

Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na układ krzepnięcia i fibrynolizy, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentek z cukrzycą typu 2

The influence of hormone replacement therapy on coagulation and fibrinolysis, with special regard to patients with type 2 diabetes

Beata Telejko¹, Irina Kowalska¹, Maciej Kinałski², Ida Kinałska¹

Skłonność do zmian zakrzepowych odgrywa kluczową rolę w rozwoju choroby niedokrwiennej serca i żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W przedstawionej pracy omówiono wpływ hormonalnej terapii zastępczej na aktywność układu krzepnięcia i fibrynolizy i jego potencjalne następstwa kliniczne, ze szczególnym uwzględnieniem badań przeprowadzonych u pacjentek chorych na cukrzycę typu 2.

Słowa kluczowe: hormonalna terapia zastępcza, choroba wieńcowa, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, układ krzepnięcia, fibrynoliza

(Przegląd Menopauzalny 2002; 4: 47–53)

1. Gotowość prozakrzepowa w cukrzycy.

Uważa się powszechnie, że u chorych na cukrzycę istnieje skłonność do tworzenia zakrzepów w tętnicach wieńcowych, szyjnych i mózgowych oraz w naczyniach kończyn dolnych, będąca wynikiem zaburzonej równowagi pomiędzy układami krzepnięcia i fibrynolizy, ze względną przewagą procesów zakrzepowych. Patogeneza trombofilii cukrzycowej nie jest w pełni wyjaśniona, jednak kluczowe znaczenie w jej rozwoju przypisuje się przewlekłej hiperglikemii i hiperinsulinemii, nieenzymatycznej glikacji białek, peroksydacji lipidów, stresowi oksydacyjnemu, a także czynnikom zapalnym i genetycznym. Wynikiem tych procesów

jest uszkodzenie śródbłonna, nadmierna aktywacja płytek krwi i niektórych czynników krzepnięcia oraz upośledzenie fibrynolizy.

Fibrynogen: U chorych na cukrzycę obserwowano relatywnie wyższe stężenia fibrynogenu niż u osób zdrowych, przy czym najwyższa fibrynogenemia charakteryzowała pacjentów z obecnością powikłań naczyniowych i wysokimi wartościami hemoglobiny glikowanej [16]. Badanie EURODIAB, którym objęto 2 091 pacjentów z cukrzycą typu 1, wykazało wzrost stężenia fibrynogenu u palaczy tytoniu [17]. Poziom fibrynogenu korelował z wiekiem chorych, BMI, ciśnie-

¹ Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku, kierownik Kliniki: prof. dr hab. Ida Kinałska

² Zakład Patofizjologii Ciąży Akademii Medycznej w Białymstoku, kierownik Zakładu: prof. dr hab. Tadeusz Laudański



niem tętniczym, stopniem wyrównania glikemii i poziomem triglicerydów, a u kobiet także ze wzrostem stężenia LDL-cholesterolu [17]. Obserwowano również trend do częstszego występowania choroby wieńcowej u pacjentów z najwyższymi stężeniami fibrynogenu [17].

Czynnik von Willebrandta (vWF): Podwyższony poziom vWF, który uważany jest za marker uszkodzenia śródbłonna, obserwowano w surowicy pacjentów z cukrzycą typu 2, z obecnością mikroalbuminurii i chorobami układu sercowo-naczyniowego [3].

Inne zmiany dotyczące układu krzepnięcia: Niektórzy autorzy obserwowali u pacjentów z cukrzycą wzrost aktywności czynnika VII (chorzy z dodatnią mikroalbuminurią) [4], czynnika VIII:C [26], czynnika X [10] oraz podwyższone stężenie fragmentu F1+2 protrombiny (marker procesu generacji trombiny) [2].

Zaburzenia funkcji płytek krwi: Opisano szereg zaburzeń dotyczących struktury i czynności płytek krwi u chorych na cukrzycę, m.in. zwiększoną objętość krwinek płytkowych, wzrost stężenia Ca^{2+} w komórce, zmniejszenie produkcji tlenku azotu (NO) oraz wzrost syntezy tromboksanu A_2 i uwalniania mediatorów zgromadzonych w ziarnistościach gęstych (β -tromboglobuliny, 5-HT, płytkowego czynnika 4, czynnika V, inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu – PAI-1) oraz nasilenie generacji trombiny [8, 10, 62]. Wynikiem tych zmian jest ułatwiona adhezja i agregacja płytek oraz ich współdziałanie (*cross-talk*) z monocytami, granulocytami, erytrocytami i komórkami śródbłonna [55]. Ostatnio zaobserwowano także zwiększoną ekspresję receptorów glikoproteinowych dla cząsteczek adhezyjnych (selektyna P, białko lizosomalne GP53, aktywna glikoproteina GPIIb/IIIa, trombospondyna) na powierzchni błony płytkowej u pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną cukrzycą typu 1, co mogłoby świadczyć o aktywacji płytek krwi już w fazie *prediabetes* [54].

Cząsteczki adhezyjne: Niektórzy autorzy obserwowali wzrost stężenia rozpuszczalnych form cząsteczek adhezyjnych u chorych na cukrzycę [12]. Badania przeprowadzone w Klinice Endokrynologii AMB wykazały wzrost stężenia sVCAM-1 i selektyny E u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz ich korelację z poziomem glikemii i stężeniem insuliny po obciążeniu glukozą.

Zaburzenia fibrynolizy: W cukrzycy typu 1 obserwowano wzrost zarówno aktywatorów, jak i inhibitorów fibrynolizy, tj. wzrost tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) i fibrynogenu, natomiast aktywność PAI-1 pozostawała na ogół niezmienną u pacjentów bez powikłań, wzrastała natomiast u chorych z podwyż-

szonym ryzykiem makroangiopatii [4, 60]. Natomiast u pacjentów z cukrzycą typu 2 aktywność fibrynolityczna wydaje się być upośledzona z powodu podwyższonego poziomu PAI-1 [29, 60]. Wykazano także, że u chorych z zespołem metabolicznym wzrost PAI-1 koreluje z hiperinsulinemią, otyłością trzewną, nadciśnieniem tętniczym i stężeniem triglicerydów [29].

2. Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na układ krzepnięcia i fibrynolizy.

Badania dotyczące wpływu hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) na układ krzepnięcia i fibrynolizy koncentrują się przede wszystkim na potencjalnym udziale HTZ w patogenezie choroby niedokrwiennej serca i żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Choroby te różnią się umiejscowieniem zmian w układzie krążenia, rodzajem i kalibrem zajętych naczyń, udziałem poszczególnych czynników ryzyka oraz rokowaniem, natomiast ich cechą wspólną stanowi kluczowa rola procesów zakrzepowych.

Patogeneza żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest tradycyjnie wiązana ze wzmożoną gotowością prozakrzepową [43]. Zaburzenia równowagi w układzie krzepnięcia i fibrynolizy mogą być uwarunkowane defektem genetycznym, jak niedobór białek C i S oraz antytrombiny III (AT III), protrombiny 20210A (PT20210A) i czynnika V Leiden, lub też mieć charakter nabyty [39, 42, 43]. Wykazano, że powstaniu stanu nadkrzepliwości sprzyjają: uszkodzenie śródbłonna, hiperhomocysteinemia, zwolniony przepływ krwi, a także upośledzenie funkcji wątroby, zabiegi chirurgiczne, długotrwałe unieruchomienie, ciąża i połów oraz choroba nowotworowa [43].

Klasyczne czynniki ryzyka choroby wieńcowej obejmują wiek, dodatni wywiad rodzinny, palenie papierosów, otyłość, brak aktywności fizycznej, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze oraz cukrzycę, która istotnie pogarsza rokowanie, szczególnie u kobiet [14, 15]. Badania ostatnich lat zwracają ponadto uwagę na rolę zwolnionego przepływu krwi, uszkodzenia śródbłonna, czynników zapalnych i wzmożonej gotowości prozakrzepowej, powodujących nie tylko rozrost, ale przede wszystkim destabilizację i łatwe pękanie blaszki miażdżycowej [14, 15].

HTZ a ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej:

Obserwacja kobiet przyjmujących preparaty hormonalne, także te mające w składzie naturalne estrogeny, wykazała zwiększenie ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w trakcie stosowania HTZ [7, 20, 27, 37, 59]. Szacuje się, że bezwzględny wzrost ryzyka to 1–2 dodatkowe przypadki zakrzepicy żylnej na 10 tys. kobiet/rok [7, 27]. W badaniu HERS (*the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*) wykazano natomiast 3-krotny wzrost ryzyka żylnej choroby za-



krzepowo-zatorowej u kobiet z udokumentowaną chorobą niedokrwienną serca [20]. Dla porównania, ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentek przyjmujących doustne leki antykoncepcyjne wzrastało w badaniach retrospektywnych 6–9-krotnie [28, 44]. Patomechanizm tego zjawiska nie jest do końca wyjaśniony, ale rosnące zainteresowanie budzi od kilku lat komponenta progestagenowa, a szczególnie trzecia generacja progestagenów (gestoden i desogestrel), wchodząca głównie w skład doustnych preparatów antykoncepcyjnych [28, 44]. Należy podkreślić, że wzmożone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej dotyczy także tych kobiet stosujących HTZ, u których nie stwierdza się uchwytynych klinicznie zmian w układzie krzepnięcia i fibrynolizy [7, 27, 37].

HTZ a ryzyko choroby niedokrwiennej serca:

Wpływ HTZ na ryzyko choroby niedokrwiennej serca jest bardziej kontrowersyjny. Przez wiele lat badania o charakterze obserwacyjnym sugerowały korzystne działanie HTZ w prewencji choroby wieńcowej (notowano nawet 40–50% redukcję ryzyka!) [21]. Jednak komentowane szeroko badanie HERS nie potwierdziło istotnego zmniejszenia ryzyka zakończonych i niezakończonych zgonem incydentów naczyniowych u kobiet z wywiadem choroby niedokrwiennej serca, stosujących HTZ [25], rozpoczynając nowy etap dyskusji dotyczącej efektów metabolicznych HTZ. Cytowane badanie wykazało również trend do wzrostu ryzyka powtórnych incydentów wieńcowych w pierwszym roku stosowania HTZ oraz stopniowej redukcji ryzyka w latach późniejszych [25]. Sugeruje się, że początkowo pod wpływem HTZ następuje wzrost gotowości prozakrzepowej i aktywacja mechanizmów zapalnych, a w efekcie zwiększone prawdopodobieństwo destabilizacji i pęknięcia blaszki miażdżycowej, a następnie stopniowa jej stabilizacja i redukcja ryzyka [25].

Ocena wpływu HTZ na układ krzepnięcia i fibrynolizy:

Obiektywna ocena ryzyka zmian zatorowo-zakrzepowych pod wpływem HTZ jest zadaniem niezwykle trudnym, ponieważ pojedyncze parametry układu krzepnięcia i fibrynolizy nie odzwierciedlają całkowitego potencjału pro- i antyzakrzepowego, a ponadto charakteryzują się szerokim zakresem wartości uznawanych za prawidłowe. Toteż w badaniach *in vivo* stosowane są zwykle testy funkcjonalne, oparte na generacji trombiny, jako końcowym etapie aktywacji kaskady krzepnięcia oraz pomiar stężenia czynników regulujących aktywność fibrynolityczną. W praktyce najczęściej oznaczane są:

- kompleksy trombina – antytrombina (TAT),
- fragment F1+2 protrombiny (F1+2) – N-końcowy fragment odszczepiany w trakcie aktywacji protrombiny,

- inhibitor czynnika tkankowego (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) – inhibitor zewnątrzpo pochodnego toru krzepnięcia,
- PAI-1 i tPA (tkankowy aktywator plazminogenu).

Inny kierunek badań dotyczy wpływu HTZ na genetycznie uwarunkowaną gotowość prozakrzepową. Defekty genetyczne mogą powodować niedobór białka C i S, ATIII oraz zmian w stężeniu czynnika VIII, jednak ich częstość w populacji nie przekracza 1–2% [43]. Opisano również mutację regionu promotorowego genu kodującego cząsteczkę protrombiny (adenina zastąpiona guaniną w pozycji 20210, PT 20210A), zwiększającą jej stężenie w osoczu i nasilającą gotowość prozakrzepową [39]. Jednak największe znaczenie kliniczne ma oporność na białko C aktywowane przez trombomodulinę (APC – proteina o działaniu przeciwzakrzepowym, rozszczepiająca aktywny czynnik VIII i V), uwarunkowana mutacją genu dla czynnika V (zastąpienie guaniny adeniną – czynnik V Leiden), a dotycząca ok. 5% populacji [42]. Stwierdzono, że ryzyko zmian zakrzepowo-zatorowych u heterozygot wzrasta 4–10 razy, natomiast u homozygot 50–100 razy [42].

Potencjalne mechanizmy działania HTZ na układ krzepnięcia i fibrynolizy:

Fragment F1+2: Większość randomizowanych badań klinicznych wykazała niewielki, ale istotny statystycznie wzrost stężenia F1+2 w osoczu pacjentek przyjmujących HTZ, szczególnie u kobiet z dodatnim wywiadem w kierunku zmian zakrzepowo-zatorowych [24, 47, 57, 61], chociaż niektórzy autorzy nie potwierdzają zmian w stężeniu F1+2 [11].

TAT: obserwowano zarówno wzrost TAT u kobiet stosujących HTZ [24], jak i brak istotnego wpływu [11, 50, 61].

Fibrynogen: jego stężenie wzrasta po menopauzie [51], natomiast obniża się [13, 31, 32, 53, 61] lub pozostaje bez zmian pod wpływem HTZ [41, 50], chociaż Perry i wsp. [38] wykazali – w przeciwieństwie do innych autorów – wzrost średniego stężenia fibrynogenu po 3 latach stosowania walerianian estradiolu łącznie z noretisteronem.

D-dimery: obserwowano wzrost D-dimerów u kobiet stosujących doustną HTZ [24, 61] lub też brak zmian [50].

TFPI: obserwowano spadek stężenia tego inhibitora u kobiet z dodatnim wywiadem w kierunku żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, przyjmujących HTZ, jako istotny statystycznie czynnik ryzyka zmian zakrzepowo-zatorowych [24].



Czynnik VII: jego stężenie wzrasta w okresie pomenopauzalnym [51]. Według niektórych autorów estrogeny transdermalne obniżają poziom czynnika VII [31, 50], podczas gdy preparaty doustne powodują jego niewielki wzrost [57]. Inne badania nie potwierdzają istotnych zmian w stężeniu/aktywności czynnika VII pod wpływem zarówno doustnych, jak i przezskórnych preparatów HTZ [47].

Czynnik VIII: w badaniu PEPI (*the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention*) nie stwierdzono zmian w aktywności tego czynnika po 36 mies. stosowania HTZ [5], natomiast w innych badaniach obserwowano niewielki spadek stężenia czynnika VIII w trakcie przyjmowania preparatów doustnych [10] i transdermalnych [9].

Czynnik IX: obserwowano zarówno spadek, jak i wzrost aktywności czynnika IX w trakcie HTZ [58].

Antytrombina III (AT III): notowano głównie niewielki spadek stężenia AT III w trakcie HTZ [31, 32, 35, 38, 47, 57, 61].

Białko C i S: wyniki rozbieżne, notowano zarówno wzrost [35], spadek [9, 10, 38], jak i brak istotnych zmian w stężeniu tych protein [31, 47, 49, 50] w trakcie HTZ.

Wrażliwość na APC: badania dotyczące doustnych leków antykoncepcyjnych wykazały wzrost oporności na APC w trakcie ich stosowania, porównywalny z opornością występującą u heterozygot – nosicieli genu czynnika V Leiden [19]. Sugeruje się, że podobny efekt kliniczny mogą wywierać preparaty stosowane w HTZ, chociaż siła ich działania jest nieco mniejsza. Po menopauzie dochodzi jednak do fizjologicznego (?) wzrostu oporności na APC (a także do równoległego wzrostu stężenia białka C i AT III) [18, 45]. W badaniach klinicznych obserwowano zarówno wzrost [9], jak i spadek wrażliwości na APC [61] u kobiet przyjmujących zarówno doustne, jak i transdermalne preparaty hormonalne. Sugeruje się, że HTZ wywiera efekt addytywny w stosunku do genetycznie uwarunkowanej oporności na APC, zwiększając istotnie ryzyko zmian zakrzepowych i incydentów wieńcowych u nosicieli zmutowanego genu [19, 24]. Niektórzy autorzy sugerują zatem rozważenie badań skriningowych dotyczących obecności czynnika V Leiden przed włączeniem HTZ [19, 24].

PT 20210A: wykazano 11-krotny wzrost ryzyka zawału serca u nosicieli tego genu stosujących HTZ [40].

PAI-1: HTZ obniża stężenie PAI-1, przy czym maksymalny efekt obserwowano u kobiet z relatywnie

nie wysokim poziomem PAI-1, być może zależnym od obecności alleli G4 [11, 30, 32, 48, 50, 61].

tPA: badania sugerują obniżenie poziomu (antygeny) tPA w okresie pomenopauzalnym [51] i brak istotnych zmian w jego stężeniu pod wpływem HTZ [50].

Czynność płytek krwi: z jednej strony obserwowano zmniejszenie aktywności acetylohydrolazy PAF (enzym unieczynnający PAF [*platelet activating factor*] – czynnik aktywujący płytki) [63], natomiast z drugiej – spadek stężenia tromboksanu B₂ i zmniejszenie agregacji płytek indukowanej adrenaliną i kolagenem pod wpływem HTZ [1].

Lipoprotein (a) [Lp (a)]: stężenie Lp (a) wzrasta po menopauzie, natomiast estrogeny (głównie preparaty doustne) obniżają Lp (a), szczególnie u kobiet z wysokim poziomem wyjściowym [23, 32, 61].

Czynniki prozapalne: w badaniu *Cardiovascular Health Study* wykazano podwyższenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) w osoczu kobiet stosujących HTZ, przy czym maksymalny wzrost dotyczył pacjentek otyłych oraz przyjmujących wyłącznie preparaty estrogenowe (bez komponenty progestagenowej) [4]. Zwiększenie stężenia CRP obserwowano również w badaniu PEPI po 36 mies. stosowania każdego z 4 analizowanych schematów HTZ (końskie skoniugowane estrogeny + octan medroksyprogesteronu lub mikronizowany progesteron) [5, 6]. Podobne wyniki uzyskano, oceniając stężenie CRP u kobiet otrzymujących mikronizowany estradiol [6]. Obserwowane działanie jest prawdopodobnie uwarunkowane, tzw. efektem pierwszego przejścia przez wątrobę, ponieważ preparaty transdermalne nie podnoszą, a nawet nieco obniżają stężenie CRP w osoczu [6, 46].

Ściana naczynia: HTZ wywiera działanie aktykasydacyjne w stosunku do lipoprotein o niskiej gęstości, efekt troficzny na śródbłonek naczyń, zwiększa syntezę związków naczyniorozszerzających (tlenek azotu, prostacyklina) i obniża stężenie trombomoduliny, czynnika von Willebrandta i endoteliny-1 [52, 56].

Cząsteczki adhezyjne: obserwowano spadek stężenia E-selektyny i sICAM-1 w trakcie HTZ [36].

Metaloproteazy: wykazano, że 17-beta-estradiol zwiększa uwalnianie metaloproteaz przez komórki mięśni gładkich naczyń, stymulując degradację kolagenu i zapobiegając jego odkładaniu w ścianie naczyniowej [52].

Bezpośrednie efekty naczyniowe: estrogeny wy-



wierają działanie wazodilatacyjne, zwiększając przepływ w naczyniach i rzut minutowy serca. 17-beta-estradiol rozszerza naczynia wieńcowe, zmniejszając objawy niedokrwienia w zapisie EKG oraz poprawiając tolerancję wysiłku u kobiet z objawami choroby wieńcowej [52]. Poza stymulowaniem syntezy tlenu azotu i hamowaniem wydzielania endoteliny-1, 17-beta-estradiol przeciwdziała skurczowi naczyń, zmniejszając napływ wapnia do komórki i otwierając kanały potasowe [52]. Ponadto wykazano hamujący wpływ HTZ na aktywność enzymu konwertującego angiotensynę [52].

3. Hormonalna terapia zastępcza a układ krzepnięcia i fibrynolizy u kobiet chorych na cukrzycę.

W ostatnich latach pojawiło się zaledwie kilka prac klinicznych dotyczących wpływu HTZ na układ krzepnięcia i fibrynolizy u kobiet chorych na cukrzycę typu 2 [22, 34, 36, 46]. Hahn i wsp. wykazali u pacjentek przyjmujących doustnie 17-beta-estradiol + sekwencyjnie octan noretisterolu istotny spadek aktywności PAI-1 oraz stężenia antytrombiny w porównaniu do kobiet otrzymujących placebo [22]. Aktywność tPA wzrosła znacząco, natomiast stężenie fibrynogenu, vWf, F1+2, białka C i S oraz wrażliwość na APC nie uległy istotnym zmianom w trakcie terapii [22]. Natomiast Manning i wsp. obserwowali zmniejszenie stężenia fibrynogenu i Lp (a) po 6 mies. stosowania ciągłej terapii estrogenowo-progestagenowej [34]. Zmianom tym towarzyszyło obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego i LDL oraz apolipoproteiny B, a także poprawa wyrównania metabolicznego cukrzycy, mierzona stężeniem fruktozaminy [34]. Z kolei Perrera i wsp. wykazali, że 6-miesięczna terapia z zastosowaniem 80 mg estradiolu w formie przezskórnej + 1 mg noretisteronu/dobę doustnie spowodowała spadek aktywności czynnika VII i stężenia antygeny vWf [36]. Nie stwierdzono natomiast istotnych zmian w stężeniu fibrynogenu, D-dimerów, tPA i Lp (a), a także LDL- i VLDL-cholesterolu oraz leptyny [36]. Stężenie cholesterolu całkowitego i triglicerydów obniżyło się znacząco [36]. Inni autorzy obserwowali również obniżenie poziomu CRP w osoczu pacjentek z cukrzycą typu 2 stosujących transdermalne preparaty estrogenowe [46].

Niestety, pomimo stosunkowo korzystnego profilu zmian w układzie krzepnięcia i fibrynolizy, wykazanego w cytowanych badaniach, ich wyniki limituje niezbyt liczna grupa pacjentek i krótki – kilkumiesięczny okres obserwacji.

4. Podsumowanie.

Wpływ HTZ na czynność układu krzepnięcia i fibrynolizy jest procesem bardzo złożonym i wielokierunkowym, ponieważ efekty kliniczne stanowią wypadkową działania prozakrzepowego i profibrynolitycznego. Natomiast bezpośrednio oddziaływanie estrogenów na śródbłonek i mięśnie gładkie naczyń wydaje się zdecydowanie korzystne. Także wyniki badań, w których uczestniczyły kobiety z cukrzycą typu 2 wskazują na korzystny kierunek zmian w układzie krzepnięcia i fibrynolizy po kilku miesiącach stosowania HTZ, a szczególnie preparatów przezskórnych. Niestety, wyniki te limituje niezbyt liczna grupa pacjentek i stosunkowo krótki okres obserwacji. Od czasu opublikowania wyników badania HERS dyskusyjne stało się również stosowanie HTZ u kobiet z objawami choroby niedokrwiennej serca. Cytowane badanie wykazało trend do wzrostu ryzyka powtórnych incydentów wieńcowych w pierwszym roku stosowania HTZ oraz stopniowej redukcji ryzyka w latach późniejszych. Sugeruje się, że początkowo pod wpływem HTZ następuje wzrost gotowości prozakrzepowej, a w efekcie zwiększone prawdopodobieństwo destabilizacji blaszki miażdżycowej, a następnie stopniowa jej stabilizacja i zmniejszenie ryzyka. Obserwacja kobiet przyjmujących HTZ wykazała ponadto wzrost ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej o 1–2 dodatkowe przypadki/10 tys. kobiet/rok. Szczególną grupę pacjentek narażonych na powikłania ze strony układu krążenia stanowią kobiety z genetycznie uwarunkowaną opornością na APC, dlatego niektórzy autorzy rozważają konieczność skринingowych badań genetycznych przed włączeniem HTZ. Jeżeli jednak nie jest to możliwe, należy pamiętać o minimalizacji ewentualnego ryzyka poprzez:

- minimalizację dawek estrogenów i progestagenów (np. dawka 0,3–0,45 mg skoniugowanych estrogenów + 1,5 mg medroksyprogesteronu/dobę wydaje się wywierać podobny efekt metaboliczny, przy istotnie niższym ryzyku zmian zatorowo-zakrzepowych niż dawki wyższe) [32],
- zastosowanie preparatów przezskórnych,
- dokładne zebranie wywiadu dotyczącego choroby wieńcowej i incydentów zakrzepowo-zatorowych oraz indywidualną ocenę stosunku przewidywanych korzyści wynikających z terapii do ewentualnego ryzyka,
- dokładne monitorowanie pacjentki i systematyczne badania kontrolne.

Summary

Thrombosis plays a crucial role in the pathogenesis of both coronary heart disease and venous thromboembolic disease. Thus, in this article the effects of hormone replacement therapy on coagulation and fibrinolysis systems are reviewed and its potential impact on clinical



cal outcomes is considered, with regard to the studies undertaken in women with type 2 diabetes mellitus.

Key words: hormone replacement therapy, coronary heart disease, venous thromboembolic disease, coagulation cascade, fibrinolysis

Piśmiennictwo

1. Aune B, Oian P, Omsjo I, Losterud B. Hormone replacement therapy reduces the reactivity of monocytes and platelets in whole blood – A beneficial effect on atherogenesis and thrombosis formation? *Am J Obstet Gynaecol* 1995; 173: 1816-20.
2. Ceriello A, Giacomello R, Stel G, et al. Hyperglycemia – induced thrombin formation in diabetes. The possible role of oxidative stress. *Diabetes*, 1995; 44: 924-8.
3. Chen JW, Gall M-A, Deckert M, et al. Increased serum concentration of von Willebrandt factor in non-insulin dependent diabetic patients with and without diabetic nephropathy. *BMJ*, 1995; 311: 1405-6.
4. Cruden G, Cavallo-Perin P, Bazzan M, et al. PAI-1 and factor VII activity are higher in insulin – dependent diabetes mellitus patients with microalbuminuria. *Diabetes*, 1994; 43: 426-9.
5. Cushman M, Legault C, Barret-Connor E, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation*, 1999; 100: 717-22.
6. Cushman M. Effects of hormone replacement therapy and estrogen receptor modulators on markers of inflammation and coagulation. *A J Cardiol* 2002; 90 (suppl): 7F-10F.
7. Daly E, Vessey MP, Hawkins M, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
8. Davi G, Gatalano I, Aversa M. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1990; 322: 1769-74.
9. De Mitrio V, Aroni R, Cicinelli E, et al. Beneficial effects of postmenopausal hormone replacement therapy with transdermal estradiol on sensitivity on activated protein C. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11: 175-82.
10. Demiroglu A, Baykal C, Kirazli S, Ayhan A. Effects of hormone replacement on hemostasis in spontaneous menopause. *Menopause* 2001; 8: 135-40.
11. Douketis JD, Gordon M, Julian JA, et al. The effects of postmenopausal hormone replacement therapy on thrombin generation, fibrinolysis inhibition, and resistance to activated protein C: prospective cohort study and review of literature. *Thromb Res* 2000; 99: 25-34.
12. Fashing P, Waldhausl W, Wagner OF. Elevated circulating adhesion molecules in NIDDM – potential mediators in diabetic macroangiopathy. *Diabetologia*, 1996; 39: 1242-4.
13. Frohlich M, Schunkert H, Hense HW al. Effects of hormone replacement therapies on fibrinogen and plasma viscosity in postmenopausal women. *Br J Haematol* 1998; 100: 577-81.
14. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50.
15. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 310-8.
16. Ganda OP, Arkin CH. Hyperfibrinogenemia. An important risk factor for cardiovascular complications in diabetes. *Diabetes Care*, 1992; 15: 1245-50.
17. Geaves M, Malia RG, Goodfellow JH, et al. and the EURODIAB IDDM Complications Study Group. Fibrinogen and von Willebrandt factor in IDDM: relationship to lipid vascular risk factors, blood pressure, glycaemic control and urinary albumin excretion rate. *Diabetologia*, 1997; 40: 698-705.
18. Gilabert J, Estelles A, Cano A, et al. The effect of estrogen replacement therapy with or without progestogen on the fibrinolytic system and coagulation inhibitors in postmenopausal status. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1849-54.
19. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, et al. Effects of exogenous estrogen on atherothrombotic vascular disease risk related to the presence or absence of the factor V Leiden mutation (resistance to activated protein C). *Am J Cardiol* 1999; 84: 549-54.
20. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 689-96.
21. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-61.
22. Hahn L, Mattsson LA, Andersson B, Tengborn L. The effect of oestrogen replacement therapy on haemostatic variables in postmenopausal women with non-insulin – dependent diabetes mellitus. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10: 81-6.
23. Haines CJ, Chung TK, Masarei JR, et al. An examination of the effect of combined cyclical hormone replacement therapy on lipoprotein (a) and other lipoproteins. *Atherosclerosis* 1996; 119: 215-22.
24. Hoibraaten E, Qvigstad E, Andersen TO, et al. The effects of hormone replacement therapy (HRT) on haemostatic variables in women with previous venous thromboembolism: results from a randomised, double blind, clinical trial. *Thromb Haemost* 2001; 85: 775-81.
25. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 1998; 280: 605-13.
26. Ibbotson SH, Walmsley D, Davies JA, Grant PJ. Generation of thrombin activity in relation to factor VIII: C concentrations and vascular complications in type 1 (insulin – dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35: 863-7.
27. Jick H, Derby LE, Myers MW, et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981-3.
28. Jick H, Jick SS, Gurewich V, et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 346: 1589-93.
29. Juhan-Vague I, Roul C, Alessi MC, et al. Increased plasminogen activator inhibitor activity in non-insulin dependent diabetic patients. Relationship with plasma insulin. *Thromb Hemost*, 1989; 61: 370-3.
30. Koh KK, Minemoyer R, Bui MN, et al. Effect of hormone replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 336: 683-90.
31. Kroon UB, Tengborn L, Rita H, Backstrom AC. The effects of transdermal oestradiol and oral progestogens on haemostasis variables. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 (suppl. 16): 32-7.
32. Lobo AR, Bush T, Carr BR, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril* 2001; 76: 13-24.
33. Lupu C, Calb M, Ionescu M, Lupu F. Enhanced prothrombin and intrinsic factor X activation on blood platelets from diabetic patients. *Thromb Haemost*, 1993; 70: 579-83.
34. Manning PJ, Allum A, Jones S, et al. The effect of hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1772-6.
35. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, et al. Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1069-75.
36. Perera M, Sattar N, Petrie JR, et al. The effect of transdermal estradiol in combination with oral norethisterone on lipoproteins, coagulation, and endothelial markers in postmenopausal women with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1140-3.



37. Perez-Gutthann S, Garcia-Rodriguez LA, Castellsague J, Duque-Oliart A. *Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case – control study*. Br Med J 1997; 314: 796-800.
38. Perry W, Wiseman RA. *Combined oral estradiol velerate – norethisterone treatent over 3 years in postmenopausal women. Effects on lipids, coagulation factors, haematology and biochemistry*. Maturitas 2002; 42: 157-64.
39. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. *A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis*. Blood 1996; 58: 3698-703.
40. Psaty BM, Smith NL, Lemaitre RN, et al. *Hormone replacement therapy, prothrombotic mutations, and the risk of incident nonfatal myocardial infarction in postmenopausal women*. J Am Med Assoc 2001; 285: 906-13.
41. Radowicki S, Horosko-Husiatyńska B, Kunicki M, Sienkowska M. *Effects of continuous estradiol – progesteron treatment on hemostasis in postmenopausal women*. Ginekol Pol 1998; 69: 62-6.
42. Rosendaal FR, Koster T, Vanderbroucke JP, Reitsma PH. *High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance)*. Blood 1995; 85: 1405-8.
43. Rosendaal FR. *Venous thrombosis: a multicausal disease*. Lancet 1999; 353: 1167-1173.
44. Rosing J, Tang G, Nicolaes GAF, et al. *Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third – generation oral contraceptives*. Br J Haematol 1997; 97: 233-8.
45. Sagripanti A, Carpi A. *Natural anticoagulants, aging and thromboembolism*. Exp Gerontol 1998; 33: 15-21.
46. Sattar N, Perera M, Small M, Lumsden MA. *Hormone replacement therapy and sensitive C – reactive protein concentrations in women with type 2 diabetes (letter)*. Lancet 1999; 354: 487-8.
47. Scarabin PY, Alhenc – Gelas M, Plu-Bureau G, et al. *Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women*. A randomised controlled trial. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 3071-8.
48. Shahar E, Folsom AR, Salomaa VV, et al. *for the Atherosclerosis Risk in Communities ARIC Study Investigators. Relation of hormone replacement therapy to measures of fibrinolytic activity*. Circulation 1996; 93: 1970-5.
49. Sporrang T, Mattsson L-A, Samsioe G, et al. *Heamostatic changes during continuous oestradiol – progestogen treatment in postmenopausal women*. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 939-44.
50. Stachowiak G, Owczarek D, Polac I, et al. *The influence of hormone replacement therapy containing transdermal 17-beta estradiol and oral edroxyprogesterone acetate on coagulation and fibrinolysis*. Ginekol Pol 1999; 70: 527-33.
51. Stachowiak G, Połać I, Woźniak P, et al. *Evaluation of coagulation and fibrinolysis system in women at peri- and postmenopausal age qualified for hormone replacement therapy*. Ginekol Pol 2000; 71: 1110-14.
52. Stevenson JC. *Various actions of oestrogens on the vascular system*. Maturitas 1998; 30: 5-9.
53. *The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen/progestin on heart disease risk factors in postmenopausal women*. J Am Med Assoc 1995; 273: 199-208.
54. Tschoepe D, Driesch E, Schwippert B, et al. *Exposure of adhesion molecules on activated platelets in patients with newly diagnosed IDDM is not normalised by near – normoglycemia*. Diabetes, 1995; 44: 890-4.
55. Tschoepe D, Rauch U, Schwippert B. *Platelet – leukocyte cross – talk in diabetes mellitus*. Horm Metab Res, 1997; 29: 631-5.
56. van Baal VM, Emais JJ, Kenemans P, et al. *Short-term hormone replacement therapy: reduced plasma levels of soluble adhesion molecules*. Eur J Clin Invest 1999; 29: 913-21.
57. van Baal WM, Emeis JJ, van der Mooren MJ, et al. *Impaired procoagulant – anticoagulant balance during hormone replacement therapy? A randomised, placebo-controlled 12-week study*. Thromb Haemost 2002; 83: 29-34.
58. van Hylckama Vlieg A, van der Linden IK, Bertina RM, Rosendaal FR. *High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis*. Blood 2000; 95: 3678-82.
59. Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA, Cattaruzzi C, et al. *Hormone replacement therapy and the risk of hospitalisation for venous thromboembolism: a population-based study in southern Europe*. A J Epidemiol 1999; 147: 387-90.
60. Walmsley D, Hampton KK, Grant PJ. *Contrasting fibrinolytic responses in type 1 (insulin – dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes*. Diabet Med, 1991; 8: 954-9.
61. Winkler UH, Altkemper R, Kwee B, et al. *Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade: a multicenter double-blind, randomised study*. Fertil Steril 2000; 74: 10-9.
62. Winocour PD. *Platelet abnormalities in diabetes mellitus*. Diabetes, 1992; 41: 26-31.
63. Yoshimura T, Ohshige A, Meada T, et al. *Estrogen replacement therapy decreases platelet – activating factor acetylhydrolase activity in postmenopausal women*. Maturitas 1999; 31: 149-53.

Adres do korespondencji

dr Beata Telejko
 Klinika Endokrynologii, Diabetologii
 i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku
 ul. M. Curie-Skłodowskiej 24A
 15-276 Białystok
 tel./faks +48 0 (prefiks) 85 744 76 11

