperprolaktynemia [%]	25	0
nadciśnienie rozkurczowe [%]	22,8	0

n – liczba kobiet badanych w grupie; E2 – estradiol; E1 – estron; P – progesteron; PRL – prolaktyna; TC – cholesterol całkowity; LDL-C – cholesterol frakcji LDL; HDL-C – cholesterol frakcji HDL; Tg – trójglicerydy; Lp(a) – lipoproteina (a); Fb – fibrynogen; ATIII – antytrombina III.
Analizę statystyczną wyników w poszczególnych okresach obserwacji przeprowadzono z wykorzystaniem jednoczynnikowej analizy wariancji ANOVA Friedmana.
Istotność różnic oceniano testem U Manna-Whitneya dla zmiennych mierzalnych po rocznym leczeniu w porównaniu z wartościami w tabeli II lub dokładnym dwustronnym testem Fishera dla zmiennych nominalnych.
*Poziom istotności: * p < 0,05, ** p < 0,01, ***p < 0,001,**** p < 0,0001.*

Tab. IV. Stężenia hormonów płciowych i wybranych parametrów lipidowych oraz nielipidowych u kobiet z grupy I po 3-letnim stosowaniu doustnej hormonalnej HST i z grupy II po przezskórnej MHRT w okresie pomenopauzalnym

Parametry	Grupa I po 3 latach *n* = 35	Grupa II *n* = 35
E2 [pg/ml]	122,77 ±17,66****	63,5 ±10,11***
E1 [pg/ml]	209,58 ±6,58****	70,66 ±12,23***
P [ng/ml]	0,22 ±0,06	4,49 ±0,31***
PRL [ng/ml]	18,81 ±4,13**	12,18 ±1,8
TC [mg/dl]	215,14 ±15,59	205,02 ±9,06**
LDL-C [mg/dl]	115,54 ±12,24	102,17 ±22,7**
HDL-C [mg/dl]	44,78 ±6,68	47,57 ±5,9*
TG [mg/dl]	139,4 ±17,48*	141,4 ±16,27*
TC/HDL-C	3,16 ±0,51*	3,0 ±0,45**
LDL/HDL-C	2,63 ±0,49*	2,17 ±0,5**
TG/HDL-C	3,14 ±0,50*	3,0 ±0,45**
Lp(a) [mg/dl]	10,64 ±0,73*	8,04 ±0,85**
Hcy [µmol/l]	13,2 ±0,81*	11,6 ±0,46**
Fb [mg/dl]	368,19 ±21,68*	347,53 ±16,96***
CRP [mg/l]	3,32 ±0,36**	2,25 ±0,18***
białko antykoagulacyje C [%]	81,65 ±5,45*	113,33 ±3,94***
białko antykoagulacyje S [%]	75,50 ±3,82*	101,41 ±5,7***
ATIII [%]	79,97 ±6,76*	105,36 ±7,42***
ciśnienie skurczowe [mm Hg]	138,14 ±9,85**	124,38 ±6,28
ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	87,57 ±5,05*	79,57 ±4,43
hiperinsulinizm [%]	39,9	0
hiperprolaktynemia [%]	17,1	0
nadciśnienie rozkurczowe [%]	31,55	0

n – liczba kobiet badanych w grupie; E2 – estradiol; E1 – estron; P – progesteron; PRL – prolaktyna; TC – cholesterol całkowity; LDL-C – cholesterol frakcji LDL; HDL-C – cholesterol frakcji HDL; Tg – trójglicerydy; Lp(a) – lipoproteina (a); Fb – fibrynogen; ATIII – antytrombina III.
Analizę statystyczną wyników w poszczególnych okresach obserwacji przeprowadzono z wykorzystaniem jednoczynnikowej analizy wariancji ANOVA Friedmana.
Istotność różnic oceniano testem U Manna-Whitneya dla zmiennych mierzalnych po 3 latach leczenia w porównaniu z wartościami w tabeli II lub dokładnym dwustronnym testem Fishera dla zmiennych nominalnych.
*Poziom istotności: * p < 0,05, ** p < 0,01, ***p < 0,001,**** p < 0,0001.*

Omówienie

Zmiany somatyczne i psychosomatyczne okresu przekwitania zależą nie tylko od niewydolności gonad i innych gruczołów wewnętrznego wydzielania, lecz także od procesu samego starzenia, który wpływa na zaburzenia metaboliczne węglowodanów, lipidów i białek [14]. W obecnych badaniach porównywano prospektywnie ocenę stężeń hormonów płciowych, białkowych i niebiałkowych powiązanych ze sobą metabolicznych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy i zakrzepicy tętnic oraz schorzeń naczyniowo-sercowych u kobiet zdrowych w średnim wieku w zależności od metody leczenia. Inspiracją do podjęcia obecnych badań stały

się korzystne obserwacje z poprzednich doniesień [19]. Porównywano prognostycznie stężenia 20 wskaźników w zależności od metody leczenia w stosunku do wartości wyjściowych zawartych w tabeli II przed leczeniem.

Analizy statystyczne wykazały, że u kobiet z grupy I stosujących HST po roku stężenia estrogenów osiągnęły wartości wysoce znamienne ($p < 0,0001$), zwiększyły się również znamiennie stężenia PRL, CRP i ciśnienie skurczowe ($p < 0,05$) [14, 16], natomiast stężenie Fb uległo znamiennemu zmniejszeniu ($p < 0,05$). Wyniki te w obecnym badaniu utrzymywały się przez okres 3 lat. Po 5 latach HST wystąpiło również znamienne zmniejszenie TC ($p < 0,05$), LDL-C ($p < 0,05$) [20, 21], wzrosło znamiennie cieśninie skurczowe ($p < 0,01$) i rozkurczowe ($p < 0,05$), oraz zwiększyła się liczba nadciśnienia tętniczego u kobiet po HST.

U kobiet stosujących HST stężenie estronu wzrosło 12-krotnie, a estradiolu 6-krotnie z nieprawidłowym stosunkiem E1 : E2 (2 : 1). Występujący przewlekły hiperestrogenizm i hiperprolaktynemia u kobiet po HST są głównymi czynnikami rozwoju zmian włóknisto-torbielowatych w gruczołach piersiowych i łagodnych rozrostów błony śluzowej macicy.

U kobiet z grupy II stosujących MHRT uzyskano natomiast optymalne stężenia progesteronu ($p < 0,001$), E1 ($p < 0,001$), E2 ($p < 0,001$) z prawidłowych stosunkiem ilościowym E1 : E2 (1 : 1). Równie korzystne zmiany uzyskano po roku stosowania MHRT w zakresie stężeń TC ($p < 0,01$), Fb ($p < 0,05$), CRP ($p < 0,01$), stwierdzono także znamienne zwiększenie stężeń HDL-C ($p < 0,05$), białka C ($p < 0,01$), białka S ($p < 0,01$) i ATIII ($p < 0,01$). Stężenia prolaktyny i ciśnienie tętnicze nie wykazują znamiennych różnic w stosunku do wartości przed leczeniem. Uzyskane wyniki z frakcji lipidowych są zgodne z wynikami innych autorów [8, 11, 20, 21].

Zwiększenie stężenia Fb u kobiet z obu grup w badaniach wstępnych przemawia za większą aktywnością tromboplastyczną osocza u kobiet w okresie pomenopauzalnym, co stanowi ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego i choroby wieńcowej z zaawansowaną miażdżycą tętnic [15]. Również duże stężenie Lp(a) (> 30 mg/dl) zwiększa 5-krotnie ryzyko rozwoju choroby wieńcowej serca [22]. Średnie stężenia Lp(a) w granicach 10–12 mg/dl w powiązaniu z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak duże stężenia TC, LDL-C i Hcy zwiększa wielokrotnie zagrożenie miażdżycą i chorobami sercowo-naczyniowymi u kobiet w okresie pomenopauzalnym [23, 24]. Zwiększenie stężenia Lp(a) u kobiet w okresie pomenopauzalnym jest głównym czynnikiem udaru niedokrwiennego mózgu. Dotychczasowe wyniki farmakologicznego leczenia dużych stężeń homocysteiny nie dawały zadowalających wyników. Zastosowanie skojarzonego leczenia przezskórnego MHRT z preparatem Sortis w dawce 20 mg/dobę przyczyniło się do uzyskania po 3 latach znamiennego zmniejszenia stężenia Lp(a) ($p < 0,01$), a po 5 latach obniżenia wzrosły ze znamiennością ($p < 0,001$). U kobiet stosujących doustną HST uzyskano natomiast po 3 latach leczenia znamienne zmniejszenie stężenia Lp(a) ($p < 0,05$), a po 5 latach leczenia znamienne ($p < 0,01$). Występowanie hiperinsulinizmu u kobiet obu grup przemawia za insulinoopornością receptorów insulinowych i rozwojem cukrzycy typu 2 z normoglikemią [25]. Zastosowanie przezskórnej MHRT i Metformaxu doustnie w dawce 850 mg/dobę przez rok spowodowało

Tab. V. Stężenia hormonów płciowych i wybranych parametrów lipidowych i nielipidowych u kobiet z grupy I po 5-letnim stosowaniu doustnej HST i z grupy II po przezskórnej MHRT w okresie pomenopauzalnym

Parametry	Grupa I po 5 latach *n* = 35	Grupa II *n* = 35
E2 [pg/ml]	130,15 ±9,78****	60,98 ±11,71***
E1 [pg/ml]	228,02 ±16,39****	71,82 ±8,087***
P [ng/ml]	0,18 ±0,06	4,35 ±0,31***
PRL [ng/ml]	17,13 ±3,65**	12,30 ±1,58
TC [mg/dl]	208,80 ±10,34*	196,22 ±30,93**
LDL-C [mg/dl]	112,14 ±11,30*	100,97 ±27,37**
HDL-C [mg/dl]	45,63 ±6,42	48,66 ±5,64*
TG [mg/dl]	138,6 ±18,0*	136,2 ±16,72**
TC/HDL-C	3,09 ±0,57*	2,84 ±0,49**
LDL/HDL-C	2,5 ±0,44*	2,1 ±0,63**
TG/HDL-C	3,09 ±0,57*	2,84 ±0,49**
Lp(a) [mg/dl]	8,26 ±0,81**	5,0 ±0,88***
Hcy [µmol/l]	13,66 ±1,08**	10,69 ±0,56**
Fb [mg/dl]	341,86 ±25,57**	312,44 ±28,05***
CRP [mg/l]	3,84 ±0,29***	2,09 ±0,14***
białko antykoagulacyje C [%]	78,69 ±5,87	121,89 ±6,44***
białko antykoagulacyje S [%]	73,71 ±4,15	113,37 ±4,67***
ATIII [%]	75,10 ±7,96*	110,43 ±4,84***
ciśnienie skurczowe [mm Hg]	138,28 ±5,80**	128,38 ±7,42
ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	88,0 ±4,05*	82,0 ±3,67
hiperinsulinizm [%]	37,5	0
hiperprolaktynemia [%]	22,8	0
nadciśnienie rozkurczowe [%]	28,5	0

n – liczba kobiet badanych w grupie; E2 – estradiol; E1 – estron; P – progesteron; PRL – prolaktyna; TC – cholesterol całkowity; LDL-C – cholesterol frakcji LDL; HDL-C – cholesterol frakcji HDL; Tg – trójglicerydy; Lp(a) – lipoproteina (a); Fb – fibrynogen; ATIII – antytrombina III
Analizę statystyczną wyników w poszczególnych okresach obserwacji przeprowadzono z wykorzystaniem jednoczynnikowej analizy wariancji ANOVA Friedmana.
Istotność różnic oceniano testem U Manna-Whitneya dla zmiennych mierzalnych po pięciu latach leczenia w porównaniu do wartości z tabeli II lub dokładnym dwustronnym testem Fishera dla zmiennych nominalnych.
*Poziom istotności: * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001,**** p < 0,0001*

normalizację stężeń insuliny potwierdzoną kontrolnymi badaniami wykonywanymi przez 5 lat. Metformax nie tylko aktywuje receptory insulinowe, lecz także normalizuje aktywność fibrynolityczną śródbłonka, zmniejsza stężenia TG i LDL-C oraz zwiększa stężenie HDL-C. Do hemostatycznych czynników sprzyjających rozwojowi trombofili należą zaburzenia szlaków przemian białka C, białka S oraz niedobór ATIII [12]. Zarówno niedokrwienny, jak i krwotoczny udar mózgu jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych, który ma związek z małymi stężeniami białek antykoagulacyjnych. Znamienne zwiększenie stężeń białek antykoagulacyjnych u kobiet stosujących przezskórną MHRT ($p < 0,01$) po rocznym leczeniu z tendencją wzrostową w okresie 5-letnich obserwacji może przemawiać za tym, że metoda przezskórna jest postępowaniem z wyboru w leczeniu niedoboru białek antykoagulacyjnych [12].

U kobiet stosujących doustną HST uzyskano po 3 latach znamienne zwiększenie stężeń białek antykoagulacyjnych bez tendencji wzrostowych w toku 5-letniej obserwacji. Zaburzenia w biosyntezie białek antykoagulacyjnych po HST mogą być związane z obciążeniem czynności wątroby spowodowanym inną dystrybucją i metabolizmem stosowanych estrogenów [26]. Stężenie estrogenów w surowicy u kobiet stosujących MHRT po roku leczenia wzrosło znamiennie 3-krotnie w porównaniu z wartościami wyjściowymi, z prawidłowym stosunkiem E1 : E2 (1 : 1), zapewniającym optymalne funkcje wątroby [14]. U kobiet stosujących doustną HST stężenie E1 w surowicy wzrosło 12-krotnie, a E2 6-krotnie z nieprawidłowym stosunkiem E1 : E2 (2 : 1) już po pierwszym roku leczenia i utrzymało się przez całą 5-letnią obserwację. Estrogeny stosowane przezskórnie w MHRT w 10–15% przechodzą przez układ krążenia wrotnego, gdzie są metabolizowane, a po koniugacji z kwasem glukuronowym zostają wydalone. U kobiet po doustnym HST 80% estrogenów przechodzi zaś przez układ wrotny wątroby, gdzie po metabolizowaniu i estryfikacji z kwasem glukuronowym część zostaje wydalona, a część ponownie uległa wchłonięciu w jelicie cienkim do krwiobiegu, prowadząc do sumowania z kolejnymi dawkami terapeutycznymi i rozwoju hiperestrogenizmu. Znamiennie duże stężenie estrogenów u kobiet po HST koresponduje z hiperprolaktynemią, ponieważ estrogeny pobudzają podwzgórzowy czynnik do wydzielania prolaktyny oraz obniżają aktywność czynnika hamującego wydzielanie prolaktyny przez komórki laktotropowe przysadki mózgowej.

Zmodyfikowana przezskórna HRT zapewnia optymalne stężenia estrogenów i P, których krzywe charakterystyki w cyklu terapeutycznym są zbliżone do fizjologicznych [16]. Stężenia te nie tylko poprawiają jakość życia, lecz także zabezpieczają przed rozwojem miażdżycy tętnic, nadciśnienia tętniczego i zawału serca oraz schorzeniami gruczołu piersiowego w przypadku długoterminowej ekspozycji na estrogeny. Zróżnicowana przezskórna MHRT u kobiet z obciążonym wywiadem chorobowym stosowana przewlekle nie zaburza fizjologicznej równowagi w układzie krzepnięcia. Hormonoterapia przezskórna MHRT wykazuje działanie kardioprotekcyjne [27] poprzez modulujący wpływ na metabolizm lipidów, zmniejszenie stężeń Hcy ($p < 0,01$) i CRP ($p < 0,01$), co jest zgodne z doniesieniami innych autorów [6]. Zwiększone stężenie CRP w osoczu w badaniach wstępnych u kobiet grupy II stanowi jeden z najsilniejszych czynników rokowniczych wystąpienia chorób sercowo naczyniowych [26]. Modulujący wpływ MHRT na ciśnienie tętnicze związane jest nie tylko z obniżeniem aktywności układu renina–angiotensyna–aldosteron, lecz także z indukcją syntezy tlenku azotu i cyklicznego *3',5'-monofosforanu guanozyny* działającego wazodylatacyjnie na tętnice obwodowe i naczynia wieńcowe [28]. Natomiast doustna HST w obecnych badaniach zwiększa znamiennie stężenia CRP ($p < 0,001$), Hcy ($p < 0,001$), aktywuje układ renina–angiotensyna–aldosteron, który nieznamiennie prowadzi do rozwoju nadciśnienia granicznego.

W omawianym prospektywnym badaniu oceniającym 20 wskaźników biochemicznych związanych z rozwojem miażdżycy i zakrzepicy naczyń wykazano, że podwyższony współczynnik TC/HDL i duże stężenia TG, Fb, CRP oraz zmniejszenie stężeń HDL-C i białek antykoagulacyjnych są najsilniejszymi w badaniu przesiewowym markerami rozwoju miażdżycy i zakrzepicy. Analizy statystyczne oceniające skuteczność leczenia u kobiet stosujących doustną HST na stężenie białka S, białka C i AT III wykazały znamienną poprawę dopiero po 3 latach, natomiast u kobiet stosujących MHRT już po rocznym leczeniu stwierdzono normalizacje stężeń badanych wskaźników z tendencją poprawy w toku 5-letniej obserwacji w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

Wnioski

1. U kobiet stosujących doustną hormonoterapię uzupełniającą wysoce znamienne większe stężenie estrogenów w porównaniu z terapią przezskórną mogą być spowodowane inną dystrybucją estrogenów i zaburzeniami metabolizmu.
2. Rodzaje hormonów i sposoby dawkowania zmodyfikowanej hormonoterapii zastępczej wywołały korzystny, metabolizujący wpływ na stężenia hormonów płciowych, frakcji lipidowych i nielipidowych oraz ciśnienie tętnicze u kobiet w okresie pomenopauzalnym.
3. U kobiet stosujących zmodyfikowaną przezskórną hormonoterapię zmiennymi dawkami w cyklu terapeutycznym, wartości estradiolu, estronu i progesteronu zapewniają optymalne stężenia, których krzywe charakterystyki są zbliżone do fizjologicznych w cyklu menstruacyjnym.
4. Brak zmian w stężeniach niektórych wskaźników lipidowych i nielipidowych w porównaniu z wartościami

wyjściowymi u kobiet stosujących doustną hormonoterapię uzupełniającą przemawia za upośledzoną funkcją wątroby z powodu efektu pierwszego przejścia estrogenów przez układ wrotny wątroby.

Piśmiennictwo

1. Hak AE, Polderman KH, Westendorp IC, et al. Increased plasma homocysteine after menopause. Atherosclerosis 2000; 149: 163-8.
2. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, et al. Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. JAMA 1999; 281: 1817-21.
3. Suk Danik J, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a), hormone replacement therapy, and risk of future cardiovascular events. I Am Coll Cardiol 2008; 52: 124-31.
4. Simsek Z, Ekinci O, Cindoruk M, et al. Fibrinogen storage disease without hypofibrinogenemia associated with estrogen therapy. BMC Gastroenterol 2005; 5: 36.
5. Saraç F, Saydam G, Sahin F, et al. Effects of hormone replacement therapy on insulin resistance and platelet function tests. Med Princ Pract 2009; 18: 43-7.
6. Arsenault BJ, Earnest CP, Després JP, et al. Obesity, coffee consumption and CRP levels in postmenopausal overweight/obese women: importance of hormone replacement therapy use. Eur J Clin Nutr 2009; 63: 1419-24.
7. Silvestri A, Gebara O, Vitale C, et al. Increased levels of C-reactive protein after oral hormone replacement therapy may not be related to an increased inflammatory response. Circulation 2003; 107: 3165-9.
8. Hsia J, Otvos JD, Rossouw JE, et al. Lipoprotein particle concentration may explain the absence of coronary protection in the women's health initiative hormone trials. Atherioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28: 1666-71.
9. Canonico M, Scarabin PY. [Hormone therapy and risk of venous thromboembolism: new insights from the ESTHER study]. Med Sci 2008; 24: 228-31.
10. Ott J, Kaufmann U, Bentz EK, et al. Incidence of thrombophilia and venous thrombosis in transsexuals under cross-sex hormone therapy. Fertil Steril 2010; 93: 1267-72.
11. Wooten JS, Phillips MD, Mitchell JB, et al. Resistance exercise and lipoproteins in postmenopausal women. Int J Sports Med 2011; 32: 7-13.
12. Aléssio AM, Höehr NF, Siqueira LH, et al. Association between estrogen receptor alpha and beta gene polymorphisms and deep vein thrombosis. Thromb Res 2007; 120: 639-45.
13. Stanosz S, Żochowska E, Stanosz M. [Biochemical aspects of modified, transdermal replacement hormone therapy]. Gin Pol 2007; 78: 922-8.
14. Bukowska H, Stanosz S, Żochowska E, et al. Does the type of hormone replacement therapy affect lipoprotein (a), homocysteine, and C-reactive protein levels in postmenopausal women? Metabolism Clin Exp 2005; 54: 72-8.
15. Bonduki CE, Lourenço DM, Motta EL, et al. Effect of estrogen-progestin hormonal replacement therapy on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. Clinics 2007; 62: 553-60.
16. Stanosz S, Żochowska E, Safranow K, et al. Influence of modified transdermal hormone replacement therapy on the concentrations of hormones, growth factors, and bone mineral density in women with osteopenia. Metabolism 2009; 58: 1-7.
17. WHO. Estimate of pressure artery according to WHO. Technical Report Series No. 628. World Health Organization, Geneva 1978.
18. Stanisz A. The obtained data were entered into a computerized database Statistica PL version 5 StartSoft (USA). 1998.
19. Stanosz S, Jastrzębska M, Sankowski Z. [Anticoagulation effect of estroprogesterone therapy in women in menopausal period]. Przegl Menopauz 2005; 1: 48-52.
20. Everett BM, Glynn RJ, Buring JE, Ridker PM. Lipid biomarkers, hormone therapy and the risk of venous thromboembolism in women. J Thromb Haemost 2009; 7: 588-96.
21. Bingol B, Gunenc Z, Yilmaz M, et al. Effects of hormone replacement therapy on glucose and lipid profiles and on cardiovascular risk parameters in postmenopausal women. Arch Gynecol Obset 2010; 281: 857-64.
22. Joshi PH, Krivitsky E, Qian Z, et al. Do We Know When and How to Lower Lipoprotein(a)? Curr Treat Options Cardiovasc Med 2010; 12: 396-407.
23. Lamon-Fava S, Herrington DM, Reboussin DM, et al. Changes in remnant and high-density lipoproteins associated with hormone therapy and progression of coronary artery disease in postmenopausal women. Atherosclerosis 2009; 205: 325-30.
24. Lamon-Fava S, Herrington DM, Horvath KV, et al. Effect of hormone replacement therapy on plasma lipoprotein levels and coronary atherosclerosis progression in postmenopausal women according to type 2 diabetes mellitus status. Metabolism. 2010; 59: 1794-800.
25. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet 2005; 365: 1415-28.
26. DeSancho MT, Dorff T, Rand JH. Thrombophilia and the risk of thromboembolic events in women on oral contraceptives and hormone replacement therapy. Blood Coagul Fibrinolysis 2010; 21: 534-8.
27. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003; 107: 363-9.
28. Stanosz S, Bartoszczuk P, Sieja K, et al. The cyclic guano sine 3'-, 5'- monophosphate concentration and estrogens In women with primary hipotonia. Acta Angiol 2002; 8: 29-35.