

Jak ovlivňují kortikoidy, růstový hormon a estrogeny lipidy a aterosklerózu

J. Marek, V. Hána, M. Kršek

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Mezi hormony, které výrazně ovlivňují lipidové spektrum a vývoj aterosklerózy, patří kortizol, růstový hormon a estrogeny. Kortizol urychluje aterosklerózu jednak dyslipidemií, jednak v důsledku zmnožení viscerálního tuku, vznikem hypertenze, zvýšením inzulínové rezistence a rozvojem snížené glycidové tolerance až rozvojem diabetes mellitus. I když hyperkortizolizmus vymizí, jak to bývá o vyléčených nemocných s Cushingovým syndromem, cévní stěna je vulnerabilnější k aterosklerotickému procesu natrvalo. U stavů s deficitem růstového hormonu dochází k dyslipidemiím, které vedou, nejsou-li včas léčeny substitucí růstovým hormonem, k postižení kardiovaskulárního aparátu. Estrogeny mají dvojí účinek: na cévní stěnu, která není ještě poškozena aterosklerotickým procesem, působí antiaterogenně, na cévní stěnu, kde se již ateroskleróza rozvinula, uplatňují svůj protrombotický účinek a působí destabilizaci ateromových plátů. Má-li léčba estrogeny sloužit jako ochrana před rozvojem aterogeneze, je nutno s ní začít v době, kdy žena nemá ještě poškozenou cévní stěnu aterosklerotickým procesem, je nejlépe používat přirozené hormony (estradiol) a pro ochranu endometria je kombinovat s krystalickým progesteronem aplikovaným lokálně – intravaginálně, podávat estrogeny v malých dávkách a upřednostňovat jejich parenterální podání. Genetickému ovlivnění estrogenního působení se však ani tak nevyhneme.

Klíčová slova: lipidy – ateroskleróza – kortizol – Cushingův syndrom – růstový hormon – akromegalie – estrogeny

How corticoids, growth hormone and oestrogens influence lipids and atherosclerosis

Summary: The hormones with a strong influence on the lipid spectrum and the development of atherosclerosis include cortisol, growth hormone and oestrogens. Cortisol accelerates atherosclerosis both through dyslipidemia and through an increase in visceral fat, hypertension, increased insulin resistance and the development of reduced glucose tolerance which may result in diabetes mellitus. Even when a cortisol excess disappears, as is the case of patients cured of Cushing syndrome, arterial walls remain permanently vulnerable to the atherosclerotic process. In conditions involving a lack of growth hormone, dyslipidemia develops and increases the burden on the cardiovascular system if not treated in a timely manner by the substitution of growth hormone. Oestrogens have a double effect: they have an anti-atherogenic effect on artery walls that are not yet damaged by an atherosclerotic process, but where atherosclerosis has already developed they have a prothrombotic effect and destabilise the atheromatous plaques. If oestrogen is to be used as protection against the onset of atherogenesis, it is necessary to start in a period when the atherosclerotic process has not yet begun to damage the woman's arterial walls and it is best to use natural hormones (estradiol) and to prevent endometriosis it should be combined with crystalline progesterone applied locally – intravaginally. Oestrogens should be given in small doses, preferably parenterally. Even this will not prevent genetic oestrogen effects though.

Key words: fats – atherosclerosis – cortisol – Cushing syndrome – growth hormone – acromegaly – oestrogens

Úvod

Velká část hormonů zasahuje do metabolismu lipidů a do rozvoje aterosklerózy. Některé z nich příznivým (kupř. tyroxin, růstový hormon, estrogeny, testosteron), jiné nepříznivým (kupř. kortikoidy či méně výrazně prolaktin) způsobem. Vybrali jsme hormony, které ovlivňují metabolismus lipidů a aterosklerózu nejmarkantněji. Mezi ně patří hormony štítné žlázy, korti-

koidy, růstový hormon a estrogeny. Hormony štítné žlázy si zaslouží samostatný článek. Zpracovali jej pro toto číslo Vnitřního lékařství MUDr. Jan Jiskra, Ph.D., doc. MUDr. Zdena Límanová, CSc., a MUDr. Marie Antošová pod názvem *Tyreopatie, dyslipidemie a kardiovaskulární riziko*. V tomto přehledu se chceme věnovat kortikoidům, růstovému hormonu a rovněž estrogenům.

Dyslipidemie a zvýšené kardiovaskulární riziko u hyperkortizolizmu

Cushingův syndrom je onemocněním s až 4krát zvýšenou kardiovaskulární mortalitou a morbiditou oproti běžné populaci [1]. Existují práce, které poukazují na to, že zvýšené kardiovaskulární riziko přetrvává i řadu let po úspěšném vyléčení Cushingova syndromu [2,3]. Patogeneze akcelerovaného

rozvoje aterosklerózy a rizikového kardiovaskulárního profilu u pacientů s Cushingovým syndromem je komplexní.

Zvýšená produkce a zvýšené koncentrace cirkulujícího kortizolu mají kromě jiného za následek rozvoj centrální obezity s akumulací především intraabdominálního tuku. Dalším typickým rysem Cushingova syndromu je rozvoj inzulinové rezistence, který vede až k poruše glukózové tolerance nebo diabetes mellitus. Arteriální hypertenze je přítomna u většiny pacientů, u některých z nich může být i těžká a rezistentní na léčbu. Podstatným faktorem podílejícím se na zvýšení kardiovaskulárního rizika u pacientů s Cushingovým syndromem je dyslipidemie, popisovány jsou zvýšené koncentrace triacylglycerolů a snížení poměru cholesterolu ve frakci lipoproteinů s vysokou denzitou (HDL-cholesterol) ku cholesterolu ve frakci lipoproteinů s nízkou denzitou (LDL-cholesterol). Některé studie popisují i zvýšené koncentrace celkového cholesterolu. Pacienti s Cushingovým syndromem se tedy z metabolického pohledu podobají pacientům s tzv. metabolickým syndromem [4,5]. Kromě uvedených abnormalit je u pacientů s Cushingovým syndromem přítomen hyperkoagulační stav se zvýšenými koncentracemi fibrinogenu a poruchou fibrinolytického systému. Intimomediální tloušťka karotid je u pacientů s Cushingovým syndromem zvýšená. Popisovány jsou i některé změny parametrů dysfunkce endotelu, jako zvýšené koncentrace cytoadhezivních molekul a porušená reaktivita mikrocirkulace.

Popsané změny vedou ke zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku, akcelерованému rozvoji aterosklerózy a zvýšené kardiovaskulární mortalitě a morbiditě. Řada těchto změn je přítomna nejen u klinicky manifestovaného Cushingova syndromu, ale i u tzv. subklinického Cushingova syndromu, který je přítomen až u 20 % pacientů s incidentalomy nadledvin, a jeho odhadovaná prevalence v populaci je

kolem 10 000 případů/1 000 000 obyvatel [6]. U pacientů s Cushingovým syndromem jsou ve srovnání s normální populací popisovány obdobné známky metabolického syndromu, jak bylo uvedeno u pacientů s manifestním Cushingovým syndromem: zvýšená intimomediální tloušťka karotid, hyperkoagulační stav, zvýšené koncentrace cytoadhezivních molekul a některé parametry endoteliální dysfunkce [7,8].

Růstový hormon a lipoproteiny

Dalším hormonem, který zasahuje do metabolismu lipoproteinů, je růstový hormon (GH). V průřezových studiích hypopituitárních pacientů s deficitem růstového hormonu byly ve srovnání se zdravou populací prokázány zvýšené hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, apolipoproteinu B (ApoB), triacylglycerolů a snížené hladiny HDL-cholesterolu [9–11]. Tento obraz dyslipidemie patří k jedné z metabolických charakteristik syndromu deficitu růstového hormonu v dospělém věku a je jedním z kamínků mozaiky proaterogenního profilu těchto pacientů. Předčasný rozvoj aterosklerózy u této skupiny pacientů a jejich zvýšená vaskulární mortalita prokázaná v některých studiích se v tomto světle jeví jako logický důsledek [12]. V průběhu substituční léčby růstovým hormonem je pozorován příznivý vliv na dyslipoproteinemii. Jedním z mechanismů snižujících koncentraci LDL-cholesterolu je stimulace exprese LDL receptorů růstovým hormonem [13]. Hladiny triacylglycerolů se nedaří významněji substituční léčbou GH ovlivnit a hladiny HDL-cholesterolu jen v některých studiích [14].

Příznivému ovlivnění dyslipoproteinemie při substituční léčbě GH je přisuzován významný vliv. Při poklesu LDL-cholesterolu o 10 % je odhadován 20–30% pokles kardiovaskulárního rizika [15,16].

Kromě uvedených příznivých změn na celkový a LDL-cholesterol byl však také pozorován vzestup koncentrace

lipoproteinu (a) v průběhu substituční léčby GH [16,17]. Etiologie není jasná a ani klinický význam tohoto pozorování není zatím znám, ale zatím se neukazuje, že by tato změna vedla ke vzestupu morbidity nebo mortality. Zdá se, že při hodnocení změn záleží i na použité esejí při stanovení lipoproteinu (a) [18].

U akromegalie – stavu s nadbytkem růstového hormonu – nejsou na rozdíl od deficitu růstového hormonu popisovány charakteristické změny ve spektru lipoproteinů. Někdy bylo zjištěno zvýšení lipoproteinu (a) bez dalších změn ve spektru lipoproteinů [19]. Jiní autoři zase pozorovali snížení celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu a ApoB u aktivní akromegalie s normalizací celkového i LDL-cholesterolu a ApoB při normalizaci hladiny GH [20]. Hladiny triglyceridů, HDL-cholesterolu a ApoA1 nebyly v této studii aktivitou akromegalie ovlivněny. Tan et al popsali u aktivní akromegalie změny ve spektru velikosti LDL částic se signifikantním zvýšením frakce LDL-III a snížením LDL-II, které korelovaly s hladinami GH a IGF-1 [21].

I když je i u akromegalie, podobně jako u GHD, popisováno postižení kardiovaskulárního aparátu jako jeden z nejzávažnějších důsledků onemocnění, ukazuje se, že má jiný charakter. Předpokládá se, že se u akromegalie uplatňuje především vliv zvýšených hladin GH na myokard – způsobuje diastolickou a systolickou dysfunkci, které vedou k srdečnímu selhání. U deficitu GH je významnější efekt proaterogenního profilu a progresu aterosklerózy [22].

Ateroskleróza a estrogeny

Antiaterogenní působení estrogenů se předpokládá již dlouho. Jejich působením je vysvětlována skutečnost, proč jsou ženy v reprodukčním věku podstatně méně postiženy ischemickou chorobou srdeční a mozkovou a dalšími projevy aterosklerózy, zatímco po menopauze se postižení

obou pohlaví postupně vyrovnává. Holandští autoři dokonce vypočetli, že s každým rokem, o který se menopauza oddálí, se snižuje kardiovaskulární mortalita o 2 % [23]. Tato všeobecně známá skutečnost o nižším výskytu aterosklerózy u premenopauzálních žen byla dokumentována i v celé řadě experimentálních studií na zvířatech a observačních a retrospektivních studií u žen, některých na velkém počtu vyšetřovaných. Kupř. Nurses' Health Study prokázala u 121 700 participujících zdravých zdravotních sester ve věku 30–55 let nižší výskyt ischemické choroby srdeční, a dokonce i pokles celkové mortality u těch ze sledovaných, které užívaly estrogeny. Důležité je, že ženy v této studii začaly brát estrogeny již perimenopauzálně a neměly žádné příznaky aterosklerózy [24].

O *mechanismu antiaterogenního působení estrogenů* jsme se zmínili ve Vnitřním lékařství již v roce 1992 [25]. Je jednak genomické, jednak negenomické. Genomické můžeme rozdělit na působení na lipidové spektrum a na působení na cévní stěnu. Působení na lipidové spektrum spočívá v estrogenní aktivaci receptorů pro LDL-cholesterol v játrech, a tím dochází k zvýšenému vychytávání a metabolizaci tohoto cholesterolu. Současně se tlumí aktivita jaterní endotelialní lipázy, což má za následek snížené odbourávání HDL-cholesterolu. Působení na cévní stěnu se považuje za ještě důležitější než ovlivnění krevních lipidů. Estrogeny inhibují buněčnou proliferaci po poškozeních cévní stěny, snižují akumulaci cholesterolu v cévní stěně, podporují syntézu vazodilatačních molekul (oxidu dusnatého, prostacyklinu, cAMP) a inhibují syntézu vazokonstrikčních působků a působků indukujících aterosklerózu (endotelin, angiotenzin II, reninová aktivita, aktivita angiotenzin-konvertujícího enzymu a katecholaminy). Kromě toho estrogeny inhibují mitogeny navozenou proliferaci hladkých svalů cévní stěny, srdečních fibroblastů

a glomerulárních mezangiálních buněk [26]. Důležitým účinkem estrogenů je jejich antioxidační působení v cévní stěně při tzv. oxidačním stresu, kterým dochází k poškození cévního endotelu. Nongenomickým působením navozují estrogeny vazodilataci cévní stěny.

Prekvapením byly *výsledky několika prospektivních studií*, jako Women's Health Initiative (WHI – 16 608 participujících), Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS – 2 763 participujících) a řady menších studií [27,28]. U nich se zjistilo, že kombinací podávání estrogenů s gestageny nejen nebrání ischemickým srdečním a mozkovým příhodám, ale v některých z těchto studií se vyskytly naopak s větší incidencí. Některé z těchto studií byly tak z tohoto důvodu i předčasně zastaveny. V jiných studiích estrogeny neovlivnily ani průběh nestabilní anginy pectoris, ani recidivy iktů. To vedlo k velké mediální kampani a k odklonu od podávání estrogenů. Obávám se nevyhnuly ani oficiální instituce.

Jaká je příčina rozporu mezi observačními a retrospektivními studiemi na straně jedné a mezi zmíněnými prospektivními studiemi na straně druhé? Estrogeny mají totiž kromě svého inhibičního působení na rozvoj aterosklerózy též škodlivé účinky. Je to jednak známé prokoagulační působení, které způsobuje na ateroskleroticky změněné cévní stěně nárůst trombóz, jednak stimulující účinek na metaloproteinázy (především MMP-9). Pod vlivem metaloproteináz se degraduje extracelulární matrix v cévní stěně. Je-li cévní stěna zdravá, nemá to žádný patologický význam. Metaloproteinázy jsou však lokalizovány také ve sklerotických plátech a jejich působením dochází k *destabilizaci a ruptuře již vytvořených sklerotických plátů* [29].

Je několik skutečností, které vysvětlují negativní výsledky zmíněných prospektivních studií. Především to byl *věk nemocných*. Studie byly prováděny u starších žen s průměrným

věkem 63 let, většina z nich byla 10 až 20 let po menopauze. U některých z těchto žen byly v anamnéze před studií zaznamenány dokonce ischemické příhody, u velkého množství dalších bylo možno předpokládat subklinickou aterosklerózu: 49 % bylo současných nebo minulých kuřáček, více než třetina byla hypertoniček a třetina obézních, 12,5 % měla léčenou hypercholesterolemii a přes 4 % diabetes mellitus. Vůbec tedy nešlo o zdravé ženy, jak by se zdálo z názvu studie [27]. Pokud se však z celého souboru vydělily ženy, které byly relativně čerstvě po menopauze, aterosklerotické projevy u nich pozorovány nebyly.

Z těchto skutečností lze uzavřít, že podání estrogenů brzdí rozvoj aterosklerózy pouze tam, kde ještě nejsou přítomné ateroskleroticky změněné cévy. Vysvětlení přináší i některé studie, které ukázaly, že v ateroskleroticky změněných cévách nejsou exprimovány estrogenní receptory tak, jak je to v nepoškozené cévní stěně. S výhodou můžeme tedy i nadále podávat estrogeny tam, kde ateroskleroticky změněné cévy nejsou. To bývá u těch žen, kde při počínající menopauze navazujeme estrogenní substituci na fyziologickou sekreci. U žen s odstupem od menopauzy či s rizikem vývoje aterosklerózy již před menopauzou je nutné se přesvědčit o stavu cév, kupř. duplexní dopplerovskou ultrasonografií karotid. V tomto smyslu probíhají nyní i některé prospektivní studie, kupř. KEEP (The Kronos Early Estrogen Prevention Study) a ELITE (Early vs Late Intervention Trial with Estrogen) – porovnání působení perorálního 17 β -estradiolu na karotidy u žen léčených od menopauzy a skupiny léčených až 6 let po menopauze [30].

Druhou příčinou proaterogenního působení sexogenní substituce v uvedených prospektivních studiích byla kombinace estrogenů (konjugovaných ekvinních estrogenů) s kontinuálním podáváním *medroxyprogesteron acetátu* (MPA). Tento umělý gestagen snižuje

totiž antiaterogenní působení estrogenů. Brzdí metabolizaci estradiolu na 2-hydroxyestradiol (jeho význam viz níže), redukuje vazodilatační působení estradiolu a brzdí stimulační účinek estradiolu na HDL-cholesterol [31]. K tomu, aby antiaterogenní účinek estrogenů nebyl takto snižován, je nejlépe užít přirozený gestagen (krystalický progesteron) a bylo navrženo podávat ho ne kontinuálně, ale sekvenčně [31]. V poslední době se ujímá praxe podávat gestagen lokálně – intravaginálně, kde má možnost působit dostatečně dobře na endometrium, ale oslabuje se tak jeho celkové působení [32]. To má ostatně význam i pro rozvoj karcinomu prsu: jeho výskyt je větší po kombinované léčbě estrogenů s gestageny než po gestagenech samotných.

Úlohu zřejmě hrálo i *podávání konjugovaných kořských estrogenů místo estradiolu*. Konjugované estrogény mají odlišnou afinitu k estrogením receptorům a také odlišné metabolity. Snižují velikost částic LDL-cholesterolu, a tak se snižuje antioxidační účinek, který má estradiol. Chybí jim také kupř. antiproliferativní aktivita, jakou uplatňuje estradiol proti vzniku hyperplazie intimy a chybí i antimitogenní působení na hladké buňky cévní stěny, srdeční fibroblasty a glomerulární mezangiální buňky. Zdá se, že tato antiproliferativní aktivita estradiolu není způsobena vlastním estradiolem, ale jeho metabolity – metoxyestradiolem a jeho prekurzorem 2-hydroxyestradiolem. 2-hydroxyestradiol je i jinak zajímavá molekula. Když byl podáván obézním kryšám s metabolickým syndromem, snižoval jejich váhu, zlepšoval endoteliální funkci cév, měl antidiabetogenní účinky, snižoval krevní tlak i hladiny cholesterolu [33]. Estradiol na rozdíl od konjugovaných estrogenů snižuje také tonus sympatiku, noradrenalinem způsobenou vazokonstrikci a brzdí stresovou hypertenzivní reakci snížením vyplavení katecholaminů na nervových zakončeních [26].

Důležitým faktorem se zdá být také *diferencované působení dávek estrogenů*. Zatímco u jiných hormonálních deficitů, kupř. hypotyreózy, pečlivě řídíme substituční dávku tyreoidálních hormonů podle laboratorních ukazatelů, dávky sexagenů byly dosud zcela voluntaristické. Ve zmíněné Nurses' Health Study se ukázalo se, že pouze menší dávky estrogenů (0,3 a 0,625 mg konjugovaných ekvinních estrogenů) mají protektivní účinek na cévní stěnu, kdežto vyšší dávky (1,25 mg a více) ho ztrácí [31]. Nižší dávky působí také menší vzestup C-reaktivního proteinu (CRP) a mají menší protrombotický účinek. CRP se dnes považuje nejen za ukazatele zánětu, ale přímo za mediátor zánětu a zvýšeného rizika aterosklerotického koronárního postižení. Otázkou zůstává, do jaké míry se máme při dávkování estrogenů řídit plazmatickou hladinou estradiolu [32]. Někteří autoři zdůrazňují, že je lépe se řídit podle klinických příznaků a použít nejmenší dávky estrogenů, které jsou schopny příznaky estrogenního deficitu ovlivnit – zdůrazňuje se potřeba ultranízkých substitučních dávek. V našich podmínkách to ovšem znamená dělení i těch nejmenších tablet a náplastí, které máme k dispozici.

Navíc je rozdíl i v *aplikační cestě estrogenů*. Transdermálně podané estrogény se vyhýbají časnému metabolismu v játrech a nedochází k zvýšení prokoagulačních faktorů, jako faktoru VII a fibrinogenu, a také se nezvyšuje jaterní tvorba CRP, amyloidu A a interleukinu-6 [34]. Ve shodě s tím studie ESTHER (Estrogen and Thromboembolism Risk study group) prokázala méně tromboembolických příhod u postmenopauzálních žen.

Některé ženy mají geneticky podmiňovanou smůlu a estrogény jim pomohou méně než jiným. Máme na mysli *polymorfizmy estrogenních receptorů*. Určité genetické varianty estrogenního receptoru ER α jsou spojeny s výrazným účinkem na zvýšení HDL-cholesterolu [35]. Zdá se, že tyto receptory

hrají úlohu i při familiární hypercholesterolemii. Nedávné studie ukázaly, že účinek estrogenů závisí na polymorfismu genů pro apolipoprotein E4 nebo pro myeloperoxidázu. Zdá se tedy, že estrogení léčba je více či méně protektivní proti rozvoji aterosklerózy podle přítomného genotypu [29].

Můžeme tedy uzavřít, že léčba estrogény může sloužit jako ochrana před rozvojem aterogeneze. Abychom toho dosáhli, je nutno s estrogení léčbou začít v době, kdy žena nemá ještě poškozenou cévní stěnu aterosklerotickým procesem, je nejlépe používat přirozené hormony (estradiol), vyhnout se umělým gestagenům a pro ochranu endometria je kombinovat s krystalickým progesteronem aplikovaným lokálně – intravaginálně, podávat estrogény v malých dávkách a upřednostňovat parenterální podání. Genetickému ovlivnění estrogenního působení se však ani tak nevyhneme.

Podpořeno výzkumným záměrem MSM 002 162 0807.

Literatura

1. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. Clin Endocrinol 1994; 23: 479–448.
2. Colao A, Pivonello R, Spiezia S et al. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 2664–2672.
3. Ježková J, Marek J, Prázný M et al. Vliv hyperkortizolismu na vznik a vývoj aterosklerotických cévních změn. Vnitř Lék 2003; 49: 656–667.
4. Friedman TC, Mastorakos G, Newman TD et al. Carbohydrate and lipid metabolism in endogenous hypercortisolism: shared features with metabolic syndrome X and NIDDM. Endocr J 1996; 43: 645–655.
5. Mancini T, Kola B, Mantero F et al. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. Clin Endocrinol 2004; 61: 768–777.
6. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29: 43–46.

7. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4872–4878.
8. Prázný M, Ježková J, Horová E et al. Impaired microvascular reactivity and endothelial function in patients with Cushing's syndrome. *Physiol Res* 2007; Epub ahead of print.
9. Cuneo RC, Salomon F, Watts GF et al. Growth hormone treatment improves serum lipids and lipoproteins in adults with growth hormone deficiency. *Metab Clin Exp* 1993; 42: 1519–1523.
10. Colao A, Di Somma C, Cuocolo A et al. Improved cardiovascular risk factors and cardiac performance after 12 months of growth hormone (GH) in young adult patients with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1874–1881.
11. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990; 336: 285–288.
12. Markkussis V, Beshyah SA, Fisher C et al. Detection of premature atherosclerosis by high-resolution ultrasonography in symptom-free hypopituitary results. *Lancet* 1992; 340, 1188–1192.
13. Christ ER, Cummings MH, Albany E et al. Effects of growth hormone (GH) replacement therapy on very low density lipoprotein apolipoprotein B 100 kinetics in patients with adult GH deficiency: a stable isotope study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 307–316.
14. Florakis D, Hung V, Kaldas G et al. Sustained reduction in circulating cholesterol in adult hypopituitary patients given low dose titrated growth hormone replacement therapy: a two year study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 453–459.
15. Law MR, Vald NJ, Wu T et al. Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUPA study. *British Med J* 1994; 308: 363–366.
16. Weaver JU, Monson JP, Noonan K et al. The effect of low dose recombinant human growth hormone replacement on regional fat distribution, insulin sensitivity, and cardiovascular risk factors in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 153–159.
17. O'Halloran DJ, Wieringa G, Tsatsoulis A et al. Increased serum lipoprotein (a) concentrations after GH treatment in patients with isolated GH deficiency. *Ann Clin Biochem* 1996; 33: 330–334.
18. Wieringa G, Toogood AA, Ryder WD et al. Changes in lipoprotein (a) levels measured by six kit methods during growth hormone treatment of growth hormone deficient adults. *Growth Hormone IGF Res* 2000; 10: 14–19.
19. Maldonado Castro GF, Escobar-Morreale HF, Ortega H et al. Effects of normalization of GH hypersecretion on lipoprotein (a) and other lipoprotein serum levels in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 313–319.
20. Parkinson C, Drake WM, Wieringa G et al. Serum lipoprotein changes following IGF1 normalization using a growth hormone receptor antagonist in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 303–311.
21. Tan KC, Shiu SW, Janus ED et al. LDL subfractions in acromegaly: relation to growth hormone and insulin-like growth factor-1. *Atherosclerosis* 1997; 129: 59–65.
22. Colao A, Di Somma C, Savanelli MC et al. Beginning to end: Cardiovascular implications of growth hormone (GH) and GH therapy. *Growth hormone IGF Res* 2006; 16, Suppl A: S41.8.
23. Van der Schouw YT, van der Graaf Y, Styerberg EW et al. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996; 347: 714–718.
24. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 993–941.
25. Marek J. Význam ovariálních a testikulárních steroidů v metabolismu lipidů a v aterogenezi. *Vnitř Lék* 1992; 38: 913–920.
26. Dubey RK, Imthurn B, Zacharia LC et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: What went wrong and where do we go from here? *Hypertension* 2004; 44: 789–795.
27. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice REL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Amer Med Ass* 2002; 288: 321–333.
28. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Replacement Study (HERS) Research Group. *J Amer Med Ass* 1998; 280: 605–613.
29. Ouyang P, Michos ED, Karas RH et al. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system. Lessons learned and unanswered questions. *J Amer Coll Cardiol* 2006; 47: 1741–1753.
30. Harman SM, Brinton EA, Cedars M et al. KEEPS the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric* 2005; 8: 3–12.
31. Klaiber EL, Vogel W, Rako S. A critique of the Women's Health Initiative hormone therapy study. *Fert Steril* 2005; 84: 1589–1601.
32. Phillips LS, Langer LD. Postmenopausal hormone therapy: Critical reappraisal and a unified hypothesis. *Fert Steril* 2005; 83: 558–566.
33. Tofovic S, Dubey RK, Jackson EK. 2-hydroxyestradiol attenuates the development of obesity, the metabolic syndrome, and vascular and renal dysfunction in obese ZSF1 rats. *J Pharmacol Exper Therap* 2001; 299: 973–977.
34. Menon DV, Vongpatanasin W. Effects of transdermal estrogen replacement therapy on cardiovascular risk factors. *Treat Endocrinol* 2006; 5: 37–51.
35. Herrington DM, Howard TD, Hawkins GA et al. Estrogen-receptor polymorphism and effects of estrogen replacement on high-density lipoprotein cholesterol in women with coronary disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 967–974.

prof. MUDr. Josef Marek, DrSc.

www.vfn.cz

e-mail: jmarek@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 4. 4. 2007