

Stężenie hormonów płciowych u kobiet w wieku 34–53 lat z chorobą wieńcową

Agnieszka Okraska-Bylica, Andrzej Paradowski, Jerzy Matysek,
Urszula Czubek i Wiesława Piwowarska

Klinika Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii *Collegium Medicum*
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Przedrukowano za zgodą z: *Folia Cardiologica* 2006; 13: 423–426

Streszczenie

Wstęp: *Choroba wieńcowa rzadko występuje u kobiet przed menopauzą. Fakt ten może wiązać się z ochronnym wpływem endogennych estrogenów na układ sercowo-naczyniowy. Celem niniejszej pracy była analiza stężenia hormonów płciowych u kobiet przed menopauzą z potwierdzoną koronarograficznie chorobą wieńcową.*

Metody: *Badaniami objęto 30 kobiet w wieku 34–53 lat (śr. $46,3 \pm 5,2$ roku), regularnie miesiączkujących, w okresie przedmenopauzalnym (tj. ze stężeniem FSH < 15 IU/L i stężeniem FSH $> LH$), ze stabilną chorobą wieńcową i z istotnymi ($> 50\%$ średnicy światła naczynia) zmianami miażdżycowymi stwierdzonymi w koronarografii. Zawał serca przeżyło 80% chorych. U badanych kobiet wykonano oznaczenie stężenia estradiolu i hormonów gonadotropowych (hormon luteinizujący — LH, hormon folikulotropowy — FSH).*

Wyniki: *Wśród badanych kobiet w okresie przedmenopauzalnym u 14 (46,7%) na podstawie wyników badań hormonalnych rozpoznano obniżone stężenie estradiolu (chore z hipoestrogenizmem). U 12 kobiet (40%) odnotowano zmniejszone stężenie estradiolu i hormonów gonadotropowych (hipoestrogenizm hipogonadotropowy).*

Wniosek: *U 46,7% kobiet z chorobą wieńcową w okresie przedmenopauzalnym stwierdzono obniżone stężenie estradiolu w surowicy. Brak ochronnego działania endogennego estradiolu mógł przyczynić się do wczesnego rozwoju zmian miażdżycowych w nasierdziowych tętnicach wieńcowych u badanych kobiet. (Folia Cardiologica Excerpta 2006; 1: 170–173)*

Słowa kluczowe: kobiety, choroba wieńcowa, estradiol

Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną zgonów i istotną przyczyną chorobowości u kobiet w Polsce. Według danych statystycznych 57,1% zgonów u pacjentek powyżej 25. roku życia powodują choroby serca i naczyń [1, 2].

Chorobę wieńcową bardzo rzadko rozpoznaje się u kobiet w okresie przedmenopauzalnym [1]. Fakt ten może wiązać się z ochronnym wpływem estrogenów endogennych na układ sercowo-

Adres do korespondencji: Dr med. Agnieszka Okraska-Bylica
Klinika Choroby Wieńcowej IK CMUJ
ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków
tel./faks (0 12) 633 67 44
e-mail: agnieszkaokraska@interia.pl

Badania wykonane w ramach pracy doktorskiej sfinansowano ze środków
Komitetu Badań Naukowych (grant 3 PO5B 001 24) oraz Poczty Polskiej.

Nadesłano: 18.03.2005 r. Przyjęto do druku: 14.06.2006 r.

-naczyniowy kobiet. Estrogeny, wiążąc się z receptorem błonowym (efekt niegenomowy), stymulują natychmiastowe uwalnianie tlenu azotu z komórek śródbłonna naczyń, powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych [3]. Ponadto estrogeny zamykają kanały wapniowe typu L [4] i otwierają kanały potasowe w komórkach mięśni gładkich naczyń [5], co również prowadzi do wazodylatacji. Wiążąc się z receptorem jądrowym (efekt genomowy), estrogeny zwiększają syntezę tlenu azotu i prostacykliny oraz zwiększają ekspresję genu dla przedsionkowego czynnika natriuretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptide*) [6]. Ponadto zwiększają ilość receptorów dla lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), powodują wzrost stężenia lipoprotein o dużej gęstości (HDL) i zmniejszenie stężenia lipoproteiny (a) [7]. Estrogeny obniżają stężenie fibrynogenu i stymulują proces fibrynolizy (m.in. obniżając stężenie inhibitora aktywatora plazminogenu — PAI-1, *plasminogen activator inhibitor*) [8]. Działają także antyoksydacyjnie, poprawiają czynność śródbłonna naczyń (m.in. zwiększając rozkurcz naczyń w odpowiedzi na zwiększony przepływ krwi) i przyspieszają regenerację komórek śródbłonna po mechanicznym uszkodzeniu [8]. Estrogeny hamują proliferację mięśni gładkich naczyń krwionośnych i apoptozę komórek śródbłonna [9]. Ponadto w badaniach eksperymentalnych potwierdzono obecność receptorów estrogenowych w ośrodkowym układzie nerwowym, w jądrach autonomicznego układu nerwowego oraz w obwodowych zakończeniach nerwowych [10]. Estrogeny zwiększają syntezę i uwalnianie acetylocholin na wszystkich poziomach autonomicznego układu nerwowego, przyczyniając się do względnej przewagi układu parasympatycznego u kobiet [10].

W dostępnym piśmiennictwie jest niewiele doniesień na temat stężenia hormonów płciowych u miesiączkujących kobiet z chorobą wieńcową. W 2 badaniach wykazano, że kobiety przed menopauzą z rozpoznaną chorobą wieńcową charakteryzują się mniejszym stężeniem estradiolu w porównaniu z kobietami zdrowymi [11, 12]. Inni autorzy nie potwierdzają tej zależności [13, 14].

Ze względu na rozbieżne wyniki dotychczasowych badań przeprowadzono analizę stężenia hormonów płciowych u kobiet przed menopauzą z potwierdzoną koronarograficznie chorobą wieńcową.

Metody

Badaniami objęto 30 kobiet w wieku 34–53 lat (śr. $46,3 \pm 5,2$ roku), regularnie miesiączkujących, w okresie przedmenopauzalnym (tj. ze stężeniem FSH < 15 IU/L i stężeniem FSH $> LH$), hospitalizowanych w Klinice Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu

Jagiellońskiego i/lub pozostających pod kontrolą Poradni Kardiologicznej Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II w Krakowie. Kryteria włączenia do badania obejmowały:

- stabilną chorobę niedokrwienną serca rozpoznaną na podstawie wywiadu, badań nieinwazyjnych i arteriografii tętnic wieńcowych;
- obecność istotnych ($> 50\%$ średnicy światła naczyń) zmian miażdżycowych stwierdzonych w koronarografii;
- zgodę na udział w badaniu.

U badanych kobiet oznaczono stężenie estradiolu i hormonów gonadotropowych: hormonu luteinizującego (LH, *lutein hormone*) i hormonu folikulotropowego (FSH, *follicle-stimulating hormone*).

Stężenie estradiolu, LH i FSH oznaczano metodą immunoelektrochemiluminescencyjną (ECLIA, Roche). Parametry te u miesiączkujących kobiet określano w dowolnej fazie cyklu menstruacyjnego ze względu na udokumentowane czynnościowe zaburzenia menstruacyjne w tej grupie chorych (*amenorrhoea functionalis*) [12]. Za zmniejszone przyjęto stężenie estradiolu poniżej 50 pg/ml, a przy równoczesnym stężeniu gonadotropin LH i FSH poniżej 10 mIU/ml rozpoznawano hipoestrogenizm wtórny wynikający z niedoczynności przysadki mózkowej (hipoestrogenizm hipogonadotropowy) [12].

Analiza statystyczna

Analizy statystycznej dokonano za pomocą pakietu statystycznego STATISTICA dla systemu Windows. Dane przedstawiono jako wartość średnią ± 1 odchylenie standardowe. W celu oceny normalności rozkładu badanych grup stosowano test Shapiro-Wilka, test *t*-Studenta dla prób niepowiązanych w przypadku normalnego rozkładu badanych zmiennych, testy nieparametryczne w próbach niepowiązanych Walda-Wolfowitza, U Manna-Whitneya lub Kołmogorowa-Smirnowa w przypadku braku normalności rozkładu badanych zmiennych. Za istotną statystycznie uznawano wartość *p* poniżej 0,05.

Wyniki

U badanych kobiet najczęściej stwierdzano klasę III nasilenia dławicy piersiowej według CCS, którą rozpoznano u 15 chorych (50%). Klasa I wg CCS występowała u 5 kobiet (16,7%), a klasa II wg CCS — u 10 pacjentek (33,3%). Niewydolność serca stwierdzono u 4 kobiet (13,3%); w klasie I wg NYHA były 2 chore (6,7%), w klasie II — 1 kobieta (3,3%), a w klasie III — 1 pacjentka (3,3%).

Zawał serca przeżyły 24 kobiety (80%). Spośród nich 14 pacjentek (46,7%) przeżyło zawał

z załamkiem Q, zaś 10 kobiet (33,3%) zawał bez załamka Q. Większość chorych (21; 70%) przeżyła 1 zawał, u 3 kobiet (10%) stwierdzono 2 zawały.

U badanych najczęściej występowała choroba jednonaczyniowa (21; 70%). Chorobę 2-naczyniową rozpoznano u 4 kobiet (13,3%), zaś 3-naczyniową u 5 pacjentek (16,7%).

Zabiegi rewaskularyzacji przed włączeniem do badania przeżyło 18 kobiet (60%). Najczęściej u badanych wykonywano przezskórną angioplastykę wieńcową (17; 56,7%). Jedną pacjentką przeżyła pomostowanie aortalno-wieńcowe.

Stężenie estradiolu u badanych kobiet wynosiło 10,05–143,60 pg/ml (śr. 59,75 ± 15,86 pg/ml), stężenie LH — 1,01–13,04 mIU/ml (śr. 5,88 ± 6,11 mIU/ml), a stężenie FSH — 2,30–14,03 mIU/ml (śr. 6,82 ± 6,83 mIU/ml).

Na podstawie wyników badań hormonalnych wśród badanych kobiet w okresie przedmenopauzalnym u 14 osób (46,7%) rozpoznano obniżone stężenie estradiolu (chore z hipostrogenizmem). U 12 kobiet (40%) odnotowano zmniejszone stężenie estradiolu i hormonów gonadotropowych. Były to zatem pacjentki z hipostrogenizmem wtórnym do niedoczynności przysadki mózgowej (hipostrogenizm hipogonadotropowy).

Dyskusja

Wśród badanych kobiet w okresie przedmenopauzalnym u 46,7% chorych stwierdzono zmniejszone stężenie estradiolu w surowicy. U 12 z 14 kobiet z hipostrogenizmem obniżone stężenie estradiolu było wtórne do zmniejszonego stężenia gonadotropin (hipostrogenizm hipogonadotropowy).

W dostępnym piśmiennictwie istnieje niewiele doniesień, w których ocenia się stężenie hormonów płciowych u kobiet w okresie przedmenopauzalnym z rozpoznaną chorobą wieńcową. W badaniu WISE (*Women's Ischaemia Syndrome Evaluation*) stwierdzono istotnie mniejsze stężenie estradiolu i FSH u kobiet w okresie przedmenopauzalnym z istotnymi zmianami miażdżycowymi w porównaniu z kobietami z bólami w klatce piersiowej i prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych w koronarografii [12]. Hipostrogenizm hipogonadotropowy występował u 9 z 13 kobiet (70%) z potwierdzoną koronarograficznie chorobą wieńcową w porównaniu z 30% kobiet bez zmian miażdżycowych w koronarografii [12]. Hipostrogenizm hipogonadotropowy był niezależnym czynnikiem wskazującym na występowanie istotnych zmian miażdżycowych w nasierdziowych tętnicach wieńcowych w grupie kobiet przed menopauzą z bólami w klatce piersiowej [12]. W innej pracy wykazano, że stężenie estradiolu było mniej-

sze u pacjentek miesiączkujących po przebytych zawałach serca w porównaniu z kobietami zdrowymi [11]. Natomiast Malczewska i wsp. [13] nie stwierdzili istotnych różnic w stężeniu hormonów płciowych i gonadotropin u pacjentek miesiączkujących z istotnymi zmianami miażdżycowymi i u kobiet bez istotnych zmian miażdżycowych w koronarografii.

Zmniejszone stężenie estradiolu prowadzi do dysfunkcji śródbłonna naczyń krwionośnych. Hashimoto i wsp. [15] zbadali czynność śródbłonna naczyniowego w 3 fazach cyklu menstruacyjnego u zdrowych kobiet. Stwierdzili, że wazodylatacja zależna od śródbłonna była największa w folikularnej i lutealnej fazie cyklu menstruacyjnego, a więc w fazach charakteryzujących się dużym stężeniem estradiolu [15]. W badaniach u kobiet po menopauzie wykazano, że u osób z koronarograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową występuje dysfunkcja śródbłonna naczyń krwionośnych [16]. Autorzy udokumentowali odpowiedź naczynioskurczową na dowieńcowe zastosowanie acetylocholiny do zmienionej miażdżycowo tętnicy wieńcowej. Parenteralne podanie dużej dawki estradiolu przed dowieńcową infuzją acetylocholiny powodowało normalizację czynności śródbłonna naczyń, czyli poszerzenie naczyń wieńcowych w odpowiedzi na acetylocholiny [16]. W innych badaniach podawany podjęzykowo estradiol zmniejszał nasilenie niedokrwienia w czasie próby wysiłkowej u kobiet po menopauzie z chorobą wieńcową [17]. Ponadto w badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych na zwierzętach wykazano przeciwmiażdżycowe działanie estradiolu. U wykastrowanych samic małp karmionych dietą miażdżycorodną stwierdzono, że doustna suplementacja estradiolu opóźniła rozwój zmian miażdżycowych [18]. Wyniki randomizowanych badań prospektywnych dotyczące kobiet po menopauzie nie potwierdzają korzystnego wpływu doustnej suplementacji estradiolu na rozwój i progresję zmian miażdżycowych [19–21]. Jedynie w badaniu EPAT (*Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial*) stwierdzono, że doustne leczenie estradiolem u kobiet po menopauzie z podwyższonym stężeniem cholesterolu frakcji LDL powoduje zmniejszenie grubości błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej wspólnej w porównaniu z przyrostem grubości ściany tętnicy szyjnej u kobiet otrzymujących placebo [22].

W analizie wyników badań oceniających doustną suplementację estradiolu u kobiet po menopauzie należy uwzględnić drogę podawania hormonu. Nie można porównywać działania endogennego estradiolu lub estradiolu zastosowanego parenteralnie z leczeniem doustnym [8]. Estradiol wydzielany w jajnikach lub podawany parenteralnie przedostaje się bezpośrednio do krążenia systemowego.

Estradiol stosowany doustnie poprzez krążenie wrotne w wysokim stężeniu dostaje się do wątroby, gdzie jest metabolizowany do nieaktywnych metabolitów [8]. W celu uzyskania fizjologicznego stężenia osoczowego dawka estradiolu podawanego doustnie jest ok. 10-krotnie większa od dawek estradiolu stosowanego przezskórnie [8]. Tak duże dawki estradiolu wpływają na metabolizm wątrobowy innych substancji, w tym apolipoprotein, białek układu krzepnięcia i prawdopodobnie białka C-reaktywnego, co może działać prozakrzepowo i nasilać proces zapalny w blaszkach miażdżycowych [8].

Uzyskane wyniki badań własnych wskazują na częste występowanie zmniejszonego stężenia estradiolu u kobiet ze stabilną chorobą niedokrwienną serca w okresie przedmenopauzalnym. Brak ochronnego działania endogennego estradiolu u badanych pacjentek mógł przyczynić się do wczesnego rozwoju zmian miażdżycowych w nasierdziowych tętnicach wieńcowych.

Wniosek

U 46,7% kobiet z chorobą wieńcową w okresie przedmenopauzalnym stwierdzono zmniejszone stężenie estradiolu w surowicy. Brak ochronnego działania endogennego estradiolu mógł przyczynić się do wczesnego rozwoju zmian miażdżycowych w nasierdziowych tętnicach wieńcowych u badanych pacjentek.

Piśmiennictwo

1. Broda G. Epidemiologia chorób układu krążenia u kobiet. *Kardiolog. Pol.* 2000; 52 (supl. III): III-6-III-9.
2. Świętecka G., Kubica J., Reczuch K. Choroba niedokrwienna serca. W: Świętecka G. red. *Choroby serca u kobiet*. Via Medica, Gdańsk 2000.
3. Skafar D.F., Xu R., Morales J., Ram J., Sowers J.R. Female sex hormones and cardiovascular disease in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 3913-3918.
4. Collins P., Rosano G.M., Jiang C., Lindsay D., Sarrel P.M., Poole-Wilson P.A. Hypothesis: cardiovascular protection by oestrogen — a calcium antagonist effect? *Lancet* 1993; 341: 1264-1265.
5. Liao D., Barnes R.W., Chambless L.E., Simpson R.J., Sorlie P., Heiss G. Age, race, and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability — The ARIC Study. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 906-912.
6. Babiker F.A., De Windt L.J., van Eickels M., Grohe C., Meyer R., Doevendans P.A. Estrogenic hormone action in the heart: regulatory network and function. *Cardiovasc. Res.* 2002; 53: 709-719.
7. Roeters van Lennep J.E., Westerveld H.T., Erkelens D.W., van der Wall E.E. Risk factors for coronary heart disease: implications of gender. *Cardiovasc. Res.* 2002; 53: 538-549.
8. Rossouw J.E. Hormones, genetic factors, and gender differences in cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.* 2002; 53: 550-557.
9. Spiridopoulos I., Sullivan A.B., Kearney M., Isner J.M., Losordo D.W. Estrogen-receptor-mediated inhibition of human endothelial cell apoptosis. Estradiol as a survival factor. *Circulation* 1997; 95: 1505-1514.
10. Dart A., Du X.J., Kingwell B.A. Gender, sex hormones and autonomic nervous control of the cardiovascular system. *Cardiovasc. Res.* 2002; 53: 678-687.
11. Kłóś J., Ceremużyński L., Herbaczyńska-Cedro K. Obniżony poziom hormonów płciowych u kobiet z chorobą niedokrwienną serca przed menopauzą. Wpływ palenia papierosów. *Kardiolog. Pol.* 2001; 55: 305-307.
12. Merz C.N.B., Johnson B.D., Sharaf B.L. i wsp. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI — Sponsored WISE Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 413-419.
13. Malczewska B., Ostrzycki A., Szwed H. i wsp. Influence of smoking on hormonal and lipid profile in premenopausal females. *Kardiolog. Pol.* 1999; 50: 101-106.
14. Słowińska-Strzednicka J., Malczewska B., Strzednicki M. i wsp. Hyperinsulinaemia and decreased plasma levels of dehydroepiandrosterone sulfate in premenopausal women with coronary heart disease. *J. Intern. Med.* 1995; 237: 465-472.
15. Hashimoto M., Akishita M., Eto M. i wsp. Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 1995; 92: 3431-3435.
16. Collins P., Rosano G.M., Sarrel P.M. i wsp. 17 beta-estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92: 24-30.
17. Rosano G.M.C., Sarrel P.M., Poole-Wilson P.A., Collins P. Beneficial effect of oestrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease. *Lancet* 1993; 342: 133-136.
18. Adams M.R., Anthony M.S., Manning J.M. i wsp. Low-dose contraceptive estrogen-progestin and coronary artery atherosclerosis of monkeys. *Obstet. Gynecol.* 2000; 96: 250-255.
19. Angerer P., Stork S., Kothny W. i wsp. Effect of oral postmenopausal estrogen replacement on progression of atherosclerosis. A randomized, controlled trial. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 262-268.
20. Herrington D.M., Reboussin D.M., Brosnihan K.B. i wsp. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 522-529.
21. Waters D.D., Alderman E.L., Hsia J. i wsp. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2432-2440.
22. Hodis H.N., Mack W.J., Lobo R.A. i wsp. Estrogen in the prevention of atherosclerosis trial. *Circulation* 2000; 102 (supl. II): 837 (streszczenie).