

Rola inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1) po menopauzie – wpływ terapii hormonalnej tego okresu

The role of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) after menopause – the influence of hormonal therapy of this period

Grzegorz Stachowiak, Tomasz Stetkiewicz, Ireneusz Połać, Anna Sobczuk, Sławomir Jędrzejczyk, Tomasz Pertyński

PAI-1 to ważny inhibitor w układzie fibrynolizy. W artykule przedstawiono związek tej glikoproteiny z chorobami układu krążenia, otyłością i nowotworami w grupie kobiet pomenopauzalnych. Podwyższony poziom PAI-1 po menopauzie świadczy o upośledzonej fibrynolizie ustrojowej, niekorzystnie wpływając na stan zdrowia kobiet. Natomiast stosowanie estrogenów w tym okresie korzystnie obniża jego poziom, zwiększając potencjał fibrynolityczny osocza.

Słowa kluczowe: PAI-1, fibrynoliza, terapia hormonalna, menopauza

(Przegląd Menopauzalny 2005; 6: 17–21)

Układ fibrynolityczny pełni w organizmie ludzkim różnorakie funkcje. Odgrywa on m.in. ważną rolę w wędrowce komórek i morfogenezie, w jajeczkowaniu, spermatogenezie, w wytwarzaniu biologicznie czynnych peptydów, jak również w inwazyjności nowotworów. Najbardziej znaną rolą układu fibrynolitycznego jest jego znaczenie dla hemostazy, gdzie rozpuszcza on (nieustannie tworzące się w świetle naczyń) złogi fibryny, utrzymując tym samym drożność łożyska naczyniowego. Końcowy produkt aktywacji układu fibrynolitycznego – plazmina – jest enzymem o wysokiej aktywności biologicznej, który – poza fibryną – trawi wiele różnych białek, znajdujących się w osoczu, płynach ustrojowych, na powierzchni komórek czy w tkance łącznej. Istotą procesu fibrynolizy jest to, że zarówno czynniki aktywujące plazminogen, jak i ich inhibitory wiążą się swoiście z fibryną, dzie-

ki czemu dochodzi do ich lokalnego zagęszczenia na małej przestrzeni, jaką stanowi tworzący się zakrzep włóknikowy [1].

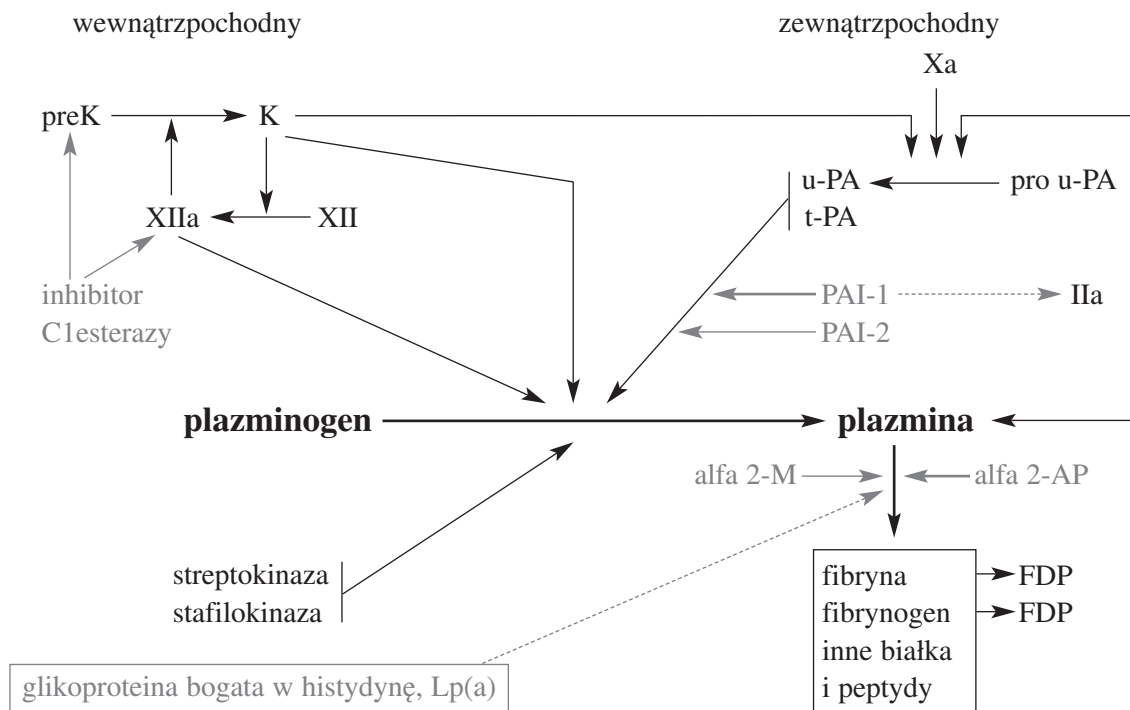
Ważną rolę w układzie fibrynolizy spełnia inhibitor 1 aktywatora plazminogenu (PAI-1 – ang. *plasminogen activator inhibitor 1*). Jest on jednołańcuchową glikoproteina o charakterze proteazy serynowej (i masie 47 kilodaltonów), z centrum aktywnym zlokalizowanym w C-końcowym obszarze zymogenu. W obszarze N-końcowym PAI-1 znajdują się natomiast domeny EGF, *finger* oraz *kringles*, które odpowiedzialne są za interakcje z receptorami komórkowymi, fibryną itp. [2–4].

PAI-1 to silny inhibitor fibrynolizy, który oddziałując zarówno z t-PA, jak i z u-PA, hamuje główną reakcję układu fibrynolitycznego – przejście plazminogenu w plazminę. Jest on uwalniany do osocza w postaci ak-

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



Układ fibrynolityczny



Ryc. 1. Schemat układu fibrynolizy

tywnej, a napotykać t-PA lub u-PA tworzy z nimi nieaktywne kompleksy. W osoczu PAI-1 może ulec związaniu z witronektyną, co stabilizuje jego aktywność oraz powoduje, że w tej postaci staje się on inhibitorem trombiny. Inhibitorem trombiny PAI-1 jest również w obecności heparyny (z kolei trombina, po związaniu z trombomoduliną, aktywuje białko C, które inaktywuje PAI-1). Cząsteczka wolnego PAI-1 w osoczu ulega zwinięciu w postać utajoną, a do jej reaktywacji może dochodzić na powierzchni fosfolipidów lub pod wpływem czynników denaturujących [5, 6]. Istnieje również postać pośrednia PAI-1 (pomiędzy formą aktywną a utajoną) związana z epitopem 33B8. Odkryto bowiem, że przyłączenie monoklonalnego przeciwciała 33B8 do PAI-1 stabilizuje jego strukturę na etapie specyficznej formy pośredniej – ma to mieć szczególne implikacje dla ogólnego mechanizmu działania serpin (tj. inhibicji proteaz) [7]. W surowicy krwi PAI-1 występuje normalnie w niewielkich stężeniach, 45 ± 33 ng/ml, głównie jako postać aktywna lub w kompleksie z t-PA. Kompleks PAI-1/witronektyna szybko dysocjuje w obecności t-PA – uwalnia się witronektyna oraz powstaje trwały kompleks t-PA/PAI-1. Kompleksy te są następnie wychwytywane przez LRP (białko receptorowe hepatocytów, blisko spokrewnione z receptorem dla LDL) i usuwane z krążenia [8].

PAI-1 jest wytwarzany przez hepatocyty, komórki endotelium, komórki mięśni gładkich (w tym mięśniówkę gładką tętnic), adipocyty oraz megakariocyty i płytki krwi (ok. 10% osoczowej puli PAI-1 powstaje w płytkach krwi).

W warunkach fizjologicznych na ekspresję PAI-1 w komórkach wpływają przede wszystkim glukokortykosteroidy i cykliczne nukleotydy. Stwierdzono, że pod wpływem deksametazonu dochodzi do wzrostu uwalniania PAI-1 z komórek nabłonkowych, fibroblastów i komórek nowotworowych wątrobiaka [9]. Z kolei cAMP zmniejsza poziom PAI-1 w komórkach włókniakomięśnaka, a białkowe kinazy C i A (PKC i PKA) przeciwdziałają ekspresji PAI-1 (oraz PAI-2) [10].

Czynnikami stymulującymi produkcję i uwalnianie PAI-1 do krwiobiegu są m.in. prozapalne cytokiny (np. IL-1, IL-6), czynniki wzrostu, endotoksyny. I tak np. pod wpływem TGF β wydzielanego z aktywowanych płytek krwi (miejsca zapalne, zakrzep) dochodzi do wzrostu ekspresji PAI-1 w komórkach śródbłona [11]. Z kolei inny czynnik wzrostu – bFGF – powoduje wzrost transkrypcji i syntezy zarówno PAI-1, jak i t-PA, a ponieważ zdecydowanie silniej oddziałuje na t-PA, prowadzi to do podwyższenia aktywności fibrynolitycznej osocza [12].

Zwiększone ilości PAI-1 są produkowane przez miażdżycowo zmienione naczynia tętnicze. Podwyż-



szone stężenia PAI-1 stwierdza się u chorych z chorobą niedokrwienną serca i zawałem serca, w zespole polimetabolicznym, gdzie wysokie stężenia PAI-1 współistnieją z otyłością, nadciśnieniem tętniczym, zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, insulinoopornością i hiperinsulinemią. Stężenia PAI-1 są pozytywnie skorelowane z surowiczymi poziomami trójglicerydów, BMI oraz czynnikami ostrej fazy. Obliczono np., że w grupie zdrowych kobiet po menopauzie BMI i trójglicerydy są odpowiedzialne odpowiednio za 21% i 3% wzrost stężeń PAI-1 [13-17]. U kobiet pomenopauzalnych wysokie stężenia PAI-1 współwystępują z podwyższonym poziomem Lp(a): zaobserwowano, że w grupie kobiet o niskocząsteczkowej izoformie Lp(a) inhibicja tworzenia plazminy jest większa, niż wśród kobiet z Lp(a) o wysokiej masie cząsteczkowej [18]. Natomiast w przypadku HDL, lipoproteiny o wyraźnych przeciwmiażdżycowych właściwościach, korelacja z PAI-1 jest ujemna [19]. Powyższe fakty w sposób oczywisty świadczą o wyraźnym wpływie metabolizmu lipidów na PAI-1 i fibrynolizę ustrojową.

Ważne, by wiedzieć, że po menopauzie dochodzi do wzrostu stężeń PAI-1 w surowicy krwi kobiet [20]. W tym czasie obserwuje się dodatnią korelację pomiędzy stężeniami PAI-1 i FSH oraz ujemne korelacje PAI-1/estradiol i PAI-1/SHBG [21, 22].

Polimorfizmy genetyczne PAI-1

Dotychczas określono 3 polimorfizmy genu PAI-1. Są nimi: 1/3' *Hind*III, powtórzona sekwencja intronowa CA, oraz genotyp 4G/5G. W przypadku występowania polimorfizmu 4G/5G stwierdza się związek z chorobami układu krążenia: obecność tego wariantu PAI-1 (4G/5G delecja insercji 675 bp 5' miejsca startowego transkrypcji w promotorze genu PAI-1) wiąże się bowiem ze zwiększoną jego syntezą oraz koreluje z wysokimi stężeniami PAI-1 u osób z hipertrójglicydemią [23, 24]. Stwierdza się ponadto silną dodatnią korelację allele 4G PAI-1 z ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej serca i zawału serca [25, 26]. Choć dane na temat powiązań polimorfizmów PAI-1 z rozwojem chorób sercowo-naczyniowych nie są pełne, w metaanalizie z 1998 r. wyraźnie potwierdzono związek genotypu PAI-1 a zawał mięśnia sercowego [27]. Ocenia się, że polimorfizm 4G/5G jest również silnie skorelowany z BMI i masą tkanki tłuszczowej kobiet; w przypadku tłuszczu brzusznego związek z polimorfizmem 4G/5G stwierdzano tylko w grupie kobiet po menopauzie [28].

PAI-1 a ryzyko chorób sercowo-naczyniowych

Wzrost stężenia PAI-1 w surowicy powoduje upośledzenie procesów fibrynolitycznych organizmu i wzrost

powikłań zakrzepowo-zatorowych w układach tętniczym i żylnym. Wysokie stężenia PAI-1 są uważane za niezależny czynnik ryzyka chorób układu krążenia, w tym choroby niedokrwiennej serca i żylną chorobę zakrzepowo-zatorową [14, 15], ponieważ okres menopauzy sam w sobie uważany jest za czas zwiększonego ryzyka zakrzepowego, a każdy dodatkowy czynnik, w tym i podwyższony PAI-1, może być odpowiedzialny za wystąpienie ostrego epizodu zakrzepowo-zatorowego.

PAI-1 a otyłość

Jak już przednio wspomniano, wysokie surowicze stężenia PAI-1 są pozytywnie skorelowane z BMI oraz występują w zespole polimetabolicznym, którego jednym z elementów jest otyłość typu brzuszego [16, 24]. Wykazano, że stężenia PAI-1 we krwi korelują z masą tłuszczu wisceralnego [29]. O tym, że tkanka tłuszczowa jest źródłem PAI-1 świadczy m.in. ekspresja PAI-1 mRNA, obecna zarówno w tkance tłuszczowej brzusznej, jak i w tkance tłuszczowej podskórnej kobiet po menopauzie [30]. Adipocyty syntetyzują PAI-1 pod wpływem różnych czynników (np. insuliny), a jednym z silniejszych stymulatorów jest tu prozapalna cytokina TNF- α [31].

PAI-1 a rak sutka

VEGF oraz enzymy tworzące tzw. układ aktywacji plazminogenu, w tym i PAI-1, odgrywają zasadniczą rolę w neoangiogenezie, miejscowej inwazji guzów oraz odległych przerzutach nowotworowych [32]. Wysokie poziomy PAI-1 u pacjentek z rakiem sutka są związane ze złym rokowaniem: stężenia PAI-1 w tkankach guza są pozytywnie skorelowane ze stopniem złośliwości (*grading*) i wielkością guza (*staging*). Stwierdzono ponadto, że pacjentki z genotypem 4G/4G miały znacząco wyższe tkankowe stężenia PAI-1 niż te z genotypem 5G/5G oraz, że tkankowy poziom antygeny PAI-1 oraz złośliwość guza wydają się być związane z występowaniem polimorfizmu 4G/5G [33]. Poziomy PAI-1 oznaczane w cytozolu guza są uważane za ważny czynnik prognostyczny przeżycia bez wznowy (ang. *relapse-free survival*) u kobiet z rakiem sutka bez zajęcia węzłów chłonnych [32].

PAI-1 w raku sutka jest produkowany głównie przez komórki endotelialne guza [34]. Jego rola w kontroli adhezji komórkowej i neoangiogenezie jest pochodną niewydolnej fibrynolizy, wywołanej przez redukcję enzymatycznej aktywności t-PA w naczyniach guza, co może z kolei promować tworzenie zakrzepów *in situ* [35].

Także komórki wielu innych nowotworów, w tym *fibrosarcoma* czy *hepatoma*, produkują zwiększone ilości PAI-1 [2].



PAI-1 a terapia hormonalna

Estrogenowo-progestagenowa terapia hormonalna okresu menopauzy (HT – ang. *hormone therapy*) modyfikuje poziom PAI-1 w organizmie. Doustna HT wyraźnie, bo aż nawet o ok. 50%, obniża poziom PAI-1 w surowicy [36]. Fenomenowi tego nie obserwuje się w przypadku przezskórnej HT [37, 38]. Gdy stosuje się same estrogeny (ET – ang. *estrogen therapy*), do spadku PAI-1 dochodzi również podczas przezskórnej ET – może to świadczyć o niekorzystnym wpływie (niektórych) progestagenów na fibrynolizę [15, 39]. Tibolon obniża surowicze poziomy PAI-1, czego nie obserwowano przy niskodawkowej, doustnej HT złożonej z 0,3 mg CEE i 100 mg mikronizowanego progesteronu [40]. Z kolei inny typ niskodawkowej, doustnej HT, złożony z 1 mg estradiolu i NETA (w dwóch dawkach – 0,25 lub 0,5 mg) powodował znaczący spadek stężeń PAI-1 [41]. Natomiast raloksifen, preparat z grupy SERM, wydaje się nie mieć wpływu na surowicze stężenia PAI-1 [42].

Mechanizm, za pomocą którego estrogeny redukują poziom PAI-1, nie jest do końca jasny. Postuluje się bezpośredni wpływ hormonów na biosyntezę i sekrecję PAI-1

lub wpływ pośredni, poprzez obniżenie stężeń trójglicerydów podczas HT [43-45]. Podkreśla się fakt, że HT redukuje stężenia PAI-1 w obecności allele 4G [25].

Warto w tym miejscu dodać, że spadek poziomów PAI-1 występuje również pod wpływem leczenia obniżającego stężenie trójglicerydów i/lub cholesterolu, jak również w trakcie odchudzania (spadek masy ciała) [46]. Natomiast w przypadku zwiększonego spożycia alkoholu dochodzi do wzrostu aktywności PAI-1, co (przy równoczesnym spadku współczynnika t-PA/PAI-1) świadczy o upośledzeniu fibrynolizy i może predysponować do wystąpienia zakrzepicy [47].

Dążąc do zmniejszenia surowiczych poziomów PAI-1, **kobietom po menopauzie należałoby zalecić:**

- ▶ normalizację BMI (likwidacja nadwagi, otyłości);
- ▶ regulację gospodarki lipidowej (leczenie obniżające poziom trójglicerydów, cholesterolu);
- ▶ regulację gospodarki węglowodanowej (leczenie IGT, cukrzycy typu 2, hiperinsulinemii);
- ▶ eliminację ognisk zapalnych organizmu;
- ▶ diagnostykę w kierunku nowotworów;
- ▶ stosowanie doustnej ET, tibolonu;
- ▶ zmniejszenie spożycia alkoholu.

Summary

PAI-1 is an important inhibitor in the fibrinolytic system. In this article the connection of this glycoprotein with cardiovascular system, obesity and neoplasms in the group of postmenopausal women has been presented. Increased PAI-1 levels after menopause testify to the impaired fibrinolysis, unfavourably influencing female health status. Whereas estrogens, being administered at this time, advantageously decrease its level, enhancing fibrinolytic potential of serum.

Key words: PAI-1, fibrinolysis, hormone therapy, menopause

Piśmiennictwo

1. Bomski H, *Podstawowe laboratoryjne badania hematologiczne*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa; 1995.
2. Cierniewski CS. *Postępy wiedzy o regulacji fibrynolizy*. Acta Hemat Pol 1994; 25 (supl 2): 15-26.
3. Huber K. *Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 (Part One): Basic Mechanisms, Regulation, and Role for Thromboembolic Disease*. J Thromb Thrombolysis 2001; 11: 183-93.
4. Łopaciuk S. *Zakrzepy i zatory*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa; 2002.
5. Wiman B, Hamsten A. *The fibrinolytic enzyme system and its role in the etiology of thromboembolic disease*. Thromb Haemost 1990; 16: 207-15.
6. de Fouw NJ, van Hinsbergh WVM, de Jong Haverkate F, et al. *The interaction of activated protein C and thrombin with plasminogen activator inhibitor released from human endothelial cells*. Thromb Haemost 1987; 57: 175-82.
7. Gorlatova NV, Elokda H, Fan K, et al. *Mapping of a Conformational Epitope on Plasminogen Activator Inhibitor-1 by Random Mutagenesis. Implications for Serpin Functions*. Biol Chem 2003; 18: 16329-35.
8. Levin EG, Santell L. *Conversion of active to latent plasminogen activator inhibitor from human endothelial cells*. Blood 1987; 70: 1090-8.
9. Andersen PA, Pyke C, Riccio A, et al. *Plasminogen activator inhibitor type 1 biosynthesis mRNA level are increased by human fibrosarcoma cells*. Mol Cell Biol 1987; 7: 3021-5.
10. Bergonzelli GE, Kruithof EKO, Medcalf RL. *Transcriptional antagonism of phorbol ester – mediated induction of plasminogen activator inhibitor types 1 and 2 by cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate*. Endocrinology 1982; 131: 1467-71.
11. Keeton MR, Curriden SA, van Zonneveld AJ, et al. *Identification of regulatory sequences in the type 1 plasminogen activator inhibitor gene response to transforming growth factor β* . J Biol Chem 1991; 266: 23041-51.
12. Cierniewski CS, Pawłowska Z. *Czynniki regulujące proces fibrynolizy*. Acta Hemat Pol 1997; 28 (supl 1): 47-58.
13. Pripp U, Eriksson-Berg M, Orth-Gomer K, et al. *Does body mass index, smoking, lipoprotein levels, surgically induced menopause, hormone replacement therapy, years since menopause, or age affect hemostasis in postmenopausal women?* Gend Med 2005; 2: 88-95.
14. Dawson S, Henney A. *The status of PAI-1 as a risk factor for arterial and thrombotic disease: a review*. Atherosclerosis 1992; 95: 105-17.
15. Gebara OCE, Murray A, Sutherland P, et al. *Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study*. Circulation 1995; 91: 1952-8.
16. Meilahn EN, Cauley JA, Tracy RP, et al. *Association of Sex Hormones and Adiposity with Plasma Levels of Fibrinogen and PAI-1 in Postmenopausal Women*. Am J Epidemiol 1996; 143: 159-66.
17. Scarabin PY, Plu-Bureau G, Bara L, et al. *Haemostatic variables and menopausal status: influence of hormone therapy*. Thromb Haemost 1993; 70: 584-7.



18. Estelles A, Cano A, Falco C, et al. *Lipoprotein(a) levels and isoforms and fibrinolytic activity in postmenopause – influence on hormone replacement therapy*. *Thromb Haemost* 1999; 81: 104-10.
19. Rosenson RS, Lowe GD. *Effects of lipids on thrombosis and rheology*. *Atherosclerosis* 1998; 140: 271-80.
20. Stachowiak G, Połać I, Jędrzejczyk S, et al. *Postmenopausal status, coagulation and fibrinolysis*. *Pol J Gynaecol Invest* 2001; 3: 97-100.
21. Sowers MR, Matthews KA, Jannausch M, et al. *Hemostatic Factors and Estrogen during the Menopausal Transition*. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5942-8.
22. Pripp U, Schenck-Gustafsson K, Landgren BM, Carlstrom K. *Circulating concentrations of hemostatic factors and two "steroid sensitive proteins" during oral hormone replacement therapy in women with coronary heart disease*. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64: 659-65.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Bouchard L, Mauriege P, Vohl MC, et al. *Plasminogen-activator inhibitor-1 polymorphisms are associated with obesity and fat distribution in the Quebec Family Study: evidence of interactions with menopause*. *Menopause* 2005; 12: 121-2.
29. Shimomura I, Funahashi M, Takahashi K, et al. *Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity*. *Nat Med* 1996; 2: 800-3.
30. Połać I, Cierniewska-Cieślak A, Stachowiak G, et al. *Similar PAI-1 Expression in Visceral and Subcutaneous Fat of Postmenopausal Women*. *Thromb Res* 2001; 102: 397-405.
31. Sakamoto T, Woodcock-Mitchell J, Marutsuka K, et al. *TNF- α and insulin, alone and synergistically, induce plasminogen activator inhibitor-1 expression in adipocytes*. *Am J Physiol* 1999; 276: C1391-7.
32. Meo S, Dittadi R, Peloso L, Gion M. *The prognostic value of vascular endothelial growth factor, urokinase plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in node-negative breast cancer*. *Int J Biol Markers* 2004; 19: 282-8.
33. Castello R, Espana F, Vazquez C, et al. *Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in breast cancer patients and its association with tissue PAI-1 levels and tumor severity*. *Thromb Res* 2005 (in print).
34. Delbaldo C, Cunningham M, Vassalli JD, et al. *Plasmin-catalyzed proteolysis in colorectal neoplasia*. *Cancer Res* 1995; 55: 4688-95.
35. Bajou K, Noël A, Gerard RD, et al. *Absence of host plasminogen activator inhibitor 1 prevents cancer invasion and vascularization*. *Nat Med* 1998; 4: 923-8.
36. 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.
37. The Writing Group for the Estradiol Clotting Factors Study: *Effects on haemostasis of hormone replacement therapy with transdermal estradiol and oral sequential medroxyprogesterone acetate: a 1-year, double blind, placebo controlled study*. *Thromb Haemost* 1996; 75: 476-80.
38. 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: 46-50.
39. Martinez C, Basurto L, Zarate A, et al. *Transdermal estradiol does not impair hemostatic biomarkers in postmenopausal women*. *Maturitas* 2005; 50: 39-43.
40. Koh KK, Han SH, Shin MS, et al. *Significant differential effects of lower doses of hormone therapy or tibolone on markers of cardiovascular disease in post-menopausal women: a randomized, double-blind, crossover study*. *Eur Heart J* 2005; 26: 1362-8.
41. Borgfeldt C, Li C, Samsioe G. *Low-dose oral combination of 17beta-estradiol and norethisterone acetate in postmenopausal women decreases factor VII, fibrinogen, antithrombin and plasminogen activator inhibitor-1*. *Climacteric* 2004; 7: 78-85.
42. Dias AR Jr, Melo RN, Gebara OC, et al. *Effects of conjugated equine estrogens or raloxifene on lipid profile, coagulation and fibrinolysis factors in postmenopausal women*. *Climacteric* 2005; 8: 63-70.
43. Marckmann P, Sandstorm B, Jespersen J. *The variability of and associations between measures of blood coagulation, fibrinolysis and blood lipids*. *Atherosclerosis* 1992; 96: 235-44.
44. Stico-Rahm A, Wiman B, Hamsten A, et al. *Secretion of plasminogen activator inhibitor 1 from cultured human umbilical vein endothelial cells is induced by very low density lipoprotein*. *Atherosclerosis* 1990; 10: 1067-73.
45. Andreasen PA, Georg B, Lund LR, et al. *Plasminogen activator inhibitors: hormonally regulated serpins*. *Mol Cell Endocrinol* 1990; 68: 1-19.
46. Huber K, Christ G, Wojta J, et al. *Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 in Cardiovascular Disease*. *Thromb Res* 2001; 103 (Suppl 1): S7-S19.
47. Dimmitt SB, Rakic V, Puddey IB, et al. *The effects of alcohol on coagulation and fibrinolytic factors; a controlled trial*. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 39-45.

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

