

Hormonalna terapia zastępcza a choroby układu sercowo-naczyniowego u kobiet. 0 krok do przodu

STRESZCZENIE

Na przełomie lat 90. XX wieku i w początkach nowego stulecia pojawiły się poważne wątpliwości co do istotnych korzyści stosowania hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) u kobiet po menopauzie. Mimo wielu badań, nie udało się dotąd zdefiniować czynników istotnych dla osiągnięcia korzystnego efektu terapii i wyodrębnić grupy kobiet ze wskazaniami do jej stosowania. Wyniki badań ostatnich lat sugerują, że ochronny efekt estradiolu na układ sercowo-naczyniowy ma dokonywać się głównie za pośrednictwem receptorów estrogenowych α . Polimorficzne geny kodujące te receptory wpływają na siłę wiązania estradiolu i wielkość efektu jego oddziaływania. Wydaje się, że najistotniejsze znaczenie kliniczne ma polimorfizm ICVS1-397T/C. W prospektywnych badaniach klinicznych wykazano, że kobiety z allelem T genu receptora estrogenowego α , który słabiej wiąże estradiol, są bardziej narażone na choroby układu sercowo-naczyniowego niż kobiety o genotypie IVS1-397CC. Kobiety z allelem T, stanowiące około 80% populacji, tylko w nieznacznym stopniu odpowiadają na HTZ w zakresie poprawy funkcji i przepływu krwi przez naczynia krwionośne oraz wskaźników lipidowych. Z kolei homozygoty IVS1-397CC (20% populacji), charakteryzujące się niskim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, które zdają się w mniejszym stopniu wymagać profilaktyki i leczenia przeciwmiażdżycowego i przeciwzapalnego, reagują na HTZ bardzo silnie. Co więcej, w przeciwieństwie do kobiet z allelem T homozygoty IVS1-397CC tylko w niewielkim stopniu są narażone na uboczne skutki działania estrogenów. Tak więc, o ile stosowanie HTZ nie budzi wątpliwości w stosunku do homozygot CC, o tyle kobiety IVS1-397TC oraz TT o wysokim ryzyku chorób układu sercowo-naczyniowego wymagają zindywidualizowanego i ostrożnego podejścia w razie podjęcia HTZ.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 1, 1–9

słowa kluczowe: receptory estrogeny estrogenowe, choroba niedokrwienna serca, hormonalna terapia zastępcza

Jolanta Myśliwska

Zakład Immunologii,
Akademia Medyczna w Gdańsku

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Jolanta Myśliwska
Zakład Immunologii,
Akademia Medyczna w Gdańsku
ul. Dębinki 1, 80–210 Gdańsk
tel.: (058) 349–14–30,
faks: (058) 349–14–36
e-mail: jolmys@amg.gda.pl

Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 1897–3590

**”
Kobiety z wcześniejszą
menopauzą narażone są
na większe ryzyko chorób
sercowo-naczyniowych,
które jest niezależne
od klasycznych
czynników ryzyka**

WPŁYW AKTYWNOŚCI HORMONALNEJ W OKRESIE ROZRODCZYM NA RYZYKO CHORÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Choroby układu sercowo-naczyniowego różnią się specyfiką patogenezы, objawów oraz prognozą u kobiet i mężczyzn [1]. Dane epidemiologiczne wskazują na ochronne działanie estrogenów wobec choroby niedokrwiennej serca. Tak więc wyższe ryzyko zachorowania na schorzenia układu sercowo-naczyniowego stwierdzono u kobiet, które w okresie rozrodczym charakteryzowały się niskim stężeniem estrogenów w fazie folikularnej cyklu płciowego [2]. Kobiety z wcześniejszą menopauzą narażone są na większe ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, które jest niezależne od klasycznych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, otyłość i palenie tytoniu [3–5]. Co więcej, im krótsza życiowa ekspozycja na estradiol, tym bardziej kobiety po menopauzie narażone są na wystąpienie zawału serca [6]. Od dawna wiadomo, że częstość występowania choroby niedokrwiennej serca jest wyższa u kobiet po menopauzie niż u kobiet w okresie reprodukcyjnym [7].

HORMONALNA TERAPIA ZASTĘPCZA NIE WNOSI OCHRONY PRZED CHOROBIAMI UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO U WSZYSTKICH KOBIECI

Mimo istnienia przesłanek co do sensowności stosowania hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), na przełomie lat 90. XX wieku i w początkach nowego stulecia pojawiły się poważne wątpliwości co do istotnych korzyści jej stosowania. Wątpliwości te podziela polskie gremium medyczne, które wypracowało wspólne stanowisko Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy: „*Joint position statement of the Polish Cardiological Society, the Polish Gynaecological Society and the Polish Menopause and Andropau-*

se Society on the effect of postmenopausal hormone replacement therapy on the cardiovascular system. Gynecol Endocrinol. 2008; 24 (5): 261–266”. Stanowisko to, opierające się na wynikach wieloletnich badań wielośrodkowych, jest ostrożne i zaleca krótkotrwałe, oparte na małych dawkach i indywidualizowane stosowanie tej terapii. Główną przyczyną tej ostrożności jest ryzyko rozwoju lub pogorszenia istniejącej choroby układu sercowo-naczyniowego u pewnej grupy kobiet stosujących HTZ. Nie udało się jednak sprecyzować czynników istotnych dla osiągnięcia korzystnego efektu terapii i wyodrębnić grupy kobiet ze wskazaniami do jej stosowania.

SILNIEJSZY EFEKT ESTRADIOLU U KOBIECI Z GENOTYPEM IVS1-397CC RECEPTORA ESTROGENOWEGO α

Wobec braku jednorodnych wniosków z poszczególnych prospektywnych wielośrodkowych badań klinicznych oceniających wpływ HTZ na stan zdrowia kobiet, w ostatnich latach pojawiły się próby znalezienia grupy kobiet szczególnie wrażliwych na tę terapię i odnoszących korzyści z jej stosowania. Badania te stały się możliwe dzięki wykryciu genów kodujących powierzchniowe receptory estrogenowe α ($ER\alpha$, *estrogen receptors α*) oraz β ($ER\beta$, *estrogen receptors β*). Znaczenie tego odkrycia było dlatego istotne, gdyż ochronny efekt estradiolu na układ sercowo-naczyniowy prawdopodobnie dokonuje się głównie za pośrednictwem $ER\alpha$. Receptory te są obecne na komórkach mięśniówki gładkiej i śródbłonek naczyń [7]. Geny kodujące $ER\alpha$ charakteryzują się występowaniem licznych wariantów polimorficznych. Spośród nich najistotniejszymi z punktu widzenia klinicznego są dwa polimorfizmy typu SNP (*single nucleotide polymorphism*). Polimorfizm Xba1 jest zlokalizowany w intronie 1 genu $ER\alpha$, 351 pz przed końcem 5' egzonu 2, stąd jego nazwa IVS1-351 i jest on spowodowany tranzycją

Tabela 1

Porównanie wskaźników zdrowotnych kobiet po menopauzie o różnych genotypach IVS1-397T/C

Wskaźnik	Badana grupa	CC	CT	TT	Pozycja piśmiennictwa
BMI	108 kobiet	Najwyższe 11% wyższe od kobiet IVS1-397TT	Średnie 5% wyższe od kobiet IVS1-397TT	Najniższe	[11]
Wzrost	607 kobiet (<i>Rotterdam Study</i>)	Najwyższy 163 cm	Średni 162 cm	Najniższy 161 cm	[12]
Ryzyko naturalnej menopauzy	900 kobiet (<i>Rotterdam Study</i>)	Najwyższe Naturalna menopauza w wieku 48 lat	Średnie Naturalna menopauza w wieku 49 lat	Najniższe Naturalna menopauza w wieku 50 lat	[13]
Ryzyko chirurgicznej menopauzy (histerektomia)	Jak wyżej	Najwyższe OR = 3,1	Średnie OR = 1,9	Najniższe OR = 1,0	[13]
Gęstość kręgow łędźwiowych i ryzyko złamań kręgow	1100 kobiet (<i>Rotterdam Study</i>)	Najwyższa gęstość 6% kobiet ze złamaniami	Średnia gęstość 11% kobiet ze złamaniami	Najniższa gęstość 21% kobiet ze złamaniami	[14]

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

A/G. Nie poznano funkcjonalnego efektu tego polimorfizmu na podłożu molekularnym. Około 50 pz za miejscem polimorficznym Xba1 zlokalizowany jest polimorfizm PvuII, określane także jako IVS1-397T/C. Jest on spowodowany tranzycją T/C w intronie 1, 397 pz przed końcem 5' egzonu 2. Mimo lokalizacji w intronie, polimorfizm ten prawdopodobnie odgrywa kluczową rolę w regulacji ekspresji białka ER α . Obecność allelu C w pozycji -397 powoduje, że enzym restrykcyjny PvuII nie rozpoznaje miejsca restrykcyjnego i nie przecina nici DNA w pozycji między 399 a 398, co ma miejsce w obecności allelu T w tej pozycji. Wydaje się, że allel C jest związany z obecnością funkcjonalnego miejsca wiążącego czynnik transkrypcyjny B-myb, który może wzmacniać transkrypcję, a także wywierać wpływ na strukturę i stabilność transkryptu ER α [8, 9]. Wzmocniona transkrypcja ER α kodowanego przez allel C prowadzi do jego silniejszej ekspresji na powierzchni komórek. Skutkiem tego może być silniejsze wiązanie estradiolu przez ER α u kobiet homozygot IVS1-397CC. Większa dawka związanego estradiolu oznacza silniejszy efekt jego działania. Taka interpretacja nasuwa się z badań molekularnych nad funkcją genów kodujących

ER α . Badania nad związkiem między polimorfizmem genów ER α a danymi klinicznymi wskazują pośrednio, że kobiety homozygoty IVS1-397CC ewidentnie skuteczniej reagują na działanie estradiolu niż kobiety posiadające allel T. Jednocześnie wykazano, że w okresie po menopauzie stężenie endogenne, wciąż jeszcze produkowanego, estradiolu jest najniższe u posiadaczek allelu T i najwyższe u kobiet homozygot CC [10]. Mechanizm prowadzący do tego rodzaju zależności między stężeniem estradiolu i polimorfizmem genu kodującego ER α nie został poznany.

W tabeli 1 przedstawiono przykłady sugerujące zróżnicowane oddziaływanie estradiolu na kobiety po menopauzie o różnych genotypach IVS1-397T/C.

Kobiety z genotypem IVS1-397CC były najwyższe i miały największą masę ciała. Jednocześnie charakteryzowały się najwyższą gęstością kręgosłupa okolicy łędźwiowej i najmniejszym ryzykiem złamań kręgosłupa. W tej grupie kobiet stwierdzono również najwyższe ryzyko naturalnej i chirurgicznej menopauzy z powodu nadmiernych krwawień i włókniaków macicy. Autorzy tłumaczą ten fakt silniejszą odpowiedzią kobiet z genotypem IVS1-397CC na estrogeny [13].

**SILNIEJSZY EFEKT HTZ U KOBIET
Z GENOTYPEM IVS1-397CC ER α**

Badania prospektywne z udziałem znacznej liczby kobiet po menopauzie stosujących HTZ, u których oznaczano polimorfizm genów kodujących ER α , dostarczyły dalszych dowodów potwierdzających sugestie o silniejszej odpowiedzi na estradiol kobiet homozygot IVS1-397CC w stosunku do pacjentek z allelem T. Omówienie wyników tych badań zestawiono w tabeli 2.

W grupie kobiet homozygot IVS1-397CC HTZ wpływała korzystnie na funkcję naczyń, prowadząc do znacznego zwiększenia się średnicy oraz wzrostu przepływu w tętnicy ramiennej w reakcji czynnościowego przekrwienia. Objawem przeciwwzrostowego działania HTZ na śródbłonki naczyń było obniżenie się stężenia E-selektyny w surowicy chorych kobiet. Zgodnie z oczekiwaniami, HTZ obniżała stężenie cholesterolu frakcji LDL, podwyższając frakcję HDL, a w szczególności frakcję HDL₃ wraz z apolipoproteina A-1. Ponadto HTZ okazała się korzystna u kobiet homozygot CC dla ochrony kości przed osteoporozą zarówno kręgosłupa, jak i szyjki kości udowej.

Z punktu widzenia stosowania HTZ istotny był również mniejszy przyrost stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) w surowicy kobiet z genotypem CC niż u kobiet z allelem T. Wzrost stężenia tego białka jest zjawiskiem niepożądanym, gdyż CRP może pogłębiać zarówno ogólny stan zapalny, jak i zapalenie w ścianie naczyń [18–21]. Korzystne efekty HTZ nie wykazywały zależności od liczby kopii allelu IVS1-397C, gdyż kobiety o genotypach CT oraz TT nie reagowały lub bardzo słabo odpowiadały na HTZ.

**NAJWIĘKSZE ZAGROŻENIE CHOROBIAMI
UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO
U KOBIET Z GENOTYPEM IVS1-397TT ER α
PO MENOPAUZIE**

Prospektywne populacyjne badania kliniczne dotyczące zagrożenia chorobami

układu sercowo-naczyniowego u kobiet w aspekcie genetycznym są, jak dotąd, nieliczne. Większość badań tego typu dotyczy mężczyzn. Jednak w jednym z poważnych badań klinicznych — *Rotterdam Study* — obejmującym około 4000 kobiet ujawniono, że kobiety o genotypie IVS1-397TT są bardziej narażone na choroby układu sercowo-naczyniowego i choroby te mają cięższy i bardziej powikłany przebieg. Wyniki tych badań wraz z analizą dwóch innych pokrewnych studiów klinicznych zestawiono w tabeli 3.

Zagrożenie chorobami układu sercowo-naczyniowego stwierdzone w *Rotterdam Study* występuje niezależnie od klasycznych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, takich jak wskaźnik masy ciała, stężenie lipidów, nadciśnienie i cukrzyca [22]. W niniejszej pracy wykazano również, że złożony „haplotyp 1” utworzony przez allel T genu *IVS1-397* (polimorfizm PvuII) oraz allel A genu *IVS1-351* (polimorfizm XbaI) wyznacza podobne ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego i ich ciężkiego przebiegu, jak w przypadku pojedynczego polimorfizmu IVS1-397T/C. W badaniach wykazano wręcz, że złożony „haplotyp 1” utożsamia się z wynikami uzyskanymi z badań nad pojedynczym polimorfizmem IVS1-397. Zagrożenie sercowo-naczyniowe w tych badaniach wzrastało wraz z liczbą kopii allelu T (polimorfizm PvuII) oraz „haplotypu 1”. Incydenty sercowo-naczyniowe oprócz zawałów serca obejmowały także procedury rewaskularyzacyjne (przezskórna wewnątrznaczyniowa angioplastyka wieńcowa [PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*], pomostowanie aortalno-wieńcowe [CABG, *coronary artery bypass grafting*]) oraz śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych. Kobiety z „haplotypem 1” charakteryzowała 2-krotnie większa śmiertelność oraz 2-krotnie zwiększona konieczność stosowania procedur rewaskularyzacyjnych. Z kolei w ba-

Tabela 2

Wpływ HTZ u kobiet po menopauzie o różnych genotypach IVS1-397T/C

Wskaźnik	Badana grupa	CC	CT	TT	Pozycja piśmiennictwa
Cholesterol frakcji HDL	309 kobiet z chorobą niedokrwienną serca (Badanie ERA) 3 lata obserwacji	Wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL (ok. 25%) szczególnie frakcji HDL ₃	Efekt nieznamienny		[15]
E-selektyna (wykładnik aktywacji śródbłonek naczyń)	Jak wyżej	Spadek stężenia E-selektyny w surowicy	Brak efektu		[9]
Przepływ krwi w tętnicy ramiennej w czynnościowym przekrwieniu	49 kobiet z chorobą niedokrwienną serca > 50% stenozы w jednym z głównych naczyń wieńcowych 4 tygodnie obserwacji	Wyraźny efekt zwiększonego przepływu krwi — 495 ml/min	Mniejszy efekt w zakresie przepływu krwi — 455 ml/min		[16]
Efekt relaksacji śródbłonek mierzony maksymalnym wzrostem średnicy tętnicy ramiennej w czynnościowym przekrwieniu	Jak wyżej	Wyraźny efekt relaksacji śródbłonek 10,7% wzrostu średnicy	Mniejszy efekt 9% wzrostu średnicy		[16]
Cholesterol frakcji HDL Cholesterol frakcji LDL Apo A-1	Jak wyżej	HDL: 42 mg/dl po HTZ 47 mg/dl LDL: 125 mg/dl po HTZ 108 mg/dl Apo A-1: 114 mg/dl po HTZ 130 mg/dl	HDL: 40 mg/dl po HTZ 44 mg/dl LDL: 124 mg/dl po HTZ 110 mg/dl Apo A-1: 109 mg/dl po HTZ 122 mg/dl		[16]
Stężenie białka CRP	Jak wyżej	2,2 mg/l po HTZ 2,9 mg/l	2,1 mg/l po HTZ 3,7 mg/l		[16]
Gęstość kręgów kręgosłupa oraz szyjki kości udowej	489 kobiet 3 lata obserwacji	Przyrost gęstości obu kości kręgów ≈ 6% szyjki ≈ 5%	Mniejszy efekt — przyrost gęstości kręgów ≈ 5,5% szyjki ≈ 4%	Najmniejszy efekt — przyrost gęstości kręgów ≈ 5% szyjki ≈ 3%	[17]

Tabela 3

Większe zagrożenie chorobami układu sercowo-naczyniowego kobiet z allelem IVS1-397T

Wskaźnik	Badana grupa	CC	CT	TT	Pozycja piśmiennictwa
Incydenty sercowo-naczyniowe i zawał serca	3791 kobiet Obserwacja 7-letnia (Rotterdam Study)	Najniższe ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych (OR = 1,0) i ciężkich zawałów serca (OR = 1,1)	2-krotnie podwyższone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych (OR = 2,0) i ciężkich zawałów serca (OR = 1,8)	2,4-krotnie podwyższone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych (OR = 2,4) i 6-krotnie ciężkich zawałów serca (OR = 6,1)	[22]
Restenoza w stenach tętnic wieńcowych	858 kobiet Obserwacja 6-miesięczna	32% pacjentek z restenozą	26% pacjentek z restenozą	45% pacjentek z restenozą	[23]
Stwardnienie zastawki aortalnej	41 kobiet	Brak ryzyka stwardnienia zastawki (OR = 1,0)	Ryzyko stwardnienia zastawki (OR = 3,4)		[24]

Tabela 4

Wskaźniki uogólnionego stanu zapalnego u kobiet z chorobą niedokrwienną serca o różnych genotypach IVS1-397T/C

Wskaźnik	Badana grupa	CC	CT	TT	Pozycja piśmiennictwa
Monocyty krwi	80 kobiet z trójnaczyńniową chorobą niedokrwienną serca z Kliniki Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku	450/mm ³ (5% komórek krwi)	500/mm ³ (7% komórek krwi)	579/mm ³ (8% komórek krwi)	[25]
Populacja zapalnych monocytów (CD14+CD16+) we krwi	Jak wyżej	38/mm ³ (9% populacji monocytów)	70/mm ³ (17% populacji monocytów)	76/mm ³ (18% populacji monocytów)	[25]
Sekrecja cytokin zapalnych <i>in vitro</i>	Jak wyżej	IL-6 1000 pg/ml TNF- α 50 pg/ml	IL-6 1700 pg/ml TNF- α 1000 pg/ml	IL-6 2000 pg/ml TNF- α 1500 pg/ml	[25]

IL-6 — interleukina 6; TNF- α (tumor necrosis factor α) — czynnik martwicy nowotworów α

daniach z udziałem 858 kobiet z założonym stentem w jednej z tętnic wieńcowych potwierdzono gorsze rokowanie dla posiadaczek allelu T, co do wystąpienia restenozy po 6 miesiącach od zabiegu PTCA [23]. Najwięcej kobiet z tą komplikacją pochodziło z grupy IVS1-397TT i efekt ten malał wraz ze spadkiem ilości allelu T w genotypie. W trzecim badaniu z udziałem niewielkiej grupy pacjentek po menopauzie wykazano preferencyjne występowanie stwardnienia zastawki aortalnej u kobiet z genotypem TT [24].

WYSTĘPOWANIE NAJBARDZIEJ NASILONEGO STANU ZAPALNEGO W PRZEBIEGU CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO U KOBIET Z GENOTYPEM IVS1-397TT ER α

Ponieważ przedstawione w tabeli 3 choroby układu sercowo-naczyniowego mają podłoże zapalne, nasuwa się pytanie o skłonność do ujawniania prozapalnego profilu przez kobiety z chorobą niedokrwienną serca w aspekcie polimorfizmu PvuII. Wyniki badań, prowadzonych przez zespół autorów niniejszej pracy zestawiono w tabeli 4.

Autorzy w swoich badaniach wykazali u kobiet z chorobą niedokrwinną serca zależne od genotypu IVS1-397T/C nasilenie ogólnego stanu zapalnego, którego stopień korelował z liczbą kopii alleli T w genotypie. Posiadanie dwóch alleli (IVS1-397TT) było związane z najwyższą liczbą monocytów krwi i ich zapalnej populacji CD14+CD16+. Także komórki krwi pochodzące od kobiet homozygot TT produkowały w hodowlach *in vitro* najwięcej zapalnych cytokin IL-6 oraz czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*). Wszystkie wskaźniki stanu zapalnego wykazywały podobną zależność od liczby kopii allelu T.

Populacja kobiet rasy białej zwykle rozkłada się według schematu, w którym około 20% stanowią homozygoty CC i powyżej 20% homozygoty TT, pozostałe kobiety są heterozygotami.

Tak więc tylko niewielka grupa kobiet IVS1-397CC ma szansę poprawić pod wpływem HTZ i tak już lepiej zachowaną funkcję układu sercowo-naczyniowego oraz kostnego. Być może u tej grupy kobiet udałoby się także obniżyć stężenie wskaźników stanu zapalnego, co czyniłoby HTZ idealną terapią. Jednak na temat wpływu HTZ na stan zapalny u kobiet zróżnicowanych pod względem polimorfizmu IVS1-397 nie ma na razie doniesień. Wiadomo tylko ogólnie, że HTZ obniża nasilenie stanu zapalnego [26]. U pozostałych kobiet, IVS1-397TC i TT, o wyjściowo gorszym stanie układu sercowo-naczyniowego, kośćca i o wysokim stopniu uogólnionego stanu zapalnego (w tym kobiety TT o najgorszym stanie) tylko w niewielkim stopniu następuje poprawa pod wpływem HTZ.

Należy pamiętać, że w grupie kobiet z genotypem IVS1-397TT HTZ indukuje znaczną syntezę CRP [17]. Zjawisko to jak dotąd odnotowano jedynie w badaniach z zastosowaniem HTZ, ale nie wyjaśniono, czy indukowane przez hormony CRP może wzmacniać ogólny stan zapalny i zapalenie

naczyń. Wiadomo także, że tylko doustna HTZ sprzyja syntezie CRP przez hepatocyty, zaś terapia przezskórna nie wywołuje takiego efektu [27]. Białko C-reaktywne jest znane klinicystom jako predyktor chorób układu sercowo-naczyniowego. Profil jego działania jest wielokierunkowy i obejmuje także stymulację procesu zapalnego, miażdżycowego i zakrzepowego. Tak więc CRP indukuje czynnik tkankowy oraz cytokiny zapalne, promując prozapalny profil komórek śródbłonna naczyń, aktywuje monocyty oraz stymuluje proliferację komórek śródbłonna i mięśniówki gładkiej naczyń [18–21]. Zatem przy rozpatrywaniu ewentualnej HTZ u kobiet z allelem T należy uwzględnić zachowanie się CRP w trakcie terapii, pamiętając, że może ono pogorszyć status pacjentek.

Przy rozważaniu HTZ należy także uwzględnić fakt, że kobiety z genotypami CT oraz TT charakteryzuje intensywniejszy ogólny stan zapalny (monocyty i cytokiny zapalne) niż kobiety z genotypem CC. Zwiększona gotowość homozygot IVS1-397TT do produkcji TNF- α oraz IL-6 oraz bogate źródło zapalnych monocytów CD14+CD16+ krążących we krwi tych pacjentek, co wykazano w badaniach zespołu autorów prezentowanej pracy, nasuwa czujność wobec wdrażania HTZ. Wiadomo, że te właśnie cytokiny zapalne indukują syntezę fibrynogenu [28]. Można więc sądzić, że szczególnie ta grupa kobiet jest narażona na patologie związane z nadmiernym procesem krzepnięcia. Stwarza to zagrożenie pogorszenia choroby niedokrwiennej serca i wystąpienia ostrych incydentów sercowo-naczyniowych [29].

JAK STOSOWAĆ HTZ U KOBIET RÓŻNIĄCYCH SIĘ GENOTYPEM IVS1-397?

Propozycję stosowania HTZ wraz z zastrzeżeniami co do możliwych niepowodzeń i powikłań tej terapii przedstawiono w tabeli 5.

Tak więc u kobiet z genotypem IVS1-397CC, które naturalnie wykazują lepszy



Tylko doustna HTZ sprzyja syntezie CRP przez hepatocyty, zaś terapia przezskórna nie wywołuje takiego efektu

**”
U kobiet zagrożonych
chorobami układu
sercowo-naczyniowego
HTZ nie wykazuje
skuteczności, a ponadto
stwarza ryzyko
pogłębienia stanu
zapalnego, miażdżycy
i procesu nadmiernego
krzepnięcia**

Tabela 5**Wskazania do stosowania HTZ w zależności od genotypu IVS1-397T/C**

Wskaźniki efektu HTZ	Efekty HTZ		
	CC	CT	TT
Stężenia lipidów	Korzystny	Nieznaczny	Nieznaczny
Funkcja naczyń	Korzystny	Nieznaczny	Nieznaczny
Stan zapalny	Nie wiadomo	Nie wiadomo	Nie wiadomo
Zagrażające powikłania	Znacznie mniejsze niż w przypadku kobiet CT oraz TT	Wzmaganie zapalenia, procesów miażdżycowych i zakrzepowych	

stan zdrowia i mniejsze zagrożenie chorobami układu sercowo-naczyniowego nie ma przeciwwskazań do stosowania HTZ. Także HTZ w tej grupie kobiet wydaje się bardzo skuteczna. Pozostaje tylko pytanie, czy HTZ jest istotnie tej grupie kobiet potrzebna?

Z kolei u kobiet zagrożonych chorobami układu sercowo-naczyniowego HTZ nie wykazuje skuteczności, a ponadto stwarza ryzyko pogłębienia stanu zapalnego, miażdżycy i procesu nadmiernego krzepnięcia. Czy mimo tych przeciwwskazań, u kobiet z allelem T można próbować HTZ? Wydaje się, że ta grupa kobiet bardziej wymaga leków przeciwzapalnych niż HTZ. Jednak nie

należy przekreślać możliwości stosowania HTZ. Dlaczego? Gdyby HTZ mogła działać przeciwzapalnie, zmniejszając pulę monocytów krwi wraz z ich zapalną populacją CD14+CD16+, przyczyniłaby się pośrednio do efektu przeciwmiażdżycowego. Choć nie ma danych dotyczących ludzi, wyniki badań na zwierzęcym modelu choroby niedokrwiennej serca sugerują możliwość redukcji monocytów we krwi [30], osłabienia ich zdolności chemotaktycznej i adhezyjnej [31, 32] oraz akumulacji w niedotlenionym mięśniu sercowym [33] pod wpływem estrogenów. Dlatego u kobiet z allelem T można podjąć HTZ, ale należy z dużą czujnością śledzić jej postęp.

PIŚMIENNICTWO

1. Shaw L.J. New insights into ischemic heart disease in women. *Cleveland Clin. J. Med.* 2007; 74: 585–594.
2. Matthews K.A., Santoro N., Lasley B. i wsp. Relation of cardiovascular risk factors in women approaching menopause to menstrual cycle characteristics and reproductive hormones in the follicular and luteal phases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 1789–1795.
3. Matthews K.A., Meilahn E., Kuller L.H. i wsp. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 641–646.
4. Carr M.C. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 8: 2404–2411.
5. Mudali S., Dobs A.S., Ding J. i wsp. Atherosclerosis risk in communities study. Endogenous postmenopausal hormones and serum lipids: the
6. atherosclerosis risk in communities study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 1202–1209.
7. Saltiki K., Doukas C., Kanakakis J. i wsp. Severity of cardiovascular disease in women: relation with exposure to endogenous estrogen. *Maturitas* 2006; 55: 51–57.
8. Saltiki K., Alevizaki M. Coronary heart disease in postmenopausal women; the role of endogenous estrogens and their receptors. *Hormones (Athens)* 2007; 6: 9–24.
9. Herrington D.M., Howard T.D. *ER α -variants and the cardiovascular effects of hormone replacement therapy.* *Pharmacogenetics* 2003; 4: 269–277.
10. Herrington D.M., Howard T.D., Brosnihan K.B. i wsp. Common estrogen receptor polymorphism augments effects of hormone replacement therapy on E-selectin but not C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1879–1882.

10. Schuit S.C.E., de Jong F.H., Stolk L. i wsp. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms are associated with estradiol levels in postmenopausal women. *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 153: 327–334.
11. Deng H.W., Li J., Li J.L. i wsp. Association of estrogen receptor-alpha genotypes with body mass index in normal healthy postmenopausal Caucasian women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 2748–2751.
12. Schuit S.C., van Meurs J.B.J., Bergink A.P. i wsp. Height in pre- and postmenopausal women is influenced by estrogen receptor alpha gene polymorphisms. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 303–309.
13. Weel A., Uitterlinden A.G., Westendorp I.C.D. i wsp. Estrogen receptor polymorphism predicts the onset of natural and surgical menopause. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 3146–3150.
14. van Meurs J.B., Schuit S.C., Weel A.E. i wsp. Association of 5' estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density, vertebral bone area and fracture risk. *Hum. Mol. Genet.* 2003; 12: 1745–1754.
15. Herrington D.M., Howard T.D., Hawkins G.A. i wsp. Estrogen-receptor polymorphisms and effects of estrogen replacement on high-density lipoprotein cholesterol in women with coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 967–974.
16. Emre A., Sahin S., Erzik C. i wsp. Effect of hormone replacement therapy on plasma lipoproteins and apolipoproteins, endothelial function and myocardial perfusion in postmenopausal women with estrogen receptor-alpha IVS1-397 C/C genotype and established coronary artery disease. *Cardiology* 2006; 106: 44–50.
17. Rapuri P.B., Gallagher J.C., Knezetic J.C., Haynatzka V. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms are associated with changes in bone remodeling markers and treatment response to estrogen. *Maturitas* 2006; 53: 371–379.
18. Cirillo P., Golino P., Calabrò P. i wsp. C-reactive protein induces tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation. *Cardiovasc. Res.* 2005; 68: 47–55.
19. Devaraj S., Yun J. M., Duncan-Staley C., Jialal I. C-reactive protein induces M-CSF release and macrophage proliferation. *J. Leukoc. Biol.* 2008; w druku, on line.
20. Wang H.R., Li J.J., Huang C.X., Jiang H. Fluvastatin inhibits the expression of tumor necrosis factor-alpha and activation of nuclear factor-kappaB in human endothelial cells stimulated by C-reactive protein. *Clin. Chim. Acta* 2005; 353: 53–60.
21. Turu M.M., Slevin M., Matou S. i wsp. C-reactive protein exerts angiogenic effects on vascular endothelial cells and modulates associated signaling pathways and gene expression. *BMC Cell. Biol.* 2008; 9: 47 doi:10.1186/1471-2121-9-47.
22. Schuit S.C., Oei H.H., Witteman J.C. i wsp. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2004; 291: 2969–2977.
23. Ferrero V., Ribichini F., Matullo G. i wsp. Estrogen receptor-alpha polymorphisms and angiographic outcome after coronary artery stenting. *ATVB* 2003; 23: 2223–2228.
24. Nordström P., Glader C.A., Dahlén G. i wsp. Oestrogen receptor α gene polymorphism is related to aortic valve sclerosis in postmenopausal women. *J. Int. Med.* 2003; 254: 140–146.
25. Myśliwska J., Rutkowska A., Hak L., Siebert J., Szyndler K., Rachoń D. Inflammatory response of coronary artery disease postmenopausal women is associated with the IVS1-397T > C estrogen receptor alpha polymorphism. *Clin. Immunol.* 2009; 130: 355–364.
26. Eilertsen A.L., Sandvik L., Steinsvik B., Sandset P.M. Differential impact of conventional-dose and low-dose postmenopausal hormone therapy, tibolone and raloxifene on C-reactive protein and other inflammatory markers. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 928–934.
27. Ho J.Y., Chen M.J., Sheu W.H. i wsp. Differential effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen on atherosclerotic vascular disease risk markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. *Hum. Reprod.* 2006; 21: 2715–2720.
28. de Maat M.P., Pietersma A., Kofflard M., Sluiter W., Klufft C. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. *Atherosclerosis* 1996; 121: 185–191.
29. Cook N.S., Ubben D. Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease. *Trends in Pharmacological Sciences* 1990; 11: 444–451.
30. Ben-Hur H., Mor G., Insler V. i wsp. Menopause is associated with a significant increase in blood monocyte number and a relative decrease in the expression of estrogen receptors in human peripheral monocytes. *A.M.J. Reprod. Immunol.* 1995; 34: 363–369.
31. Yamada K., Havashi T., Kuzuya M. i wsp. Physiological concentration of 17 beta-estradiol inhibits chemotaxis of human monocytes in response to monocyte chemoattractant protein 1. *Artery* 1996; 22: 24–35.
32. Nilsson B.O. Modulation of the inflammatory response by estrogens with focus on the endothelium and its interactions with leukocytes. *Inflamm. Res.* 2007; 56: 269–273.
33. Squadrito F., Altavilla D., Squadrito G. i wsp. 17Beta-oestradiol reduces cardiac leukocyte accumulation in myocardial ischaemia reperfusion injury in rat. *Eur. J. Pharmacol.* 1997; 24: 185–192.