

ANDRZEJ KARMOWSKI<sup>1</sup>, KRZYSZTOF A. SOBIECH<sup>2</sup>, MARIUSZ MARKUSZEWSKI<sup>3</sup>, JACEK MAJDA<sup>4</sup>,  
KRZYSZTOF ŁĄTKOWSKI<sup>1</sup>, MIKOŁAJ KARMOWSKI<sup>1</sup>, MARTA BALCEREK<sup>5</sup>, ELŻBIETA KOTARSKA<sup>1,2</sup>

## Wskaźniki lipidowe w ocenie monitorowania hormonalnej terapii zastępczej u kobiet w okresie postmenopauzalnym\*

### Values of the Lipid Indexes in Monitoring of the Hormone Replacement Therapy in the Postmenopausal Women

<sup>1</sup> I Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa AM we Wrocławiu

<sup>2</sup> Akademia Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

<sup>3</sup> Dolnośląskie Centrum Ginekologiczne we Wrocławiu

<sup>4</sup> IV Szpital Wojskowy we Wrocławiu

<sup>5</sup> NZOZ Mediconcept we Wrocławiu

#### Streszczenie

**Wprowadzenie.** Do monitorowania trwającej 12 miesięcy hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) w 20-osobowej grupie pacjentek zastosowano wskaźniki lipidowe, w tym niedawno opisany indeks WL.

**Cel pracy.** Porównanie różnych wskaźników lipidowych oraz określenie skuteczności terapeutycznej w czasie HTZ.

**Materiał i metody.** Materiał stanowiła surowica krwi 20 kobiet w wieku 51–63 lat (średnia wieku  $57,5 \pm 4,8$  roku). Oznaczono stężenie parametrów gospodarki lipidowej i wyznaczono wskaźniki lipidowe.

**Wyniki.** W surowicy krwi kobiet poddanych HTZ wykazano dużą skuteczność zastosowanej terapii po okresie 12 miesięcy oraz statystycznie istotne zmiany parametrów gospodarki lipidowej. Jedynym wskaźnikiem lipidowym, który wykazywał statystycznie istotne zmiany był indeks WL.

**Wnioski.** Stosując doustnie tabletkę zawierającą 1 mg pochodnej estrogennej i 0,5 mg pochodnej gestagennej przez 12 miesięcy uzyskano ponad 90% skuteczność terapeutyczną oraz statystycznie istotny wzrost wskaźnika lipidowego WL. Wzrost wskaźnika oraz skuteczność terapeutyczna zależy od czasu trwania HTZ. Spośród zastosowanych wskaźników lipidowych można rekomendować indeks WL do oceny monitorowania HTZ u kobiet (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 4, 725–729).

**Słowa kluczowe:** wskaźniki lipidowe, hormonalna terapia zastępcza.

#### Abstract

**Background.** For the monitoring of the hormonal replacement therapy lasting 12 months in 20 patients there were used the lipid indexes, among them newly reported WL index.

**Objectives.** The aim of this research was to compare the different lipid indexes and the therapeutic efficiency during the hormonal replacement therapy.

**Material and Methods.** All the measurements were made in the blood serum from the 20 women at age 51 to 63 years (mean  $57.5 \pm 4.8$  years). The lipid parameters were measured as well as the lipids indexes were calculated.

**Results.** In the blood serum obtained from hormonal treated women the high efficiency of applied therapy was proved after 12 months as well as the statistical insignificance of lipids changes. The only diagnostic index with the statistical significance was the WL index.

**Conclusions.** Oral applied pills with 1 mg of estrogen derivatives and 0.5 mg gestagen derivatives during 12 months show the 90% of both the therapeutic success and the statistical significant increase in the WL index depend on the time of curacy. Among the calculated indexes, the WL index should be recommended for the HTZ monitoring (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 4, 725–729).

**Key words:** lipid indexes, hormonal replacement therapy.

\* Praca wykonana w ramach grantu naukowego nr 500/03 AM we Wrocławiu.

Zmiany zachodzące w gospodarce lipidowej u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, nierzadko na tle hormonalnym, są istotnym problemem zdrowotnym. Utrata aktywności hormonalnej objawiająca się zmniejszonym wytwarzaniem estradiolu i progesteronu znajduje swoje odbicie w zmianach profilu lipidowego.

Ze względu na panującą rozbieżność wyników na temat wpływu terapii hormonalnej na gospodarkę lipidową wynikającą z wielu przyczyn, takich jak: sposób doboru pacjentek lub czas trwania leczenia, postanowiono wykorzystać do oceny tego procesu wskaźnik lipidowy, który został wybrany jako cenny marker w monitorowaniu zmian gospodarki lipidowej i rekomendowany do dalszych badań diagnostycznych [1–5].

## Materiał i metody

### Dobór grupy badawczej

Do badań wybrano 20-osobową grupę spośród ponad 80 kobiet po okresie menopauzy, które leczyły się w Dolnośląskim Centrum Ginekologii we Wrocławiu oraz leczone i konsultowane w I Katedrze i Klinice Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej we Wrocławiu w latach 2001–2003 z powodu nasilonych objawów klimakterycznych.

Wiek zakwalifikowanych badanych wynosił 51–63 lat (średnia wieku  $57,5 \pm 4,8$  roku). Hormonalną terapię zastępczą (HTZ) zastosowano po okresie 12–18 miesięcy od wystąpienia ostatniego krwawienia. Przed rozpoczęciem HTZ u wszystkich pacjentek wykonano zestawione badanie ginekologiczne, badanie sutków, badanie mammograficzne, badanie ultrasonograficzne narządu rodowego za pomocą sondy transwaginalnej 6,5 MhZ aparatem General Electric RT-X200 (USA).

W czasie przygotowań do przeprowadzenia badań wykonano ponadto testy biochemiczne, w tym test oznaczenia GGT w surowicy krwi (firmy POCh, Gliwice, Polska), aby wykluczyć kobiety ze schorzeniami wątroby, trzustki i dróg żółciowych.

W celu doboru selektywnej grupy badawczej przeprowadzono ocenę ciężkości objawów menopauzalnych, stosując skalę Kuppermanna i Greene'a. Do badań zostały zakwalifikowane kobiety, które osiągnęły > 25 punktów, co odpowiada co najmniej średniociężkiemu nasileniu objawów. Ocenę ciężkości objawów menopauzalnych przeprowadzono z użyciem obu skali, także po 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii.

Podczas terapii oceniano dodatkowo zmiany masy ciała za pomocą wskaźnika BMI ( $\text{kg} \times \text{m}^{-2}$ ). Przed rozpoczęciem HTZ przyjęto, że zostaną za-

kwalifikowane pacjentki, u których wskaźnik BMI będzie mieścił się w granicach wartości  $25\text{--}30 \text{ kg} \times \text{m}^{-2}$ . Średnia wartość tego wskaźnika wynosiła  $28,1 \pm 2,9 \text{ kg} \times \text{m}^{-2}$ .

Zakwalifikowane pacjentki otrzymywały w trybie ambulatoryjnym doustnie 1 powlekana tabletkę preparatu ActiVelle firmy NOVO NORDISK zawierającą 1 mg 17- $\beta$  estradiolu, naturalnego żeńskiego hormonu płciowego oraz 0,5 mg octanu noretisteronu, syntetycznej gestagennej pochodnej 19-nortestosteronu.

Podjęcie decyzji o wdrożeniu leczenia nastąpiło po indywidualnych rozmowach z pacjentkami, które zostały poinformowane o doborze, dawkowaniu, drodze podawania leku oraz o zasadach nadzoru nad leczeniem.

### Metody biochemiczne

Materiałem badawczym była krew pobrana z żyły odłokciowej. W uzyskanej surowicy oznaczono stężenie cholesterolu całkowitego (TCH) mierzonego metodą enzymatyczno-oksydazową, apolipoproteiny A<sub>1</sub> i B metodą immunoturbidymetryczną za pomocą odczynników firmy Orion Diagnostica na analizatorze Technicon RA1000 (USA), trójglicerydów (TG) metodą enzymatyczno-kolorymetryczną, lipoproteiny cholesterolu HDL metodą strącaniową. Lipoproteinę cholesterolu LDL obliczono ze wzoru Friedewalda.

Uzyskane wyniki pozwoliły na wyliczenie wskaźnika lipidowego WL ze wzoru [4, 5]:

$$WL = \frac{\left( \text{HDL} + \frac{\text{TG}}{6} \right) \times \frac{\text{ApoA}_1}{30}}{\left( \text{LDL} + \frac{\text{TG}}{5} \right) \times \frac{\text{ApoB}}{20}} \times 10$$

oraz inne współczynniki lipidowe: HDL/LDL, TCH/HDL i ApoA<sub>1</sub>/ApoB.

Uzyskane wyniki przedstawiono w postaci średnich arytmetycznych i odchyleń standardowych, które poddano analizie statystycznej testem *t*-Studenta.

## Wyniki

Z tabeli 1, która ilustruje zmiany badanych wskaźników lipidowych, wynika nieznaczny, statystycznie nieistotny wzrost HDL/TCH, HDL/LDL oraz ApoA<sub>1</sub>/ApoB w czasie trwania HTZ. Statystycznie istotny wzrost ( $p < 0,05$ ) wykazano dla indeksu lipidowego WL między badaniem B1 i B3, a więc dopiero po 12 miesiącach trwania kuracji.

W tabeli 2 przedstawiono skuteczność terapeutyczną zastosowanej HTZ, w której zestawiono wskaźniki klimakteryczne w trzech kolejnych badaniach. Zarówno w skali Kuppermana, jak i Greene'a obserwowano spadek wartości wskaźników istotny statystycznie ( $p < 0,01$ ) między wszystkimi trzema badaniami.

## Omówienie

Spośród wskaźników biochemicznych stosowanych do oceny stanu zdrowia kobiety w okresie menopauzalnym, a także w aspekcie towarzyszących chorób cywilizacyjnych, ważną rolę pełnią markery gospodarki lipidowej [6–10]. Mimo dobrze udokumentowanej w diagnostyce pozycji danych lipidowych, takich jak stężenie cholesterolu, HDL, LDL i TG, a także apolipoprotein, od dawna trwają badania nad opracowaniem wskaźnika lipidowego, który w możliwie optymalny sposób może ująć wymienione parametry laboratoryjne [11–15].

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa na temat zmian profilu lipidowego w czasie HTZ można wykazać poważne rozbieżności w wartości uzyskanych danych, które można tłumaczyć głównie doborem pacjentek, ich wiekiem, czasem trwania leczenia, wartością BMI oraz zapewne stosowaną dietą [16–18]. Dlatego też jedni autorzy nie obserwowali istotnych zmian w stężeniu frakcji lipidowych, innym natomiast udało się wykazać niewielki wzrost frakcji HDL oraz nieznaczne obniżenie stężenia frakcji LDL [19, 20].

W przedstawionej pracy szczególną uwagę zwrócono na dobór badanej grupy; do badań nie

kwalifikowano pacjentek z otyłością ( $BMI > 30 \text{ kg} \times \text{m}^{-2}$ ) oraz z dużym stężeniem cholesterolu całkowitego i trójglicerydów (przekraczającym odpowiednio 300 mg/dl i 400 mg/dl). Pacjentki podczas terapii nie stosowały preparatów obniżających stężenie cholesterolu, i, jak podały w wywiadzie, różnych form diety, co potwierdza fakt, że wartości BMI po przeprowadzonej terapii pozostawały niezmienione [3, 12, 14].

Jak wykazały przeprowadzone badania, profil lipidowy u pacjentek nie zmieniał się istotnie. Niewielkie różnice stężenia badanych wskaźników nie były statystycznie istotne. Niemniej można zauważyć tendencję do korzystnych zmian profilu lipidowego, a szczególnie dotyczy to stężenia HDL i ApoA<sub>1</sub> [7, 14].

Jedynym wskaźnikiem, który był istotny statystycznie w przebiegu HTZ jest indeks lipidowy WL ( $p < 0,05$ ), którego wartość po 12 miesiącach terapii była wyższa w stosunku do poziomu wyjściowego. Tak spektakularnych zmian nie stwierdzono po 6 miesiącach terapii, co potwierdza własne kliniczne spostrzeżenia o korzystnym wpływie wydłużenia postępowania terapeutycznego.

Wskaźnik lipidowy WL jest statystycznie istotny w porównaniu z innymi, także ważnymi indeksami, jak: HDL/LDL, ApoA<sub>1</sub>/ApoB. W ten sposób potwierdzono wstępne dane autorów tego indeksu, którzy także wykazali jego wyższość nad wymienionymi wskaźnikami [2, 4].

Z punktu widzenia klinicznego można zapytać, czy dzięki zastosowanemu wskaźnikowi lipidowe-

**Tabela 1.** Wartość i analiza statystyczna wskaźników lipidowych w surowicy krwi kobiet w trzech kolejnych badaniach podczas terapii hormonalnej

**Table 1.** Values and the statistical analysis of the lipid indexes in the blood serum of women in three following measurements during HRT

Wskaźnik (Index)	Terapia hormonalna (HRT)		
	przed – B1 (before – B1)	6 miesięcy po – B2 (6 months after – B2)	12 miesięcy po – B3 (12 months after – B3)
HDL/LDL	0,26± 0,03	0,26± 0,02	0,27± 0,02
HDL/LDL	0,45± 0,07	0,46± 0,05	0,49± 0,06
ApoA <sub>1</sub> /ApoB	1,01± 0,04	1,01± 0,04	1,03± 0,02
WL	3,61± 0,43	3,67± 0,32	3,91* ± 0,32

\* Istotność statystyczna: B1 : B3 – 0,05.

\* Statistical significance: B1 : B3 – 0.05.

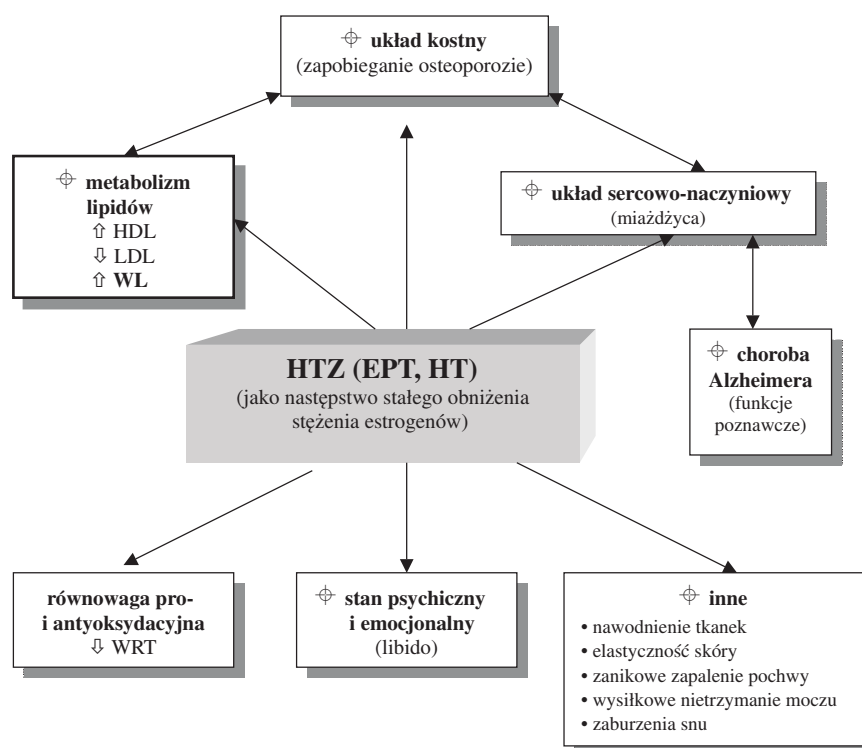
**Tabela 2.** Porównanie oceny objawów okresu przekwitania na podstawie wskaźników klimakterycznych oraz analiza statystyczna w trzech kolejnych badaniach podczas terapii hormonalnej

**Table 2.** Comparison of the menopausal symptoms according to the climacteric indexes and the statistical analysis in three following measurements during HRT

	Terapia hormonalna (HRT)		
	przed – B1 (before – B1)	6 miesięcy po – B2 (6 months after – B2)	12 miesięcy po – B3 (12 months after – B3)
Wskaźnik Kuppermana (Kuppermann index)	36,4± 7,9	12,8* ± 4,9	3,0*. ** ± 1,7
Wskaźnik Greene'a (Green index)	37,3± 8,1	14,8* ± 5,2	3,3*. ** ± 1,8

Istotność statystyczna: \* B1 : B2 – 0,01; \* B1 : B3 – 0,01; \*\* B2 : B3 – 0,01.

Statistical significance: \* B1 : B2 – 0.01; \* B1 : B3 – 0.1; \*\* B2 : B3 – 0.01.



**Ryc. 1.** Korzystny wpływ HTZ na organizm kobiety:  
⊕ stwierdzone lub wstępnie uznane korzystne działanie lub opóźnienie ewentualnych następstw

**Fig. 1.** Positive influence of the hormonal replacement therapy on the women organism:  
⊕ assumed to be positive

mu WL można z całą pewnością twierdzić, że HTZ korzystnie wpływa na gospodarkę lipidową, a w dalszej kolejności także chroni przed innymi chorobami w okresie pomenopauzalnym. Uwzględniając skuteczność terapeutyczną zastosowanej HTZ, szczególnie po 12 miesiącach (wartości > 90%), można było spodziewać się bardziej przekonujących zmian w stężeniu badanych lipidów, zwłaszcza podwyższenia stężenia frakcji HDL.

Zastosowana terapia hormonalna ma zatrzymać tendencję do spadku estrogenów oraz wpłynąć korzystnie na stężenie frakcji HDL i LDL [3, 19]. Taka informacja wynika z uzyskanych danych i pozwala z większą ufnością patrzeć na choćby niewielkie korzystne tendencje zachodzące w gospodarce lipidowej. Podobnie jak w przypadku kobiet po zabiegach ginekologicznych, również w czasie HTZ istnieje możliwość monitorowania pacjentek z pominięciem pomiaru stężenia hormonów, które jest wielokrotnie droższe i trudniejsze do wykonania w porównaniu z testami oceny profilu lipidowego [2, 21].

Na zależności HTZ–gospodarka lipidowa trzeba spojrzeć przez pryzmat stresu oksydacyjnego oraz nadprodukcję wolnych rodników tlenowych [22, 23]. Stres oksydacyjny wpływa niekorzystnie na gospodarkę lipidową przez wzrost stężenia LDL, które następnie zostają utleniane do form oks-LDL. Na skutek obniżonego stężenia estrogenów u kobiet po menopauzie występują nie tylko zaburzenia profilu lipidowego, ale także niekorzystne działania na ścianę naczyń krwionośnych, co niewątpliwie nasila proces miażdżycowy oraz zwiększa częstość występowania choroby niedokrwiennej serca [24–26]. Wynika to z faktu, że estrogenom przypisuje się właściwości antyoksydacyjne i istotny wpływ na równowagę pro- i antyoksydacyjną w organizmie [2, 27, 28].

Reasumując, HTZ oprócz wpływu na gospodarkę lipidową, której zmiany można monitorować za pomocą wskaźnika lipidowego WL, wykazuje wielokierunkowe oddziaływanie metaboliczne (ryc. 1) [19, 27, 29].

## Piśmiennictwo

- [1] Karmowski A, Sobiech KA, Majda J, Karmowski M, Markuszewski M, Kwietniak G, Kotarski A, Kotarska E, Wronecki K: Wartość wskaźnika lipidowego w surowicy krwi kobiet poddanych operacjom ginekologicznym w okresie okołomenopauzalnym. *Ginekolog* 2004, 75, 11, 847–851.
- [2] Kwietniak G: Znaczenie pomiaru współczynnika lipidowego w surowicy krwi kobiet poddanych operacjom ginekologicznym w okresie okołomenopauzalnym. Rozprawa doktorska. AM, Wrocław, 2002.
- [3] Markuszewski M: Wartość diagnostyczna wskaźnika lipidowego w ocenie monitorowania hormonalnej terapii zastępczej u kobiet. Rozprawa doktorska. AM, Wrocław, 2005 (w druku).
- [4] Wochyński Z, Sobiech KA, Majda J: Ocena progu adaptacji wysiłkowej żołnierzy za pomocą wskaźnika lipidowego w aspekcie kwalifikowania do testów sprawności fizycznej. *Lek Wojsk* 2001, 77, 218–221.



- [5] **Wochyński Z, Sobiech KA, Majda J:** Wskaźnik lipidowy (WS) w ocenie adaptacji wysiłkowej u lekkoatletów. „Problemy badawcze w lekkoatletyce”, Wydawnictwo AWF, Wrocław 2000, 227–231.
- [6] **Alexandersen P, Haarbo J, Christiansen C:** Impact of combined hormone replacement therapy on serum lipid metabolism: new aspects. *Gynecol Endocrinol* 1997, 11, 281–288.
- [7] **Aloysio D, de Gambacciani M, Meschia M, Pansini F, Bacchi Modena A, Bolis PF:** The effect of menopause on blood lipids and lipoprotein levels. *Atherosclerosis* 1999, 147, 147–153.
- [8] **Chojnowska-Jezierska J:** Zaburzenia gospodarki lipidowej w okresie przekwitania – wpływ substytucyjnej terapii hormonalnej. *Ginekol Prakt* 1995, 3, 37–38.
- [9] **Genazzani AR, Gambacciani M:** HRT in the third millennium. *Maturitas* 2001, 38, S4–S55.
- [10] **Odel WD, Burger HG:** Menopause and hormone replacement. In: *Endocrinology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia 2001.
- [11] **Farish E, Fletcher CD, Dagen MM, Hart DM, Al-Azzawi F, Parkin DE, Howie CA:** Lipoprotein and apolipoprotein levels in postmenopausal women on continuous oestrogen/progestogen therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989, 96, 358–364.
- [12] **Kenemans P:** Menopause, hormone replacement therapy and menopausal symptoms. *J Epidemiol Biostat* 1999, 4, 141–146.
- [13] **Kim CJ, Kim TH, Ryu WS, Ryoo UH:** Influence of menopause on high density lipoprotein-cholesterol and lipids. *J Korean Med Sci* 2000, 15, 380–386.
- [14] **Lyu LC, Yeh CY, Lichtenstein AH, Li Z, Ordovas JM, Schaefer EJ:** Association of sex, adiposity, and diet with HDL subclasses in middle-aged Chinese. *Am J Clin Nutr* 2001, 74, 64–71.
- [15] **Nowicka G:** Współczesne spojrzenie na antyaterogenne działanie lipoprotein o wysokiej gęstości. *Czyn Ryz* 1998, 4, 12–34.
- [16] **Binder EF, Birge SJ, Kohrt WM:** Effects of endurance exercise and hormone replacement therapy on serum lipids in older women. *J Am Geriatr Soc* 1996, 44, 231–236.
- [17] **Christiansen C:** Hormone replacement therapy for the postmenopausal women. *Maturitas* 2001, 38, S1–S5.
- [18] **Dębski R:** Hormonalna terapia zastępcza w okresie postmenopauzalnym. *Ginekol Prakt* 1995, 5, 23–27.
- [19] **Ettinger B:** Overview of estrogen replacement therapy: a historical perspective. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998, 217, 2–5.
- [20] **Rodriguez-Aleman F, Torres JM, Cuadros JL, Ruiz E, Ortega E:** Effect of estrogen-progestin replacement therapy on plasma lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Endocrinol Res* 2000, 26, 263–273.
- [21] **Karmowski A, Sobiech KA, Majda J, Karmowski M, Terpiłowski Ł, Markuszewski M, Kwietniak G, Kotarski A, Kotarska E:** Znaczenie pomiaru wskaźników gospodarki lipidowej w surowicy krwi kobiet poddanych operacjom ginekologicznym w okresie okołomenopauzalnym. *Przegl Ginekol Pol* 2003, 3, 219–223.
- [22] **Pertyńska MP, Tchórzewski H, Lewkowicz P, Paśnik J, Pertyński T:** Ocena wpływu hormonalnej terapii zastępczej u kobiet w okresie menopauzalnym na zdolność generacji reaktywnych form tlenu przez neutrofile krwi obwodowej. *Ginekol Pol* 2000, 71, 55–62.
- [23] **Radowicki S, Jankowska S, Kunicki M:** Wpływ hormonalnej terapii zastępczej (doustnej i przezskórnej) na aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (Zn/Cu – SOD) u kobiet po menopauzie. *Ginekol Pol* 2003, 74, 282–287.
- [24] **Gerhard M, Walsh BW, Tawakol A, Haley EA, Creager SJ:** Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium – dependent vasodilation in postmenopausal women. *Circulation* 1998, 98, 1158–1163.
- [25] **Kamali P, Muller T, Lang U, Clapp FJ:** Cardiovascular responses of perimenopausal women to hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 182, 17–22.
- [26] **Kenemans P, van Unnik GA, Mijatovic V, van der Moren MJ:** Perspectives in hormone replacement therapy. *Maturitas* 2001, 38, S41–S48.
- [27] **Radowicki S, Skórzewska K, Borakowska B, Wierzba W, Michalewski K:** Ocena skuteczności klinicznej i wpływu na wybrane parametry metabolizmu walerianu estradiolu w połączeniu z octanem medroksyprogesteronu u kobiet w okresie przekwitania. *Ginekol Pol* 2004, 75, 39–46.
- [28] **Ramirez MP, Haas S:** Hormone replacement therapy for women: the benefits, risks and consideration for use in 2003. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2003, 10, 400–418.
- [29] **Townsend J:** Hormone replacement therapy: assessment of present use, costs and trends. *Br J Gen Pract* 1998, 48, 955–958.

### Adres do korespondencji:

Andrzej Karmowski  
I Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa AM  
ul. Chałubińskiego 3  
50-369 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 29.12.2004 r.

Po recenzji: 31.01.2005 r.

Zaakceptowano do druku: 31.01.2005 r.

Received: 29.12.2004

Revised: 31.01.2005

Accepted: 31.01.2005