

# Polimorfizmy genetyczne w układach krzepnięcia i fibrynolizy a ryzyko zakrzepowo-zatorowe terapii estrogenowo-progestagenowych u kobiet

*Genetic polymorphisms in coagulation and fibrinolysis systems versus thromboembolic risk of estrogen-progestin therapies in women*

Grzegorz Stachowiak, Tomasz Stetkiewicz, Sławomir Jędrzejczyk, Anna Sobczuk, Andrzej Małucha, Tomasz Pertyński

*Artykuł stanowi przegląd wiedzy na temat polimorfizmów genetycznych występujących w układach krzepnięcia i fibrynolizy, mających potencjalny wpływ na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych doustnej antykoncepcji i terapii hormonalnej okresu menopauzy. Wydaje się, że zaburzenia te o charakterze trombofilii, choć częściowo, odpowiedzialne są za zwiększone ryzyko zakrzepowe, tak charakterystyczne dla pierwszego roku stosowania steroidów płciowych u kobiet.*

**Słowa kluczowe:** polimorfizmy genetyczne, menopauza, krzepnięcie, fibrynoliza, terapia hormonalna, doustna antykoncepcja

(Przegląd Menopauzalny 2005; 5: 59–64)

Powszechnie wiadomym jest, że terapia hormonalna (HT – ang. *hormone therapy*) u kobiet w okresie menopauzy zwiększa częstość występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE – ang. *venous thromboembolism*). Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych podczas HT zwiększa się 2–4-krotnie, co daje ok. 5 nowych przypadków zakrzepicy/rok/100 tys. kobiet stosujących HT. Choć w liczbach bezwzględnych nie jest to wartość duża, nie należy tego faktu w żaden sposób lekceważyć (okres menopauzy jest czasem zwiększonego ryzyka VTE – m.in. częste występowanie otyłości, żylaków kończyn dolnych, czy

niewydolności krążenia). Ważniejszym wydaje się natomiast, że największe ryzyko zakrzepowo-zatorowe pojawia się już na początku HT (pierwsze 12 mies.), gdzie wskaźnik RR (ang. *relative risk*) pierwszego półroczu tej terapii osiąga wartość 6,7 (!), spadając w kolejnych latach do poziomu nieco powyżej 1 (w kilku badaniach odnotowano ponowny wzrost RR w przypadku HT trwającej powyżej 5 lat) [1–4].

Doniesienia na temat wpływu terapii hormonalnych na układy krzepnięcia i fibrynolizy są rozbieżne. Gdy jedno sugerują prokoagulacyjny wpływ stosowanych tu hormonów (np. wzrost stężenia fibrynogenu, czynnika

Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński



VII, spadek stężenia endogennych inhibitorów krzepnięcia), inne świadczą o korzystnym działaniu (obniżanie stężenia czynnika VII, fibrynogenu, wzrost aktywności białka C), czy też o braku wpływu HT na poszczególne elementy układu krzepnięcia [5–8].

Wyniki zakończonych w ostatnich latach badań na dużych grupach kobiet menopauzalnych (m.in. WHI, HERS, raporty WHO), mówiące o tym, że największe ryzyko zakrzepowo-zatorowe w układach tętniczym i żylnym jest obserwowane w pierwszym roku terapii hormonalnej, sugerują istnienie wśród kobiet stosujących HT lub doustną antykoncepcję (OC – ang. *oral contraception*) subpopulacji z wrodzonymi predyspozycjami do zakrzepicy [9–11]. Spośród znanych czynników ryzyka VTE u kobiet stosujących HT coraz więcej uwagi w ostatnim czasie poświęca się genetycznie uwarunkowanym anomaliami w obrębie układu hemostazy noszących wspólną nazwę – trombofilie.

Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę najważniejszych polimorfizmów genetycznych w układach krzepnięcia i fibrylizacji modyfikujących ryzyko zakrzepowo-zatorowe terapii hormonalnych okresu menopauzy.

## Charakterystyka najważniejszych polimorfizmów genetycznych w układach krzepnięcia i fibrylizacji

### Czynnik V Leiden

Na skutek transycji guanina-adenina w 1691 w nukleotydzie genu czynnika V dochodzi do zastąpienia argininy przez glutaminę w pozycji 506 łańcucha ciężkiego tego czynnika krzepnięcia. Tak zmutowany czynnik V (zwany teraz czynnikiem V Leiden), po przejściu w postać aktywną – aktywacja przez trombinę, staje się niewrażliwy na proteolityczne działanie aktywowanego białka C, co upośledza znacząco hemostazę, zwiększając ryzyko zakrzepowo-zatorowe [12]. Jest to główna postać oporności na aktywowane białko C [13]. Wśród chorych na VTE mutacja Leiden jest najczęstszą postacią trombofilii, częstszą (2–4-krotnie) niż niedobory endogennych inhibitorów krzepnięcia. Jej częstość w populacji oceniana jest na 16,3% [14].

### Mutacja genu protrombiny G20210A

Gen dla protrombiny (14 eksonów + 13 intronów) jest położony blisko centromeru w chromosomie 11, a powyższa mutacja polega na transycji guaniny na adeninę w regionie 3' tego genu. Nie powoduje to zmiany w strukturze białka protrombiny, lecz ma wpływ na ekspresję genu. Nosicielki mutacji G20210A syntetyzują bowiem protrombinę o prawidłowej strukturze. W 87% przypadków obserwuje się natomiast podwyższone stężenia tego białka w osoczu. Przyczyną takiego stanu

rzeczy może być zwiększona wydajność translacji lub większa stabilność transkrybowanego mRNA [15].

### Niedobór antytrombiny III

Antytrombina III (AT III) jest uważana za najważniejszy endogenne inhibitor krzepnięcia, a jej łączenie się z trombiną oraz czynnikami Xa, IXa, XIa i XIIa w nieaktywne kompleksy za główny, naturalny mechanizm hamujący kaskadę krzepnięcia. AT III jest jednołańcuchową glikoproteiną, syntetyzowaną w wątrobie pod kontrolą genu położonego w ramieniu długim chromosomu 1 (1q21-24). W typie I wrodzonego niedoboru AT III (zmniejszenie syntezy i spadek stężenia antygeny w surowicy do ok. 50% normy) zidentyfikowano ok. 80 różnych mutacji o charakterze małych delecji/insercji lub zmiany jednego nukleotydu na drugi. W typie II niedoboru (jakościowy defekt cząsteczki) wyróżnia się 3 podtypy: RS (defekt miejsca reaktywnego, upośledzenie aktywności serpin), HBS (defekt miejsca wiązania heparyny) oraz PE (defekt plejotropowy, upośledzenie aktywności serpin i wiązania heparyny do AT III). Typy I oraz podtypy II-RS i II-PE dziedziczą się w sposób autosomalny dominujący (homozygoty umierają *in utero*), a u 80% heterozygot występuje zakrzepica żylna. Podtyp II-HBS jest najczęstszą postacią wrodzonego niedoboru AT III, dziedziczy się jako cecha autosomalna recesywna, a zakrzepica żylna występuje u wszystkich homo- i u 6% heterozygot [16, 17].

### Niedobór białka C

Białko C (PC – ang. *protein C*) wraz ze swoim ko-faktorem – białkiem S – oraz dwoma białkami receptorowymi endotelium – trombomoduliną (TM) i EPCR (ang. *endothelial protein C receptor*, który występuje głównie w śródbłonku dużych naczyń) tworzą ważny układ inhibitorowy dla kaskady krzepnięcia krwi. Jest on aktywowany poprzez związanie się trombiny z TM. Zaktywowane PC poprzez proteolizę czynników Va i VIIIa hamuje kaskadę krzepnięcia. PC jest dwułańcuchową glikoproteiną, której wątrobowa synteza jest uzależniona od obecności witaminy K. Gen dla PC znajduje się w ramieniu krótkim chromosomu 2 (2p13-14). Niedobór PC jest dziedziczony autosomalnie, dominującą – jego przyczyną to ponad 160 różnych mutacji. Wyróżnia się 2 główne typy niedoborów PC. W typie I (ilościowym) niedoboru obserwuje się zmniejszone stężenie antygeny oraz obniżoną aktywność antykoagulatoryjną i amidolityczną (zdolność PC do hydrolizy swoistego substratu chromogennego) białka. W podtypie IIa niedoboru ilość antygeny jest prawidłowa, a obie ww. aktywności zmniejszone. Podtyp IIb charakteryzuje się natomiast prawidłową ilością antygeny, prawidłową aktywnością amidolityczną, przy zmniejszonej aktywności antykoagulatoryjnej. PC posiada swoje naturalne inhibitory – PCI oraz  $\alpha_1$ -antytrypsynę [16, 18].



## Niedobór białka S

Białko S (PS – ang. *protein S*) przyspiesza inaktywację czynników Va i VIIIa przez aktywowane PC (prawdopodobnie także bezpośrednio hamuje syntezę trombiny łącząc się z czynnikami Xa lub Va). Jest to jednołańcuchowa glikoproteina, której zależna od witaminy K synteza, odbywa się w hepato-, endotelio- i megakariocytach. Gen dla PS znajduje się w ramieniu krótkim chromosomu 3 (3p1.1-1.2). W osoczu 40% PS znajduje się w postaci wolnej, natomiast większość, bo 60 % puli PS jest związana ze składową C4b dopełniacza, które jest białkiem ostrej fazy (PS w tej postaci nie przejawia aktywności kofaktorowej w stosunku do PC). Wyróżnia się III typy niedoborów PS, które dziedziczą się autosomalnie dominująco. Typ I (klasyczny) niedoboru to zmniejszenie całkowitego stężenia PS zmniejszone (o ok. 50%) wraz z niedoborem wolnej frakcji PS i zmniejszoną jego aktywnością. W typie II niedoboru obserwuje się prawidłowe stężenia białka oraz zmniejszoną jego wolną frakcję i aktywność. Sądzi się, że oba (I i II) rodzaje niedoboru PS są fenotypowymi odmianami tego samego genotypu. Najrzadziej występuje typ III niedoboru, gdzie przy prawidłowych stężeniach białka (całkowitego i wolnego) obserwowana jest zmniejszona aktywność PS (defekt jakościowy) [16, 19].

## PAI-1

Inhibitor 1 aktywatora plazminogenu (PAI-1 – ang. *plasminogen activator inhibitor 1*) występuje w mięśniówce gładkiej i śródbłonku prawidłowych tętnic, a jego zwiększone ilości są produkowane przez miażdżycowo zmienione naczynia tętnicze. Jest on ważnym inhibitorem fibrylizy, a hamując zarówno t-PA, jak i u-PA, prowadzi do inhibicji głównej reakcji układu fibrynolitycznego – przejścia plazminogenu w plazminę. Stężenia PAI-1 są skorelowane z surowiczymi poziomami trójglicerydów, BMI oraz czynnikami ostrej fazy. Podwyższone poziomy PAI-1 występują u osób z insulinoopornością, u młodych mężczyzn z zawałem mięśnia sercowego oraz u kobiet po menopauzie. Z trzech określonych polimorfizmów PAI-1, a mianowicie 3'HindIII, powtórzonej sekwencji intronowej CA, oraz genotypu 4G/5G, tylko ten ostatni ma dowiedziony związek z chorobami układu krążenia. Obecność wariantu 4G/5G PAI-1 (4G/5G delecja insercji 675 bp 5' miejsca startowego transkrypcji w promotorze genu PAI-1) wiąże się ze zwiększoną jego syntezą, oraz koreluje z wysokimi stężeniami PAI-1 u osób z hipertrójglicydemią [20, 21]. Stwierdzono silną dodatnią korelację allela 4G PAI-1 z ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej serca i zawału serca [22, 23]. Choć dane na temat powiązań polimorfizmów PAI-1 z rozwojem chorób sercowo-naczyniowych nie są pełne, metaanaliza z 1998 r. wyraźnie potwierdza związek ge-

notyp PAI-1/zawał mięśnia sercowego [24]. Doustna HT/ET wyraźnie (o 50%) obniża poziom PAI-1; zjawiska tego nie obserwuje się natomiast w przypadku terapii transdermalnej [25]. Podkreśla się fakt, że HT redukuje stężenia PAI-1 w obecności allela 4G [22].

## Fibrynogen

Jest on glikoproteiną złożoną z dwóch podjednostek, z których każda z kolei zawiera trzy różne łańcuchy polipeptydowe – A $\alpha$ , B $\beta$  i  $\gamma$ . Są one kodowane przez geny położone w ramieniu długim chromosomu 4. Enzymatyczny rozkład fibrynogenu (I czynnik krzepnięcia) przez trombinę (aktywny, II czynnik krzepnięcia) stanowi *clue* kaskady procesu wykrzepiania. Fibrynogen wpływa (= zwiększa) również na lepkość krwi, pogarszając warunki reologiczne łożyska naczyniowego, a jego podwyższone poziomy są związane z ryzykiem chorób układu krążenia [26]. Podwyższone stężenia fibrynogenu towarzyszą paleniu tytoniu, otyłości, hipercholesterolemii, cukrzycy, nadciśnieniu tętniczemu, okresowi menopauzy, zaawansowanemu wiekowi i niskiej aktywności fizycznej. Momentem limitującym proces tworzenia cząsteczki fibrynogenu jest wielkość syntezy łańcucha B $\beta$ . Z tego też powodu poszukiwanie wariantów genotypu tego czynnika krzepnięcia jest nakierowane na gen tego łańcucha, w szczególności na jego region 5'-końcowy zawierający transkrypcyjne elementy regulacyjne m.in. dla IL-6, czy HNF-1 (związek fibrynogen/IL-6 jest szczególnie interesujący w kontekście wzrostu stężenia fibrynogenu jako odpowiedzi ostrej fazy będącej skutkiem, np. palenia tytoniu lub zadziałania innych czynników prozapalnych predysponujących do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych) [27]. Obecność allela B2 w polimorfizmie Bcl-I fibrynogenu stwierdzana jest częściej u pacjentów obciążonych chorobą tętnic obwodowych [28]. Wykazano związek występowania tego allela z ryzykiem zawału u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób układu krążenia oraz z nasileniem zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych [29]. Z kolei obecność allela A w przypadku polimorfizmu -455G/A (*Hae*III) jest powiązana ze zmianami aterosklerotycznymi dużych naczyń mózgowych i progresją choroby niedokrwiennej serca [30]. W przypadku osobników homozygotycznych -455A/A, w stosunku do nosicieli allela -455G, obserwowano większy progres choroby wieńcowej i wyższe poziomy fibrynogenu. Co ciekawe, w tej grupie pacjentów leczenie pro-wastatyną było bardziej skuteczne. W wielu innych badaniach nie wykazano jednak związku polimorfizmów fibrynogenu (np. -455G/A, -448G/A, czy -453 H1/H2) z ryzykiem choroby wieńcowej [31, 32]. Choć powyższe polimorfizmy w bezpośredni sposób wpływają na strukturę i wielkość syntezy fibrynogenu, mogą być również po prostu markerami innych funkcjonalnych polimorfizmów promotora tego białka. W chwili obecnej nie wydaje się, by genotyp fibrynogenu odgrywał kluczową ro-



łę w rozwoju ryzyka chorób układu krążenia. Brak jest również danych dotyczących wpływu ww. polimorfizmów na ryzyko zakrzepowe w trakcie HT lub OC.

## Czynnik VII

Czynnik VII jest głównym elementem zewnątrzpodobnego toru kaskady krzepnięcia – jego aktywacja pod wpływem czynnika tkankowego (TF – ang. *tissue factor*) prowadzi do generacji trombiny i aktywacji płytek. Podwyższone stężenia czynnika VII są związane ze zwiększonym ryzykiem choroby wieńcowej, oraz skorelowane z wysokimi poziomami LDL i trójglicerydów, niskim HDL, paleniem papierosów, występowaniem *angina pectoris* oraz dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku zawału serca. Stężenie czynnika VII w surowicy jest zależne od wieku i BMI, wzrasta podczas OC, jest wyższe u kobiet po menopauzie [33]. Polimorfizmy genu czynnika VII wpływają na efektywność jego sekrecji, zależność od trójglicerydów oraz na aktywność transkrypcyjną genu [34]. Oblicza się, że ok. 1/3 krążącego antygeny i taki sam procent aktywnej postaci cz. VII jest pochodną występowania ww. polimorfizmów [35]. Jednym z nich jest substytucja argininy przez glutaminę w pozycji 353 – R353Q. Najwyższe ryzyko choroby sercowo-naczyniowej u osób z polimorfizmem R353Q występuje dla genotypu R/R, pośrednie jest dla heterozygot R/Q, a homozygoty Q/Q charakteryzują się znacząco niższym ryzykiem zawału w stosunku do pozostałej populacji z chorobą niedokrwienną serca [32]. Natomiast w przypadku polimorfizmów w bardzo zmiennym regionie 4 (allele H5, H6 i H7) ryzyko choroby naczyniowej jest największe dla allele H5, pośrednie dla H6, najmniejsze zaś w przypadku H7. Stwierdzono, że homozygoty Q/Q i H7/H7 cechują niższe poziomy cz. VII [36]. Niskie stężenia tego czynnika, a tym samym i niższe ryzyko zawału serca, pojawia się w przypadku polimorfizmu regionu promotora (allel A2), który współwystępuje często (w 80% przypadków) z allelem Q polimorfizmu R353Q [37]. Wpływ HT na stężenie cz. VII jest złożony, zależny od rodzaju zastosowanych estrogenów i progestagenów: ET podwyższa, a złożona HT redukuje pomenopauzalny poziom cz. VII – niejasnym pozostaje nadal, czy ma to znaczący wpływ na ryzyko zakrzepowe kobiet po menopauzie [38]. Natomiast stosowanie OC u kobiet w okresie premenopauzalnym powoduje wzrost poziomów (i aktywności) cz. VII oraz ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych w układach tętniczym i żylnym [39]. Nie ma badań dotyczących wpływu HT na ryzyko zakrzepowo-zatorowe u osób z polimorfizmami czynnika VII, wydaje się, że estrogeny, poprzez wpływ na poziom trójglicerydów, mogą regulować transkrypcję genu cz. VII.

## Płytki krwi

Płytki krwi odgrywają kluczową rolę w patologii procesu zakrzepowego, u podłoża którego leżą zmiany aterosenne w naczyniach. Ważną rolę odgrywają tu białka receptorowe błony komórkowej, w szczególności glikoproteiny IIb/IIIa (znana również jako integryna  $\alpha$ IIb $\beta$ 1), Ib-IX-V i Ia/IIa (inaczej VLA-2 i integryna  $\alpha$ 2 $\beta$ 1). Każda z ww. integryn ma genetyczne warianty, mogące modyfikować ryzyko chorób naczyniowych. Największe zainteresowanie wzbudza glikoproteina IIb/IIIa (receptor dla fibrynogenu i vWF), odgrywająca ważną rolę w procesach adhezji i agregacji płytek krwi. PIA<sub>2</sub> to powszechny polimorfizm glikoproteiny IIIa, występujący z częstością 25% w białej populacji. Wiele badań – choć trzeba przyznać uczciwie, że nie wszystkie – wiąże występowanie tego polimorfizmu z ryzykiem choroby niedokrwiennej serca i jej ostrymi postaciami – niestabilną *angina pectoris* i zawałem mięśnia sercowego [40]. W przypadku, gdy PIA<sub>2</sub> współwystępuje z paleniem tytoniu, ryzyko przedwczesnego zawału serca wzrasta 13-krotnie [41]. U osobników z obecnością tego polimorfizmu łatwiej dochodzi do: 1. aktywacji i agregacji płytek przez ADP; 2. uwalniania  $\alpha$ -ziarnistości; 3. aktywacji glikoproteiny IIb/IIIa oraz 4. wiązania fibrynogenu [42]. Płytki zdrowych kobiet wiążą zdecydowanie więcej fibrynogenu niż płytki mężczyzn [43]. O tym, że proces wiązania fibrynogenu do płytek jest estrogenozależny świadczy jego zmienność w przebiegu cyklu miesięczkowego oraz to, że wzrasta on w trakcie OC [44]. Bezpośredni efekt działania hormonów na płytki krwi potwierdza fakt ekspresji receptora estrogenowego  $\beta$  na tej linii komórkowej [45]. W kilku badaniach stwierdzono, że polimorfizm PIA<sub>2</sub> znacznie silniej u kobiet, niż u mężczyzn modyfikuje (= zwiększa) ryzyko chorób układu krążenia [46]. W badaniu *in vitro* stwierdzono, że obecność PIA<sub>2</sub> moduluje wpływ estrogenów na agregację płytek krwi [47].

## Ryzyko zakrzepowo-zatorowe hormonoterapii

U kobiet z dodatnim wywiadem zakrzepowo-zatorowym, u których w trakcie HT doszło do nawrotu VTE stwierdza się wysoką częstość (powyżej 50%) genetycznych (czynnik V Leiden) lub nabytych (przeciwciała antykardiolipinowe – ACA) czynników ryzyka zakrzepowego [48]. Kobiety z obecnością genu protrombiny G20210A lub z APCR pod wpływem HT mają 11-krotnie większe ryzyko zakrzepicy żyłnej (sama HT daje 3,6-krotny wzrost ryzyka, a ww. mutacje genetyczne wzrost 4,5-krotny: dochodzi więc tu w sposób oczywisty do kumulowania się efektu prozakrzepowego) [49].

Włączenie OC u kobiet z wrodzonymi niedoborami endogennych inhibitorów krzepnięcia, takimi jak AT



III, białko C, czy białko S powoduje wyraźny wzrost rocznego ryzyka zakrzepowego (o 6–27%), będącego szczególnie wysokim w przypadku niedoborów AT III [50]. Nosicielki czynnika V Leiden podczas OC są narażone na 20–30-krotny wzrost ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych: APCR występuje u 10–37% kobiet z zakrzepicą, jako powikłaniem tej terapii [51, 52]. Natomiast w przypadku, gdy mamy do czynienia z homozygotami czynnika V Leiden, ryzyko zakrzepowe pod wpływem OC z progestagenem III generacji wzrasta aż 50–100-krotnie [53]. Mutacja genu protrombiny G20210A, inny wrodzony czynnik ryzyka VTE (o podobnie jak APCR względnie wysokiej częstości występowania w populacji), daje dodatkowy, 16-krotny wzrost ryzyka zakrzepowego podczas OC [54]. Podobną sytuację mamy w przypadku wysokich poziomów

czynnika VIII, powodujących dodatkowo 10-krotny wzrost ryzyka zakrzepowego u kobiet stosujących OC [55]. Cechą charakterystyczną zakrzepicy występującej u kobiet stosujących OC i obciążonych niedoborami endogennych inhibitorów krzepnięcia, genem G20210A protrombiny, czy APCR jest jej nietypowa lokalizacja, np. pod postacią zakrzepicy żył mózgowych [56].

Także polimorfizm receptorów estrogenowych ER- $\alpha$  i ER- $\beta$  oraz enzymów cytochromu *P-450* może odgrywać znaczącą rolę w metabolizmie hormonów i wpływać na ryzyko zakrzepowe terapii.

Pełne zrozumienie powyższych problemów wymaga dalszych, wnikliwych badań. Może to już w niedalekiej przyszłości przyczynić się do zwiększenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania hormonów steroidowych u kobiet.

### Summary

*This article is a survey of some genetic polymorphisms present in coagulation and fibrinolysis systems, with potential influence on the thromboembolic risk of oral contraception and hormone therapy of the menopausal period. It seems that these thrombophilic anomalies are responsible in part for the increased thrombotic risk being characteristic in particular for the first year of sex steroid administration in women.*

**Key words:** genetic polymorphisms, menopause, coagulation, fibrinolysis, hormone therapy, oral contraception

### Piśmiennictwo

1. Daly E, Vessey MP, Hawking MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
2. Jick H, Derby LE, Myers MW, et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981-83.
3. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983-87.
4. Gutthann SP, Rodriguez LAG, Castellsague J, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *Br Med J* 1997; 314: 796-800.
5. Gilbert 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.
6. Scarabin PY, Plu-Bureau G, Bara L, et al. Haemostatic variables and menopausal status: influence of hormone therapy. *Thromb Haemost* 1993; 70: 584-87.
7. Stachowiak G, Połać I, Jędrzejczyk S, et al. Short-term combined hormone replacement therapy in menopausal subjects – does it have any impact on coagulation and fibrinolysis? *Pol J Gynaecol Invest* 2002; 5: 279-86.
8. Stachowiak G, Połać I, Jędrzejczyk J, et al. The impact of two popular types of combined hormone replacement regimens comprising oral and transdermal estrogen on coagulation and fibrinolysis in menopausal women. *Sing J Obstet Gynaecol* 2001; 32 (3): 46-50.
9. World Health Organization. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception*. *Lancet* 1996; 348: 505-10.
10. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. For the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
11. WHI website [www.whi.org](http://www.whi.org).
12. Łopaciuk S. Wrodzona trombofilia. W: *Zakrzepy i zatory*. Łopaciuk S. (red.). Wyd Lek PZWL, Warszawa 2002; 65-88.
13. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-7.
14. Lewandowski K, Turowiecka Z, Rożek M, et al. Częstość mutacji Leiden, genu czynnika V, u chorych na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową: analiza 147 kolejnych przypadków. (Frequency of the factor V gene Leiden mutation in patients with thromboembolic disease: analysis of 147 consecutive cases). *Acta Haemat Pol* 1997; 28: 31-7.
15. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. 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; 88: 3698-703.
16. Bauer KA. Hypercoagulable states. In: *Hematology. Basic principles and practice*. Red. Hoffman R. Churchill Livingstone, New York 2000; 2009-39.
17. Tait R, Walter ID, Perry DJ, et al. Prevalence of antithrombin III deficiency subtypes in 4000 healthy blood donors. *Thromb Haemost* 1991; 65: 534.
18. Shirk RA, Philips JE, Chuch FC. Protein C inhibitor. In: *Molecular basis of thrombosis and haemostasis*. High KA (red.). New York 1995; 447-57.
19. Zöller B, Norlung L, Leksell H, et al. High prevalence of FVR506Q mutation causing APC resistance in a region of southern Sweden with a high incidence of venous thrombosis. *Thromb Res* 1998; 83: 475-77.
20. Dawson SJ, Wiman B, Hamsten A, et al. The two allele sequences of common polymorphism in the promoter region of the plasminogen activator



- inhibitor (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. *J Biol Chem* 1993; 268: 10739-45.
21. Panahloo A, Mohamed-Ali V, Lane A, et al. *Determinants of plasminogen activator inhibitor 1 activity in treated NIDDM and its relation to a polymorphism in the plasminogen activator inhibitor 1 gene.* *Diabetes* 1995; 44: 37-42.
  22. Grancha S, Estelles A, Tormo G, et al. *Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) promoter 4G/5G genotype and increased PAI-1 circulating levels in postmenopausal women with coronary heart disease.* *Thromb Haemost* 1999; 81: 516-21.
  23. Iwan N, Shimoike H, Nakamura Y, et al. *The 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor gene is associated with the time course of progression to acute coronary syndromes.* *Atherosclerosis* 1998; 136: 109-14.
  24. Iacoviello L, Burzotta F, Di Castelnuovo A, et al. *The 4G/5G polymorphism of PAI-1 promoter gene and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis.* *Thromb Haemost* 1998; 80: 1029-30.
  25. Koh KK, Mincemoyer R, Bui MN, et al. *Effects of hormone replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women.* *N Eng J Med* 1997; 336: 683-90.
  26. Folsom AR, Wu RR, Rosamond WD, et al. *Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study.* *Circulation* 1997; 96: 1102-8.
  27. Roy SN, Mukhopadhyay G, Redman CM. *Regulation of fibrinogen assembly: transfection of HEPG2 cells with Beta cDNA specifically enhances synthesis of the three component chains of fibrinogen.* *J Biol Chem* 1990; 265: 6389-93.
  28. Fowkes FGR, Connor JM, Smith FB, et al. *Fibrinogen genotype and risk of peripheral atherosclerosis.* *Lancet* 1992; 339: 693-96.
  29. Behague I, Poirier O, Nicaud V, et al. *Beta-fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen and coronary artery disease in patients with myocardial infarction: the ECTIM Study; Etude Cas-Temoins sur l'Infarctus du Myocarde.* *Circulation* 1996; 93: 440-49.
  30. de Maat MP, Kastelein JJ, Jukema JW, et al. *455G/A polymorphism of the beta-fibrinogen gene is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men: proposed role of an acute-phase reaction pattern of fibrinogen: REGRESS group.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 265-71.
  31. Carter AM, Catto AJ, Bamford JM, et al. *Tender-specific associations of the fibrinogen B beta 448 polymorphism, fibrinogen levels, and acute cerebrovascular disease.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1978; 17: 589-94.
  32. Wang XL, Wang J, McCreddie RM, et al. *Polymorphisms of factor V, factor VII, and the fibrinogen genes: relevance to severity of coronary artery disease.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 246-51.
  33. Junkier R, Heinrich J, Schulte H, et al. *Coagulation factor VII and the risk of coronary heart disease in healthy men.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1539-44.
  34. Hong Y, Pedersen NL, Egberg N, et al. *Genetic effects for plasma factor VII levels independent of in common with triglycerides.* *Thromb Haemost* 1999; 81: 382-86.
  35. Bernardi F, Marchetti G, Pinotti M, et al. *Factor VII gene polymorphisms contribute about one third of the factor VII level variation in plasma.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 72-6.
  36. Iacoviello L, Castelnuovo A, de Knijff P, et al. *Polymorphisms in the coagulation factor VII gene and the risk of myocardial infarction.* *N Eng J Med* 1998; 338: 79-85.
  37. Girelli D, Russo C, Ferraresi P, et al. *Polymorphisms in the factor VII gene and the risk of myocardial infarction in patients with coronary heart disease.* *N Eng J Med* 2000; 343: 774-80.
  38. Wright D, Poller L, Thomson JM, et al. *The effect of hormone replacement therapy on the age-related rise of factor VIIc, and its activity state.* *Thromb Res* 1997; 85: 455-64.
  39. Quehenberger P, Loner U, Kapiotis S, et al. *Increased levels of activated factor VII and decreased plasma protein S activity and circulating thrombomodulin during use of oral contraceptives.* *Thromb Haemost* 1996; 76: 729-34.
  40. Carter AJ, Ossei-Gerning N, Grant PJ. *Platelet glycoprotein IIIa PIA polymorphism and myocardial infarction.* *N Eng J Med* 1996; 335: 1072-3.
  41. Ardisino D, Mannucci PM, Merlini PA, et al. *Prothrombotic genetic risk factors in young survivors of myocardial infarction.* *Blood* 1999; 94: 46-51.
  42. Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-Clermont P, et al. *Platelet GP IIIa PIA polymorphisms display different sensitivities to agonists.* *Circulation* 2000; 101: 1013-8.
  43. Braunstein JB, Kershner DW, Bray P, et al. *Interaction of hemostatic genetics with hormone therapy. New insights to explain arterial thrombosis in postmenopausal women.* *Chest* 2002; 121: 906-20.
  44. Faraday N, Goldschmidt-Clermont PJ, Bray PF. *Gender differences in platelet GPIIb-IIIa activation.* *Thromb Haemost* 1997; 77: 748-54.
  45. Khetawat G, Faraday N, Nealen ML, et al. *Human megakaryocytes and platelets contain the estrogen receptor  $\beta$  and androgen receptor (AR): testosterone regulates AR expression.* *Blood* 2000; 95: 2289-96.
  46. Kastrati A, Schomig A, Seyfarth M, et al. *PIA polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and the risk of restenosis after coronary stent placement.* *Circulation* 1999; 99: 1005-10.
  47. Boudoulas KD, Cooke GE, Roos CM, et al. *The PIA polymorphism of glycoprotein IIIa functions as a modifier for the effect of estrogen on platelet aggregation.* *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 112-5.
  48. Hoibraaten E, Qvigstad E, Andersen TO, et al. *Increased risk of venous thromboembolism during hormone replacement therapy – results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET).* *Thromb Haemost* 2000; 84: 961-7.
  49. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. *Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis.* *Thromb Haemost* 2001; 86: 112-23.
  50. Pabinger I, Schneider B, and the GTH group. *Thrombotic risk of women with hereditary antithrombin III-, protein C and protein S-deficiency taking oral contraceptive medication.* *Thromb Haemost* 1994; 71: 548-52.
  51. Bennet L, Odeberg H. *Resistance to activated protein C, highly prevalent amongst users of oral contraceptives with venous thromboembolism.* *J Intern Med* 1998; 244: 27-32.
  52. Vandenbroucke JP, Koster T, Biret E, et al. *Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation.* *Lancet* 1994; 344: 1453-7.
  53. Rintelen C, Mannhalter C, Ireland H, et al. *Oral contraceptives enhance the risk of clinical manifestation of venous thrombosis at a young age in females homozygous for factor V Leiden.* *Br J Haematol* 1996; 93: 487-90.
  54. Martinelli I, Taioli E, Bucciarelli P, et al. *Interaction between the G20210A mutation of the prothrombin gene and oral contraceptive use in deep vein thrombosis.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 700-3.
  55. Bloemenkamp KWM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, et al. *Venous thrombosis, oral contraceptives and high factor VIII levels.* *Thromb Haemost* 1999; 82: 1024-7.
  56. de Bruijn SF, Stam J, Koopman MM, et al. *Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of hereditary prothrombotic conditions.* *Br Med J* 1998; 316: 589-92.

## Adres do korespondencji

dr n. med. **Grzegorz Stachowiak**  
 Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy  
 Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki  
 ul. Rzgowska 281/289  
 93-338 Łódź  
 tel. +48 42 271 15 07  
 e-mail: kgcm@interia.pl

