

Wybrane biochemiczne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca u kobiet w okresie menopauzy

Selected biochemical risk factors of ischaemic heart disease in postmenopausal women

Summary

The risk of ischaemic heart disease in postmenopausal women should be assessed with the 10-year risk indicator which takes into account classical lipid parameters, systolic blood pressure, diabetes and tobacco smoking.

Since atherosclerosis may develop in the absence of these traditional risk factors determination of Lp(a) and homocysteine levels is recommended.

Some researchers have suggested that biochemical risk factors are modified by hormone replacement therapy. C-reactive protein (CRP) may also serve as an important prognosticator.

Słowa kluczowe: lipoproteina (a), homocysteina, białko C-reaktywne (CRP), terapia hormonalna.

Keywords: lipoprotein (a), homocysteine, C-reactive protein (CRP), hormone therapy.

Dr biol. med. Hanna Bukowska, prof. dr hab. farm. Marek Naruszewicz
Regionalne Centrum Badań nad Miażdżycą
Pomorska AM w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. farm. Marek Naruszewicz

U podstaw etiopatogenezy chorób układu krążenia leży przede wszystkim dysfunkcja śródbłonna naczyniowego, która prowadzi do rozwoju miażdżycy tętnic. Kobiety przed menopauzą mają istotnie mniejsze ryzyko chorób naczyniowych niż mężczyźni i zawdzięczają to ochronnej roli estrogenów. Natomiast okres menopauzy na ogół łączy się ze wzrostem ryzyka progresji miażdżycy i to nie tylko na skutek niekorzystnych zmian w profilu lipidowym czy w układzie krzepnięcia, ale także ze względu na zanik bezpośredniego protekcyjnego działania estrogenów na śródbłonek naczyniowy. W tym okresie mogą się ujawniać predyspozycje genetyczne do chorób układu krążenia i może się zwiększać podatność na przewlekłe stany zapalne w obrębie błony wewnętrznej tętnic. Nie wykluczone jest także, że na istniejące już, a poprzednio nie wykryte czynniki ryzyka zaczynają dodatkowo wywierać niekorzystny wpływ niektóre leki stosowane w ramach hormonalnej terapii zastępczej. To wszystko sprawia, że u niektórych kobiet następuje wyjątkowo szybka progresja zmian miażdżycowych, stymulowana także przez zaburzenia metaboliczne będące pochodną otyłości, takie jak oporność tkankowa na insulinę, nadciśnienie czy też dyslipidemia. Systematyczna analiza badań międzynarodowych dotyczących zmian w zakresie biochemicznych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca u kobiet w okresie menopauzy jest niezwykle trudna ze względu na fakt, że badania te były przeprowadzone w populacjach różniących się w znacznym stopniu pochodzeniem etnicznym i kulturowym (1,2). To zmusza do daleko posuniętej ostrożności w interpretacji wyników oraz skłania do zastanowienia, na ile obserwowane zmiany w okresie menopauzy są jej bezpośrednim skutkiem, a na ile wynikiem wpływu czynników środowiskowych. Częściową odpowiedzią na powyższe wątpliwości mogą być badania z zastosowaniem hormonalnej terapii zastępczej, jeśli oczywiście zostały przeprowadzone według prawidłowych reguł i technik badawczych.

W opinii Międzynarodowego Zespołu Roboczego ds. Zapobiegania Chorobie Niedokrwiennej Serca (ChNS) (<http://www.ptbnm.pl>) u każdej osoby, w tym u kobiet w okresie menopauzy, należy ocenić stopień globalnego ryzyka ChNS. Jego podstawowymi składnikami są: wiek, stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu we frakcji LDL i HDL, triglicerydy, skurczowe ciśnienie tętnicze, występowanie cukrzycy, przedwczesny zawał mięśnia sercowego w wywiadzie rodzinnym i palenie tytoniu. Wynika z tego, że wiek kobiety, a nie występowanie menopauzy jest jednym z pierwszoplanowych czynników wpływających na tzw. ryzyko dziesięcioletnie, które nie powinno przekraczać 10%. W przypadku zwiększonego ryzyka należy wdrożyć terapeutyczny styl życia i monitorować zmiany ryzyka w regularnych odstępach czasowych (co najmniej raz do roku). Gdy ryzyko rośnie lub utrzymuje się na niezmiennym poziomie, lekarz powinien podjąć decyzję o farmakoterapii, uwzględniając także możliwości finansowe pacjenta. Należy bowiem pamiętać, że przerwy w leczeniu statynami czy lekami hipotensyjnymi wiążą się czasem z większym ryzykiem dla pacjenta niż zaniechanie leczenia w ogóle.

W naszym opracowaniu skupiliśmy się na zagadnieniach gorzej znanych w środowisku medycznym w Polsce, a odnoszących się do specyficznych biochemicznych czynników ryzyka ChNS, takich jak frakcja lipoprotein Lp(a), homocysteina oraz białko C-reaktywne. Nie można już bowiem dzisiaj ignorować tych parametrów, które w sposób zasadniczy mogą wpływać na dalsze losy pacjentów, a ich modyfikacja nie musi wymagać kosztownego leczenia.

Lipoproteina (a) - Lp(a)

Lp (a) jest lipoproteiną składającą się z cząsteczki LDL połączonej mostkiem dwusiarczkowym z apolipoproteiną (a). Wykryto, że gen apo (a) znajduje się na dłuższym ramieniu chromosomu 6 tuż obok genu plazminogenu. Stąd apo(a) wykazuje 75 do 85% homologii we fragmentach DNA kodujących specyficzne struktury (ang. kringels) występujące w obu białkach, jednak nie posiada aktywności plazminogenu.

Badania nad aterogenną rolą Lp(a) pochodzą z badań eksperymentalnych oraz z bezpośredniej oceny występowania tych cząsteczek w płytce miażdżycowej u ludzi poddanych aterektomii.

W badaniach u małp z wysokim poziomem Lp(a), tj. powyżej 35 mg/dl stwierdzono zwiększoną częstość tworzenia się rozległych zakrzepów przyściennych, co wynika prawdopodobnie z blokowania przez Lp(a) receptora dla plazminogenu oraz hamowania generacji plazminy na skutek konkurencji o wiązanie się z tkankowym aktywatorem plazminogenu (t-PA).

Wysoką aterogenną Lp(a) potwierdziły badania Dangasa, który zaobserwował, że w ludzkiej płytce miażdżycowej Lp(a) występuje zawsze w miejscu gromadzenia się makrofagów oraz że częściej można ją znaleźć u pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową (3). Sugeruje to bezpośredni związek Lp(a) z destabilizacją płytki miażdżycowej.

Z wieloletnich badań wynika jednoznacznie, że stężenie Lp(a) powyżej 30 mg/dl zwiększa ryzyko względne choroby niedokrwiennej serca

ponaddwukrotnie i jest czynnikiem równoważnym z nadciśnieniem tętniczym. Duże znaczenie kliniczne ma też fakt, że wysokie stężenia Lp(a) są z reguły powiązane z izoforną S1 apolipoproteiny (a) i jest to czynnik genetycznej podatności, który sprzyja nie tylko niedokrwiennemu chorobie serca, ale także udarom mózgu (4). Zaobserwowano, że Lp(a) w powiązaniu z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak wysoki poziom LDL czy homocysteiny, nasila wielokrotnie zagrożenie wczesną miażdżycą i chorobami układu krążenia. Na przykład, pacjent ze stężeniem cholesterolu LDL powyżej 200 mg/dl i Lp(a) powyżej 30 mg/dl ma ponad 6-krotnie wyższe ryzyko niedokrwiennego choroby serca niż osoba z poziomem Lp(a) nie przekraczającym 5 mg/dl.

Niestety, w chwili obecnej mamy małe możliwości farmakologicznego obniżania poziomu Lp(a). Ograniczony wpływ na Lp(a) mają tylko estrogeny (5) i steroidy anaboliczne oraz kwas nikotynowy, neomycyna i fibraty. Również w kilku badaniach, w których stosowano antagonistę receptorów estrogenu tj. tamoksyfen osiągnięto znamienne spadki poziomu Lp(a), co może tłumaczyć pozytywny wpływ tego leku na rozwój chorób układu krążenia u kobiet w okresie menopauzy (6).

W podsumowaniu należy podkreślić, że wykonanie oznaczenia Lp(a) u kobiet w okresie menopauzy jest szczególnie zalecane w przypadku występowania tzw. miażdżycy asymptomatycznej wykrywanej za pomocą USG naczyń szyjnych. Nie ulega wątpliwości, że w tej sytuacji podwyższony poziom Lp(a) staje się głównym czynnikiem zagrożenia niedokrwiennym udarem mózgu.

Homocysteina

Hiperhomocysteinemia jest uznanym czynnikiem ryzyka miażdżycy tętnic wieńcowych, mózgowych i obwodowych niezależnym od hipercholesterolemii, nadciśnienia tętniczego lub palenia papierosów (7,8,9).

Pierwotną przyczyną hiperhomocysteinemii są wrodzone defekty genetyczne: niedobór lub brak β -syntetazy cystationinowej (CBS) i reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR), które zaburzają szlaki metaboliczne reakcji transulfuracji i transmetylacji. Natomiast prawidłowy przebieg metabolizmu homocysteiny w organizmie zależy od aktywności wyżej wymienionych enzymów i od odpowiedniego stężenia witamin, głównie kwasu foliowego, witaminy B6 i witaminy B12 (10).

Fizjologicznymi determinantami poziomu homocysteiny są płeć, wiek i funkcja nerek. Jej stężenie zależy również od stylu życia, szczególnie diety (spożycia metioniny), statusu witaminowego, palenia tytoniu, aktywności fizycznej.

Obecnie za wartości prawidłowe przyjmuje się stężenia homocysteiny poniżej 12 $\mu\text{mol/l}$ (9). Stężenie homocysteiny jest generalnie niższe u kobiet niż u mężczyzn (11), ale wyższe u kobiet po menopauzie w porównaniu z okresem przed menopauzą (12,13), co może wskazywać na wpływ estrogenów na jej poziom. W badaniach Hak i wsp. (14) średnia wartość stężenia homocysteiny u kobiet przed menopauzą wynosiła 10,7 $\mu\text{mol/l}$, a u kobiet po menopauzie 11,5 $\mu\text{mol/l}$. Ta różnica nie zależała od wskaźnika masy ciała, palenia papierosów, używania alkoholu i poziomu kreatyniny. Według van den Berga czwarty kwartył stężeń Hcy u kobiet przed menopauzą odpowiada wartościom powyżej 12,2 $\mu\text{mol/l}$, a po menopauzie-wartościom powyżej 13,9 $\mu\text{mol/l}$ (15).

Za umiarkowanie podwyższone wartości homocysteiny przyjmuje się najczęściej stężenia w zakresie 12-30 $\mu\text{mol/l}$ (16). Arnesen i wsp. (17) nie podają progę wartości stężenia, powyżej którego homocysteina jest związana z incydentami wieńcowymi, ale twierdzą, że ryzyko względne choroby wieńcowej wzrasta 1,41 razy przy wzroście stężenia całkowitej homocysteiny w surowicy o 4 $\mu\text{mol/l}$. 10% ryzyka populacyjnego choroby wieńcowej przypisuje się podwyższonemu poziomowi homocysteiny, a wzrost stężenia homocysteiny całkowitej o 5 $\mu\text{mol/l}$ powoduje wzrost ryzyka podobny jak wzrost cholesterolu o 0,5 mmol/l (20mg/dl) (8). Podwyższony poziom całkowitej homocysteiny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem, choć nie określono wartości progowej dla stężenia tego aminokwasu jako czynnika ryzyka. Hcy jest również niezależnym czynnikiem ryzyka, choć może wzmacniać efekt klasycznych czynników ryzyka, takich jak hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu i wydaje się być szczególnie silnym wskaźnikiem śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych (18). Według Nygarda i wsp. (19) hiperhomocysteinemia pogarsza w sposób istotny przeżywalność pacjentów z angiograficznie udokumentowaną miażdżycą naczyń wieńcowych i ze średnio podwyższonym poziomem cholesterolu (240 mg/dl). Wzrost stężenia homocysteiny w osoczu o 5 $\mu\text{mol/l}$ powoduje prawie dwukrotny wzrost śmiertelności wśród pacjentów. Jeżeli przyjmie się stężenie homocysteiny całkowitej poniżej 9 $\mu\text{mol/l}$ za wartość referencyjną, śmiertelność wzrasta 1,9 razy przy poziomie homocysteiny 9-15 $\mu\text{mol/l}$, 2,8 razy przy wartościach 15-20 $\mu\text{mol/l}$ i 4,5 razy powyżej 20 $\mu\text{mol/l}$.

Wyniki badań Ridkera i wsp. (*The Women's Health Study*) (20) przeprowadzone u 28263 zdrowych amerykańskich kobiet w okresie menopauzalnym wykazały, że kobiety z umiarkowanie podwyższonymi stężeniami homocysteiny (14,1 vs 12,4 $\mu\text{mol/l}$) mają ponaddwukrotnie wyższe ryzyko chorób sercowo-naczyniowych niezależnie od tradycyjnych czynników ryzyka. U tych kobiet częściej występowały incydenty wieńcowe i udary mózgu.

Wpływ hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) na stężenie homocysteiny był oceniany w wielu badaniach. W badaniach van der Mooren i wsp. (21), które przeprowadzono u 21 zdrowych kobiet w wieku 49-59 lat po menopauzie oceniono wpływ mikronizowanego 17 β -estradiolu (2 mg/dzień) i dydrogesteronu (10 mg/dzień w pierwszej połowie każdego cyklu) podawanych doustnie przez dwa lata. Obserwowano niewielkie, przemijające zmiany u kobiet z wyjściowymi prawidłowymi stężeniami homocysteiny (11,3:10,8:10,7:11,0 $\mu\text{mol/l}$ w kolejno 0, 6, 12, 24 cyklu) i znacznie istotniejsze obniżenie jej stężenia u kobiet z wyższymi wyjściowymi poziomami (17,8:14,8:14,6:15,6 $\mu\text{mol/l}$ w kolejno 0, 6, 12, 24 cyklu).

W badaniach PEPI (*Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions*) (22) wzięły udział 103 kobiety podzielone na trzy podgrupy. Pierwszą stanowiły kobiety stosujące skoniugowane końskie estrogeny (CEE) samodzielnie (n=36), w drugiej stosowano je w połączeniu z progestagenem (n=33), a trzeciej podawano placebo (n=34). Poziom homocysteiny nieznacznie obniżył się w stosunku do wartości początkowej w obu grupach kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą. Większe obniżenie obserwowano w grupie stosującej terapię skojarzoną po 12 miesiącach w porównaniu z placebo, ale ta różnica nie utrzymała się przez okres 36 miesięcy. Autorzy sugerują, że terapia estrogenowa ma niewielki i przemijający wpływ na stężenie homocysteiny u kobiet z wyjściowymi prawidłowymi wartościami. W randomizowanych badaniach z grupą kontrolną u 121 kobiet w okresie okołomenopauzalnym bez choroby wieńcowej Hak i wsp. (23) stwierdzili, że HTZ obniża poziom homocysteiny po 6 miesiącach jej stosowania. Obniżenie to było znaczniejsze u kobiet stosujących doustnie skoniugowany koński estradiol (CEE) i norgestrel (CEE-N) i wynosiło -10,1% w stosunku do placebo oraz - 6,3% w stosunku do placebo wśród kobiet stosujących doustnie mikronizowany 17 β -estradiol i dezogestrel.

Chiantera i wsp. (24) oceniali wpływ doustnej i przezskórnej HTZ u 75 zdrowych kobiet po menopauzie na stężenie homocysteiny przez okres 24 miesięcy. Kobiety podzielono na trzy równe grupy (po 25 osób w każdej). W pierwszej stosowano 17 β -estradiol doustnie (2 mg/dzień), w drugiej 17 β -estradiol przezskórnie (50 μg /dzień) w połączeniu z dydrogesteronem (10mg/dzień przez 14 dni każdego cyklu), a trzecia stanowiła kontrolę. Po 6 miesiącach terapii stężenie homocysteiny obniżyło się istotnie w obu grupach leczonych w stosunku do wartości wyjściowych i kontroli, ale nie zaobserwowano istotnych zmian w dalszych etapach badania. Średnie obniżenie poziomu homocysteiny wynosiło 13,6% u kobiet przyjmujących estrogeny doustnie i 8,9% przezskórnie. Kobiety z wyższymi wyjściowymi stężeniami homocysteiny osiągały większą redukcję.

Czy korzyści związane z obniżeniem podwyższonych poziomów homocysteiny u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą będą związane z redukcją ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych pozostaje nadal niewyjaśnione i wymaga dalszych badań.

Białko C-reaktywne (CRP)

Wzmoczone zainteresowanie białkiem C-reaktywnym (CRP) jako markerem przewlekłego procesu zapalnego (o umiarkowanej intensywności) w chorobach układu krążenia rozpoczęło się po ukazaniu się pierwszych publikacji. Wykazano w nich, że wyższe poziomy CRP związane są z większą częstością ciężkich powikłań (incydentów) wieńcowych u chorych z chorobą niedokrwienną serca (25,26). Również badania retrospektywne wskazują na związek CRP z chorobą wieńcową. Częstość występowania choroby wieńcowej rosła 1,5 razy przy każdym podwajaniu się stężenia CRP mierzonego metodą o wysokiej czułości (27). CRP jest wyraźnie zwiększone u pacjentów z angiograficznie udokumentowaną chorobą wieńcową (mediana 3,4 mg/l wobec 1,5 mg/l w grupie kontrolnej) i nie jest skorelowana z lipidami i homocysteiną, natomiast wykazuje wyraźną korelację z innymi markerami zapalenia - surowiczym amyloidem A (SAA) i interleukiną 6 (IL-6) (28).

W badaniach prospektywnych przeprowadzonych u kobiet biorących udział w *Women's Health Study* Ridker i wsp. (29) wykazali większą niż u mężczyzn zależność ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych od wyższych poziomów CRP. Podwyższone wyjściowe poziomy białka C-reaktywnego związane były z 5-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia ostrych epizodów wieńcowych i z 7-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia zawału serca i udaru mózgu. W późniejszych, obszernych badaniach 28263 zdrowych kobiet po menopauzie obserwowanych przez średni okres 3 lat Ridker i wsp. wykazali, że ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych jest 4,4 razy większe dla kobiet z najwyższego kwartyla stężeń CRP w porównaniu z najniższym (30). Badacze ci podkreślają, że połowa incydentów sercowo-naczyniowych wystąpiła u kobiet bez jawnej hiperlipidemii. Okazało się, że poziomy CRP są istotnym wskaźnikiem ryzyka nawet w wyodrębnionej przez nich podgrupie kobiet ze stężeniem cholesterolu LDL poniżej 130 mg/dl uważanymi za wartości prawidłowe. W dalszej części swej pracy Ridker i wsp. sugerują, że dodanie CRP o wysokiej czułości do standardowego skriningu parametrów lipidowych przyczyni się do ulepszenia metody identyfikowania osób z wysokim ryzykiem wystąpienia w przyszłości incydentów sercowo-naczyniowych.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują jednoznacznie na prognostyczną wartość CRP o wysokiej czułości w odniesieniu do chorób układu krążenia. CRP określa ryzyko niezależnie od innych, tradycyjnych czynników ryzyka (zarówno u ludzi zdrowych, jak i osób z chorobą wieńcową). W dodatku oszacowanie ryzyka uwzględniające zarówno CRP, jak i składniki lipidowe surowicy (a w szczególności stosunek cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL) odznacza się największą efektywnością prognostyczną chorób naczyniowo-sercowych (31). Dane zarówno z *Physicians' Health Study*, jak i *Women's Health Study* dowiodły, że połączenie CRP o wysokiej czułości ze stosunkiem cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL jest silniejszym wskaźnikiem prognostycznym niż każdy z tych składników z osobna (30,31). Dlatego Rafai i Ridker zaproponowali algorytm oceny względnego ryzyka wieńcowego w oparciu o CRP o wysokiej czułości i parametry lipidowe (32). Algorytm ten przewiduje: pomiar stosunku cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL i zakwalifikowanie wyniku do odpowiadającej mu jednej z pięciu klas rozkładu częstości wyników (kwintyli); pomiar CRP o wysokiej czułości i zakwalifikowanie wyniku do odpowiadającego mu kwintyla; ocenę względnego ryzyka przyszłych incydentów wieńcowych dla mężczyzn i kobiet na tej podstawie.

Wysuwane są hipotezy wskazujące na związek podwyższonych stężeń białka C-reaktywnego z nasileniem procesu miażdżycowego. Lagrand i wsp. sformułowali hipotezę, że CRP może bezpośrednio reagować ze zmienionymi miażdżycowo naczyniami lub nie dotlenionym mięśniem sercowym przez aktywację układu komplementu, nasilając zapalenie i tworzenie zakrzepów (33). Ponadto CRP może pobudzać monocyty do syntezy czynnika tkankowego i nasilać proces krzepnięcia krwi (34). Zaproponowano też hipotezę, popartą badaniami, o udziale CRP w wychwytywaniu natywnych (niezmodyfikowanych) lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) przez makrofagi. Białko C-reaktywne, według tej hipotezy, łączy się z cząstkami LDL, warunkując ich wychwyt przez receptor CRP na powierzchni makrofagów. Taka opsonizacja cząstek LDL przez CRP może się przyczynić do nasilenia tworzenia komórek piankowych i wczesnych zmian miażdżycowych. CRP może również przyczynić się do upośledzenia czynności śródbłonna (35,36). Mimo nagromadzenia powyższych danych bezpośrednia rola CRP w procesie miażdżycowym nadal nie jest dostatecznie wyjaśniona.

Wyniki badań Hak i wsp. (37) wskazują, że poziomy CRP nie różni się u zdrowych kobiet przed i po menopauzie, nawet po uwzględnieniu wieku i wskaźnika masy ciała, i wynoszą odpowiednio 0,62 i 0,69 mg/l.

U kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą obserwowano wzrost stężenia CRP. W badaniu prospektywnym Ridker i wsp. (38) oceniali poziom CRP u 493 zdrowych kobiet po menopauzie. Średnie wartości CRP były wyższe u kobiet stosujących HTZ w porównaniu z kobietami nie stosującymi hormonów (2,7 vs 1,4 mg/l). Ta różnica utrzymywała się we wszystkich wyodrębnionych podgrupach kobiet stosujących sam estrogen i w terapii skojarzonej z progesteronem. W analizie wieloczynnikowej związek pomiędzy stosowaniem HTZ a CRP pozostał istotny po uwzględnieniu wieku, wskaźnika masy ciała, nadciśnienia, hiperlipidemii, palenia tytoniu i spożycia alkoholu.

Walsh i wsp. (39) badali efekt hormonalnej terapii zastępczej i raloksyfenu, selektywnego modulatora receptora estrogenowego, na poziom homocysteiny i białka C-reaktywnego u zdrowych kobiet po menopauzie przez 6 miesięcy. Badania przeprowadzono w ośmiu ośrodkach w Stanach Zjednoczonych u 390 kobiet, które losowo zostały podzielone na 4 grupy: 96 kobiet otrzymywało CEE w dawce 0,625 mg/dzień i medroksyprogesteron w dawce 2,5 mg/dzień, 95 stosowało raloksyfen w dawce 60 mg/dzień, 101 w dawce 120 mg/dzień, a 98 stanowiło grupę kontrolną. Zarówno HTZ, jak i raloksyfen w obu dawkach obniżyły istotnie stężenie homocysteiny odpowiednio o 7%, 8% i 6%. Terapia CEE w skojarzeniu z medroksyprogesteronem istotnie podwyższyła poziomy CRP, podczas gdy raloksyfen nie wykazywał istotnego wpływu na białko C-reaktywne. Na tej podstawie wysuwano sugestię, że hormonalna terapia zastępcza u kobiet po menopauzie jest związana ze wzrostem odpowiedzi zapalnej, która może wyzwać ostre incydenty wieńcowe.

W badaniach własnych (40) oceniano wpływ estrogenów podawanych przezskórnie i doustnie na stężenie homocysteiny i CRP. Badania przeprowadzono u 61 zdrowych kobiet po menopauzie, które losowo podzielono na trzy grupy: przyjmujące 17 β -estradiol uwalniany z plastra w dawkach wzrastająco - malejących od 25 do 100 μ g/dzień, naśladujących fizjologiczne stężenie estrogenów w cyklu miesiączkowym z równoczesnymi wstawkami progesteronu w dawkach wzrastających od 50 do 100 mg w drugiej fazie cyklu (n=24); otrzymujące estrogeny doustnie (1mg estradiolu i 2mg estriolu + 0,25 mg lewonorgestrelu w drugiej fazie cyklu, n=21); przyjmujące placebo w postaci plastrów (n=16). Wyjściowe wartości stężeń homocysteiny były prawidłowe (11,2-11,9 μ mol/l) i nie różniły się istotnie po 3 miesiącach terapii bez względu na sposób podawania estrogenów. Stwierdzono natomiast istotny wzrost stężenia CRP u kobiet stosujących terapię doustną (1,08 vs 1,65 mg/l). Obserwowano niewielkie i nieistotne obniżenie CRP u kobiet otrzymujących estrogeny przezskórnie (2,17 vs 1,08) i w grupie placebo (1,94 vs 1,66).

W badaniu PEPI Caushman i wsp. (41) oceniali cztery czynniki stanu zapalnego: białko C-reaktywne, rozpuszczalną selektynę-E, poziom antygeny czynnika von Willebranda i czynnika VIII c krzepnięcia na początku badania i po 12 i 36 miesiącach stosowania różnych rodzajów terapii (sam estrogen i progesteron w różnych dawkach) w porównaniu z grupą kontrolną 365 kobiet po menopauzie. W porównaniu z placebo we wszystkich grupach kobiet stosujących hormony obserwowano istotny wzrost stężenia CRP (85%) po 12 miesiącach, utrzymujący się trwale do trzech lat. Stężenia rozpuszczalnej selektyny-E obniżyły się o 18%, co może wskazywać na efekt przeciwzapalny. Nie było żadnych zmian podczas leczenia w stężeniu czynnika von Willebranda i czynnika VIII c. Autorzy wskazują, że potrzebne są dalsze badania dotyczące wpływu hormonów na czynniki stanu zapalnego i ryzyko chorób wieńcowych. Silvestri i wsp. (42) w swoich badaniach oceniali szersze spektrum markerów zapalenia naczyniowego (CRP, rozpuszczalne formy śródbłonkowych cząstek adhezyjnych - sICAM-1, sVCAM-1 i selektynę E, Interleukinę-6, s-trombomodulinę) u 389 kobiet po menopauzie z podwyższonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Pomiar stężeń wykonano na początku badania i po 6 miesiącach stosowania HTZ (doustnie 0,625 mg/dzień CEE i 2,5 mg/dzień MPA przez 14 dni cyklu) u 126 kobiet i 263 kobiet nie stosujących hormonalnej terapii zastępczej. W porównaniu z wartościami wyjściowymi poziom CRP wzrósł natomiast u kobiet stosujących HTZ (z $0,9 \pm 0,2$ do $1,6 \pm 0,4$ mg/l), a wartości pozostałych markerów zapalenia naczyniowego obniżyły się. Nie było natomiast istotnych zmian wartości żadnego z oznaczanych parametrów u kobiet, które nie stosowały terapii hormonalnej. Ta rozbieżność pomiędzy wzrostem CRP i obniżeniem poziomu wszystkich innych markerów zapalenia sugeruje, że wzrost białka C-reaktywnego po HTZ może być związany z aktywacją metabolizmu wątroby, a

nie z odpowiedzią ostrej fazy, tym bardziej, że stosowanie hormonalnej terapii wydaje się być związane przede wszystkim ze zmniejszeniem nasilenia zapalenia naczyniowego.

Piśmiennictwo:

1. Avis N.E. i wsp.: Psychosocial, behavioral, and health factors related to menopause symptomatology. *Womens Health* 1997, 2: 103-20.
2. Avis N.E. i wsp.: Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. *Soc. Sci. Med.* 2001, 3: 345-56.
3. Dangas G. i wsp.: Lipoprotein(a) and inflammation in human coronary atheroma: association with the severity of clinical presentation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998, 32: 2035-2040.
4. Danesh J. i wsp.: Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000, 102: 1082-1085.
5. Shlipak M.G. i wsp.: Estrogen and progestin, lipoprotein (a), and the risk of recurrent coronary heart disease eventd after menopause. *JAMA* 2000, 14: 1845-52.
6. Sharma D. i wsp.: A study of the effect of tamoxifen on serum lipoprotein profiles in premenopausal and postmenopausal women with breast carcinoma and associated risk of cardiovascular disease. *Indian. J. Med. Sci.* 2001, 7: 359-65.
7. Clarke R. i wsp.: Hyperhomocysteinemia an independent risk factor for vascular disease. *N. Eng. J Med.* 1991, 324: 1149-1155.
8. Boushey C.J. i wsp.: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995, 274: 1049-1057.
9. Graham I.M. i wsp.: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European concerted action project. *JAMA* 1997, 277: 1775-1781.
10. Olszewski A.J.: Homocysteinowa teoria miażdżycy. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1987, 77: 53-60.
11. Morris M.S. i wsp.: Total homocysteine and estrogen status indicators in the third national health and nutrition examination survey. *Am. J. Epidemiol.* 2000, 153: 140-148.
12. Boers G.H. i wsp.: Unique efficiency of methionine metabolism in premenopausal women may protect against vascular disease in the reproductive years. *J. Clin. Invest.* 1983, 72: 1971-6.
13. Brattstrom L.E. i wsp.: Folic acid responsive postmenopausal homocysteinemia. *Metabolizm* 1985, 34: 63-67.
14. Hak A.E. i wsp.: Increased plasma homocysteine after menopause. *Atherosclerosis* 2000, 1: 163-168.
15. van den Berg M. i wsp.: Plasma homocysteine and severity of atherosclerosis in young patients with lower-limb Atherosclerotic disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996, 1: 165-171.
16. Kang S.S. i wsp.: Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann. Rev. Nutr.* 1992, 12: 279-298.
17. Arnesen E. i wsp.: Serum total homocysteine and Coronary Heart Disease. *Inter. J. Epidemiol.* 1995, 24: 704-709.
18. Refsum H. i wsp.: Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann. Rev. Medicine* 1998, 49: 31-62.
19. Nygard O. i wsp.: Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 1997, 337: 230-6
20. Ridker P.M. i wsp.: Homocysteine and risk cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA* 1999, 19: 1817-21.
21. Van der Mooren M.J. i wsp.: Hormone replacement therapy may reduce high serum homocysteine in postmenopausal women. *Eur. J. Clin. Invest.* 1994, 24: 733-736.
22. Barnabei V.M., Philips T.M., Hsia J.: Plasma homocysteine in women taking hormone replacement therapy: Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *J. Women's Health Gender Based Med.* 1999, 8: 1167-1172.
23. Hak A.E. i wsp.: The effect of hormone replacement therapy on serum homocysteine levels in peri menopausal women: a randomized controlled trial. *Atherosclerosis* 2001, 158: 437-443.
24. Chiantera V. i wsp.: Long-term effects of oral and transdermal hormone therapy on plasma homocysteine levels. *Menopause* 2003, 4: 286-291.
25. Liuzzo G. i wsp.: The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N. Engl. J. Med.* 1994, 331: 417-24.
26. Kuller L.H i wsp.: C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk Factor Intervention. Trial. Am. J. Epidemiol.* 1996, 144: 537-547.
27. Mendall M.A. i wsp.: C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: A population based cross sectional study. *BMJ*, 1996, 312: 1061-1065.
28. Rafai N. i wsp.: Inflammatory markers in men with angiographically documented coronary heart disease. *Clin. Chem.* 1999, 45: 1967-73.
29. Ridker P.M. i wsp.: Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998, 8: 731-3.
30. Ridker P.M. i wsp.: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2000, 342: 836-43.
31. Ridker P.M. i wsp.: C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998, 97: 2007-2011.
32. Rafai N., Ridker P.M.: A proposed cardiovascular risk assessment algorithm employing high-sensitivity C-reactive protein and lipid screening. *Clin. Chem.* 2001, 47: 28-30.
33. Lagrand W.K. i wsp.: C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999, 100:

96-102.

34. Cermak J.: C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993, 82: 513-20.
 35. Cleland S.J. i wsp.: Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. *Clin. Sci. (Colch)*, 2000, 98: 531-5.
 36. Fichtlscherer S. i wsp.: Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000,102: 1000-6.
 37. Hak A.E. i wsp. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999, 19: 1986-91.
 38. Ridker P.M. i wsp.: Hormone replacement therapy and increased plasma concentrations of C-reactive protein. *Circulations* 1999, 100: 713-716.
 39. Walsh B.W. i wsp.: The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: A randomized, controlled trial. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2000, 1: 214-218.
 40. Bukowska H. i wsp.: Hormonal replacement therapy and homocysteine levels in postmenopausal women. Abstract book 6 th International Symposium on global risk of coronary heart disease and stroke. Florence (Italy), June 12-15, 2002.
 41. Cushman M. i wsp. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 1999, 100: 717-722.
 42. Silvestri A. i wsp.: Increased levels of C-reactive protein after oral hormone replacement therapy may not be related to an increased inflammatory response. *Circulation* 2003, 3: 3165-3169.
-

Autor: Hanna Bukowska, Marek Naruszewicz