

Badania nad udziałem hormonów płciowych w etiopatogenezie miażdżycy tętnic wieńcowych u kobiet po menopauzie

Role of sex hormones in etiopathogenesis of coronary atherosclerosis in postmenopausal women

Beata Jołda-Mydłowska, Maria Witkowska

U kobiet liczba zachorowań na chorobę niedokrwienną serca wzrasta znacząco po menopauzie, zarówno naturalnej, jak i chirurgicznej. Natomiast stosowanie hormonalnej terapii zastępczej w ramach profilaktyki pierwotnej znacząco obniża u nich liczbę zachorowań na chorobę niedokrwienną serca. Celem badań była ocena stężenia wybranych hormonów płciowych, hormonów przedniego płata przysadki i globuliny wiążącej hormony płciowe i poszukiwanie związków między ich stężeniem a czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca u kobiet po menopauzie z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca. Do badań kwalifikowano kobiety co najmniej rok po menopauzie i objęto nimi 35 kobiet chorych na chorobę niedokrwienną serca w wieku 57 ± 4 lata i 33 kobiety zdrowe w wieku 56 ± 4 lata. U wszystkich badanych oznaczano we krwi stężenie hormonów: estriolu, estradiolu, estriolu, progesteronu, testosteronu, folikulostymuliny, lutropiny, globuliny wiążącej hormony płciowe oraz stężenie lipidów: cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL i jego frakcji HDL2 i HDL3, trójglicerydów i nadtlenków lipidów. Ponadto u wszystkich badanych mierzono wzrost, masę ciała, obwód talii i bioder oraz obliczano wskaźnik BMI i WHR. Stwierdzono, że u kobiet po menopauzie chorych na chorobę niedokrwienną serca stężenie estradiolu jest istotnie niższe niż u kobiet zdrowych, co może wskazywać na ochronną rolę tego hormonu, którego metaboliczny i neurohumoralny wpływ przeciwdziała rozwojowi miażdżycy. Ponadto u kobiet chorych wskaźnik BMI i WHR były istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej oraz ujemnie korelowały ze stężeniem globuliny wiążącej hormony płciowe, co wskazuje na związki między hormonami płciowymi a innymi czynnikami zagrożenia chorobą niedokrwienną serca.

Słowa kluczowe: hormony płciowe, choroba niedokrwienna serca.

(Przegląd Menopauzalny 2002, 2: 18–22)

Wstęp

Wykonywane w Polsce w ostatnich latach badania epidemiologiczne wykazały stale wzrastającą liczbę chorych na chorobę niedokrwienną serca, w tym wśród

kobiet. Śmiertelność z powodu choroby niedokrwiennej serca u kobiet w latach 1976–1988 wzrosła o 60% [8]. Jak wynika z badań epidemiologicznych i obserwacji klinicznych, istnieją znaczne różnice w zachorowalności i umieralności na chorobę niedokrwienną

Katedra i Klinika Kardiologii AM we Wrocławiu, kierownik: prof. dr hab. Bogumił Halawa



serca zależnie od wieku i płci. Zrodziło się więc przypuszczenie, że w patomechanizmie rozwoju miażdżycy mogą brać udział hormony płciowe. Na podstawie wieloletnich badań stwierdzono, że ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca u kobiet między 40. a 45. rokiem życia jest mniejsze niż u mężczyzn w tym samym wieku [6]. Natomiast u kobiet w okresie pomenopauzalnym oraz u kobiet z zaburzeniami wydzielania hormonów płciowych obserwuje się wzrost liczby zachorowań na to schorzenie. W badaniach populacji Framingham zaobserwowano 2-krotny wzrost zachorowań na chorobę niedokrwinną serca u kobiet w okresie pomenopauzalnym [1]. Inne badania wykazały, że w okresie pomenopauzalnym u kobiet między 45. a 54. rokiem życia następuje 3-krotny wzrost zachorowań na chorobę niedokrwinną serca i zgonów w jej przebiegu, w porównaniu z kobietami w tym samym wieku lecz będących w okresie perimenopauzalnym [3, 6]. Jednym z czynników odgrywających rolę w różnej, zależnej od wieku zapadalności kobiet na chorobę niedokrwinną serca może być wpływ hormonów płciowych. Jak dotąd wyniki badań nad ich udziałem w etiopatogenezie miażdżycy tętnic wieńcowych są kontrowersyjne.

Cel pracy

Celem badań była ocena, jaki profil hormonalny u kobiet po menopauzie sprzyja rozwojowi miażdżycy tętnic wieńcowych. Oceny dokonano na podstawie analizy stężenia wybranych hormonów płciowych oraz hormonów przedniego płata przysadki u kobiet po menopauzie, chorych na chorobę niedokrwinną serca i porównaniu ich ze stężeniem u kobiet zdrowych, a także analizy związków między stężeniem tych hormonów a wybranymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca.

Materiał i metoda

Badania wykonano u 68 kobiet podzielonych na 2 grupy:

Grupa I – 35 kobiet chorych na chorobę niedokrwinną serca w wieku 49-63 lat (średnio 57 ± 4 lata), w tym 5 z przebytym zawałem mięśnia serca.

Grupa II (kontrolna) – 33 zdrowe kobiety w wieku 50–61 lat (średnio 56 ± 4 lata).

Badane grupy nie różniły się między sobą wiekiem w stopniu istotnym statystycznie.

Do badań kwalifikowano kobiety co najmniej rok po menopauzie, a chore po zawale mięśnia serca przebyły go co najmniej 6 mies. przed włączeniem do badań.

Chorobę niedokrwinną serca rozpoznawano w oparciu o typowy wywiad, badanie przedmiotowe, elektrokardiogram spoczynkowy, elektrokardiograficzną próbę wysiłkową, echokardiograficzną próbę dobutaminową, echokardiograficzny test z persantyną oraz u niektórych chorych na podstawie koronarografii. Próby potwierdzające rozpoznanie choroby niedokrwiennej serca dobierano w zależności od wywiadu i stanu klinicznego. Badanie koronarograficzne wykonywano tylko u chorych, u których rozważano angioplastykę lub leczenie operacyjne. Kwalifikowani do badań chorzy nie byli nigdy leczeni preparatami hormonalnymi ani nie rozpoznawano u nich zaburzeń endokrynnych. Ponadto u badanych osób wykluczono schorzenia, które mogłyby wpływać na stężenie lipidów i stężenie badanych hormonów oraz wykluczono osoby z zaburzeniami syntezy białek. U chorych leczonych lekami przeciwdławicowymi badania wykonywano po odstawieniu leków, w warunkach szpitalnych, na czas równy co najmniej 5 okresom półtrwania.

Wszystkim badanym mierzono wzrost, masę ciała, obwód talii i obwód bioder oraz obliczano wskaźnik masy ciała (BMI) i wskaźnik obwód talii: obwód bioder (WHR) zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Ochrony Zdrowia [24]. Krew pobierano w warunkach standardowych: rano na czczo między 8:00–9:00 rano, po półgodzinnym odpoczynku po założeniu wenflonu do żyły odłokciowej, w celu oznaczenia stężenia badanych wskaźników. Stężenie folikulostymuliny (FSH) oznaczano metodą immunofluorescencyjną, zestawem *Delfia hFSH* firmy *Wallac Oy*, stężenie lutropiny (LH) oznaczano również metodą immunofluorescencyjną zestawem *Delphia hLH* firmy *Wallac Oy*. Stężenie estronu oznaczano radioimmunologicznie zestawem *Estrone (E1) RIA KIT* firmy *Inter Science Institute*, estradiolu immunofluorescencyjnie zestawem *Delfia Estradiol* firmy *Wallac Oy*, a estriolu radioimmunologicznie zestawem *Total Estriol Direct Radioimmunoassay KIT* firmy *Biotecx*. Stężenie progesteronu oznaczano metodą radioimmunologiczną zestawem *125 I-progesterone Radioimmunoassay (PEG) in vitro KIT* firmy *Institute of Isotopes of the Hungarian Academy of Sciences*, testosteronu też metodą radioimmunologiczną zestawem *Testosterone [125 I]* firmy *Orin Diagnostica*, a globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) metodą radioimmunologiczną zestawem *Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)* firmy *Diagnostic Systems Laboratories Inc.* Natomiast stężenie cholesterolu całkowitego oznaczano metodą enzymatyczną zestawem *Cholesterol Enzymatique PAP* firmy *Bio Merieux*, trójglicerydów metodą enzymatyczno-kolorymetryczną *Automated Analysis Boehringer Mannheim Triglycerides* firmy *Boehringer Mannheim*, a cholesterolu HDL oznaczano metodą



Tab. I. Wskaźnik masy ciała, iloraz obwód talii/obwód bioder oraz stężenie lipidów i nadtlenków lipidów w surowicy u badanych kobiet

Wskaźnik		BMI (kg/m ²)	WHR	Cholesterol całkowity (mg%)	Cholesterol LDL (mg%)	Cholesterol HDL (mg%)	Cholesterol HDL2 (mg%)	Cholesterol HDL3 (mg%)	Trójglic- rydy (mg%)	Nadtlenki lipidów (nmol/ml)
kobiety	X	26,42	0,785	238,04	151,93	62,20	34,33	32,68	124,07	1,85
zdrowe	SD	3,10	0,097	37,12	40,41	1,12	2,60	8,16	39,28	0,44
kobiety	X	29,14	0,901	249,74	162,35	57,18	32,85	32,28	147,62	2,15
chore	SD	5,03*	0,093*	63,86	63,13	16,15	13,21	9,74	55,20**	0,62
na ChNS										

* $p < 0,01$ ** $p < 0,05$; ChNS - choroba niedokrwienna serca, -BMI - wskaźnik masy ciała, WHR - wskaźnik obwód talii/obwód bioder

Tab. II. Stężenie hormonów przedniego płata przysadki mózgowej, hormonów płciowych i globuliny wiążącej hormony płciowe u badanych kobiet

Wskaźnik		FSH (U/l)	LH (U/l)	Estriol (pg/ml)	Estradiol (pg/ml)	Estriol (pg/ml)	Progesteron (ng/ml)	Testosteron (ng/ml)	SHBG (nmol/l)
kobiety	X	34,99	25,76	105,92	49,00	7,65	2,40	1,03	49,00
zdrowe	SD	21,10	19,20	36,19	55,43	4,98	4,89	2,32	31,87
kobiety	X	43,86	25,06	109,49	25,39	10,63	0,70	1,59	39,86
chore	SD	30,61	16,38	26,73	22,24 **	9,98	1,18	1,97	24,87

** $p < 0,05$; ChNS - choroba niedokrwienna serca; FSH - folikulostymulina; LH - lutropina; SHBG - globulina wiążąca hormony płciowe

precypitacji wg Bursteina i wsp. oraz Lopesa-Vrelli i wsp., cholesterolu HDL2 i HDL3 metodą precypitacji wg Gideza i wsp. [31].

Stężenie cholesterolu LDL wyliczano z wzoru:

Cholesterol całkowity - (trójglicerydy/5 + cholesterol HDL) = Cholesterol LDL

Stężenie nadtlenków lipidów oznaczano metodą kolorymetryczną wg Satoh K. [76].

Analizę statystyczną wybranych parametrów przeprowadzono obliczając średnie oznaczanych zmiennych i ich odchylenia standardowe. Rozkłady zmiennych sprawdzano testem Kołmogorowa-Smirnova, a homogeniczność wariancji testem Fishera-Snedocora. Przy analizie zmiennych o rozkładzie normalnym stosowano testem *t-Studenta* dla par niepowiązanych. Dla zmiennych bez rozkładu normalnego stosowano test nieparametryczny *U Manna-Whitneya*. Związki pomiędzy badanymi parametrami analizowano obliczając współczynnik korelacji *r* Pearsona lub *R* Spearmana. Wyniki uznawano za istotne statystycznie jeśli poziom istotności był mniejszy niż 0,05 ($p < 0,05$).

Wyniki

Wyniki przeprowadzonych badań przedstawiono w tab. I i II Wskaźnik masy ciała i wskaźnik obwód talii/obwód bioder był istotnie wyższy w badanej

grupie kobiet chorych na chorobę niedokrwienną serca w porównaniu do kobiet zdrowych. Oceniając stężenie badanych lipidów stwierdzono u kobiet chorych istotnie wyższe stężenie trójglicerydów w porównaniu do grupy kontrolnej, natomiast stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, cholesterolu HDL i jego frakcji oraz nadtlenków lipidów nie różniło się istotnie. Stężenie folikulostymuliny i lutropiny, estronu, estriolu, progesteronu i testosteronu oraz globuliny wiążącej hormony płciowe u kobiet z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca nie różniło się istotnie w porównaniu do kobiet zdrowych. U kobiet chorych na chorobę niedokrwienną serca stwierdzono prawie 2-krotnie niższe stężenie estradiolu w porównaniu do kobiet zdrowych z grupy kontrolnej ($p < 0,05$). U zdrowych kobiet stężenie estriolu korelowało dodatnio z wartością ilorazu obwód talii/obwód bioder ($r = 0,599$, $p < 0,0005$). Stężenie estriolu w tej grupie korelowało ponadto ze stężeniem cholesterolu LDL ($r = 0,385$, $p < 0,05$), a ujemnie ze stężeniem cholesterolu HDL ($r = -0,373$, $p < 0,05$), zaś stężenie testosteronu dodatnio ze stężeniem trójglicerydów ($r = 0,353$, $p < 0,05$). W grupie kobiet zdrowych stężenie globuliny wiążącej hormony płciowe korelowało ujemnie ze stężeniem nadtlenków lipidów ($r = -0,403$, $p < 0,01$). W grupie kobiet chorych na chorobę niedokrwienną serca stęże-



nie globuliny wiążącej hormony płciowe korelowało ujemnie z wskaźnikiem masy ciała ($r = -0,373$, $p < 0,05$) i wartością ilorazu obwód talii/obwód bioder ($r = -0,366$, $p < 0,05$). Natomiast nie wykazano związków pomiędzy stężeniem estrogenów, progesteronu i testosteronu, a innymi badanymi wskaźnikami.

Dyskusja

Zwiększenie ryzyka zachorowania na chorobę niedokrwienną serca u kobiet po menopauzie, a więc po wypadnięciu hormonalnej funkcji jajników wyrażającej się obniżeniem stężenia estrogenów i progesteronu sugeruje, że hormony płciowe odgrywają istotną rolę w etiopatogenezie miażdżycy. Za takim poglądem przemawiają następujące dane. Po pierwsze – liczba zachorowań na chorobę niedokrwienną serca wzrasta zarówno po menopauzie naturalnej, jak i chirurgicznej [1, 3]. Ponadto u kobiet w okresie pomenopauzalnym pojawiają się niekorzystne zmiany w metabolizmie lipidów, wywołane prawdopodobnie niedoborem estrogenów. Do zmian tych należy obniżenie stężenia ochronnie działającego cholesterolu HDL oraz wzrost stężenia cholesterolu LDL, który ma silne właściwości aterogenne [1, 7, 19]. Estrogeny hamują również procesy oksydacji cholesterolu LDL i aktywują jego metabolizm w komórkach śródbłonna naczyniowego, co w przypadku ich niedoboru sprzyja odkładaniu się lipidów w ścianie tętnic [13, 15]. Estrogeny wpływając bezpośrednio na ścianę naczyń działają wazodylatacyjnie oraz hamująco na powstawanie złożeń miażdżycowych [15, 16]. Ich wielokierunkowe działanie wazodylatacyjne wynika z aktywacji syntezy NO i prostaglandyn o działaniu rozkurczającym naczynia krwionośne, hamującego wpływ na syntezę endoteliny oraz właściwości blokera kanału wapniowego. W dodatku estrogeny zwiększają oporność błon fosfolipidowych na działanie wolnych rodników tlenowych i hamują syntezę tkanki śródmiąższowej poprawiając strukturę ściany tętnic. Ponadto estrogeny wpływają na syntezę czynników prozakrzepowych. Obniżenie stężenia estrogenów po menopauzie powoduje wzrost stężenia fibrynogenu i VII czynnika krzepnięcia, a włączenie leczenia estrogenami obniża stężenie fibrynogenu i agregację płytek indukowaną przez adrenalinę [2, 5]. Również obecność receptorów estrogenowych w ścianie tętnic wieńcowych oraz w komórkach mięśnia serca przemawia za udziałem tych hormonów w czynności układu krążenia [15, 16]. Szczególnie istotnym argumentem wskazującym na udział hormonów płciowych w patogenezie choroby niedokrwiennej serca są obserwacje, że suplementacja hormonów płciowych (głównie estrogenów) po menopauzie redukuje wiele czynników zagrożenia, zapobiega zawałowi mięśnia serca i rozwojowi choroby niedokrwiennej serca oraz popra-

wia rokowanie u kobiet z już rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca, co zostało potwierdzone w wielu badaniach [3, 7, 9, 12, 18, 20].

Niezwykle istotnym spostrzeżeniem w naszych badaniach jest stwierdzenie, że w badanej przez nas grupie kobiet chorych na chorobę niedokrwienną serca stężenie estradiolu, estrogenu o najsilniejszym działaniu, było istotnie niższe w porównaniu do kobiet zdrowych w tym samym wieku. Na uwagę zasługuje fakt, że u kobiet chorych na chorobę niedokrwienną serca nie było istotnych różnic w stężeniu w surowicy pozostałych estrogenów: estronu i estriolu w porównaniu do grupy kontrolnej. W całym dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono ani jednego doniesienia, którego przedmiotem byłaby ocena stężenia estrogenów u kobiet po menopauzie chorych na chorobę niedokrwienną serca. Phillips [14] na podstawie własnych obserwacji i wyników badań innych autorów wyraża przypuszczenie, że przyczyną wzrostu liczby zachorowań na chorobę niedokrwienną serca u kobiet po menopauzie może być nagle występujący deficyt progesteronu. W naszych badaniach nie stwierdzono istotnych różnic między stężeniem progesteronu w surowicy kobiet chorych na chorobę niedokrwienną serca w porównaniu do kobiet zdrowych. W piśmiennictwie niewiele jest prac zajmujących się oceną stężenia hormonów płciowych u chorych na chorobę niedokrwienną serca i ich związków z innymi czynnikami ryzyka. U kobiet z brzuszny typem otyłości obserwowano wzrost stężenia androgenów. U tych kobiet wykazano częstsze występowanie zaburzeń gospodarki lipidowej, cukrzycy i choroby niedokrwiennej serca [4]. W naszych badaniach u kobiet chorych na chorobę niedokrwienną serca stwierdzono istotnie wyższy wskaźnik masy ciała oraz wyższą wartość ilorazu obwód talii/obwód bioder, jednak nie wykazano u nich wyższego stężenia testosteronu ani niższego stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe, której stężenie jest dobrym wskaźnikiem androgenizacji ustroju. Podobne zmiany były opisywane w pracach innych autorów [4, 10].

Wnioski

1. U kobiet po menopauzie chorych na chorobę niedokrwienną serca stężenie estradiolu jest istotnie niższe niż u kobiet zdrowych, co wskazuje na ochronną rolę tego hormonu przeciwdziałającą rozwojowi choroby niedokrwiennej serca.

2. Zarówno podwyższony wskaźnik masy ciała, jak i iloraz obwodu talii/obwodu bioder u kobiet chorych na chorobę niedokrwienną serca (w porównaniu do grupy kobiet zdrowych) korelowały ujemnie ze stężeniem globuliny wiążącej hormony płciowe, co wskazuje na związki między hormonami płciowymi a innymi czynnikami zagrożenia chorobą niedokrwienną serca.



Summary

Objective and design: Many observations suggest that hormones take part in pathogenesis of atherosclerosis and play a role in sex- and age dependent incidence of ischaemic heart disease. The aim of the study was to evaluate the concentration of selected sex hormones and find correlations between the concentration of studied sex hormones and the risk factors of ischaemic heart disease in postmenopausal women with diagnosed ischaemic heart disease.

Materials: Studies were performed in 68 women – 35 women with ischaemic heart disease and 33 healthy women in the control group (all women were at least one year after menopause).

Methods: In all patients and control subjects the concentration of the following hormones was determined: estrone, estradiol, estriol, progesterone, testosterone, FSH, LH, SHBG and the following lipids: total cholesterol, HDL cholesterol (HDL2 and HDL3), triglycerides, lipid peroxides. Moreover, height, body weight, waist and hip circumference, BMI and WHR were measured. Statistical analysis of results was done with use of Student-T and U Mann-Whitney test.

Conclusions: 1. It was found that in post-menopause women with ischaemic heart disease the estradiol concentration was significantly lower than in healthy women, which may suggest a protective role of this hormone inhibiting the development of atheromatosis by its metabolic and neurohormonal properties. 2. BMI was significantly higher in female patients with ischaemic heart disease than control group. WHR value was higher in female patients than in healthy women. BOTH higher BMI and WHR index in women with ischaemic heart disease inversely correlated with SHBG concentration, which suggests relations between sex hormones and risk factors for ischaemic heart disease.

Key words: sex hormones, ischaemic heart disease.

Piśmiennictwo

1. Assmann G, Von Eckardstein A. Coronary heart disease risk factors in women. *Lipid Review*. 1991; 5: 37.
2. Bar J, Tepper R, Fuchs J, et al. The effect of estrogen replacement therapy on platelet aggregation and adenosine triphosphate release in postmenopausal women. *Obstet Gyn* 1993; 81: 261.
3. Barret-Conor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265: 1861.
4. Białkowska M. ECG abnormalities and coronary risk factors in abdominal and gluteal-femoral obesity. *Żyw Człow Met* 1990; 7: 276.
5. Bittner V. Primary and secondary prevention of ischaemic heart disease. *Cur Opin Cardiol* 1994; 9: 417.
6. Bohdanowicz-Pawlak A, Milewicz A, Amałowicz B, et al. Wpływ Oestro-feminalu na gospodarkę lipidową u kobiet postmenopauzalnych. *Wiad Lek* 1992; 45: 689.
7. Bremen Th, Leyendecker G. Hormonelle Substitutionstherapie in der Menopause. *ZFA* 1992; 68: 656.
8. Broda G, Rywik S, Kurjata P, et al. Zachorowalność na zawał serca oraz śmiertelność w zawał serca populacji prawobrzeżnej Warszawy program POL-MONICA. *Kardiologia Pol* 1994; 41: 381.
9. Colditz GA, Willet WC, Stampfer MJ, et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316: 1105.
10. Drouin P, Basdevant A, Bringer J i wsp. Somatyczne powikłania otyłości. Edycja sponsorowana przez firmę Servier Polska, ul. Wawelska 14, 02-061 Warszawa.
11. Gidez LI, Miller GJ, Burstein M. Separation and quantitation of subclasses of human plasma high density lipoproteins by a simple precipitation procedure. *J Lipid Res* 1982; 23: 1206.
12. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, et al. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1069.
13. Negre-Savayre A, Pierraggi MT, Mabile L, et al. Protective effect of 17 beta estradiol against the cytotoxicity of minimally oxidized LDL to cultured bovine aortic endothelial cells. *Atherosclerosis*. 1993; 99: 207.
14. Phillips AN, Sothmann MS, Hoffmann RG, et al. Adiposity, fat distribution, and cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 1989; 110: 867.
15. Psaty BM, Heckbert SR, Atkins D, et al. A review of the association of estrogens and progestins with cardiovascular disease in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1421.
16. Riedel M, Rafflenbeul W, Lichtlen P. Ovarian sex steroids and atherosclerosis. *Clin Invest* 1993; 71: 406.
17. Satoh K. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by new colorimetric method. *Clin Chim Acta* 1978; 90: 37.
18. Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the Nurses Health Study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756.
19. Tomala J, Kossowski P, Witek A, et al. Zmiany stężeń lipidów i lipoprotein w surowicy krwi kobiet we wczesnym okresie po kastracji chirurgicznej. *Gin Pol* 1992; 63: 344.
20. Wahl P, Walden C, Knopp R, et al. Effect of estrogen/progestin potency on lipid/lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1983; 308: 862.

Adres do korespondencji

Katedra i Klinika Kardiologii AM we Wrocławiu
ul. Pasteura 4
50-367 Wrocław

