

# Modulacyjny wpływ estrogenu na czynność śródbłonna naczyń krwionośnych u kobiet: czy najważniejsze jest wyczucie czasu?

Kerrie L. Moreau, PhD

*Menopausal Medicine 2011;19(1):S8-S11*

Śródbłonek naczyniowy w postaci pojedynczej warstwy komórek wyściełających wewnętrzną powierzchnię naczyń krwionośnych odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy naczyniowej i dobrej kondycji łożyska naczyniowego. Prawidłowo funkcjonujący śródbłonek reguluje stan napięcia naczyń, procesy krzepnięcia, proliferacji i reakcję zapalną przez syntezę i uwalnianie różnych czynników w odpowiedzi na stymulację fizyczną i chemiczną. Zaburzenie prawidłowej czynności śródbłonna decyduje o powstaniu i postępie miażdżycy.<sup>1</sup>

W istocie dysfunkcja śródbłonna jest zwiastunem powikłań sercowo-naczyniowych w przyszłości.<sup>2</sup> Warto zauważyć, że kobiety przed menopauzą rzadziej zapadają na choroby układu sercowo-naczyniowego niż mężczyźni w tym samym wieku.<sup>3</sup> Ta wyraźna różnica przez lata przypisywana była ochronnym właściwościom estrogenu. Przytłaczająca wręcz liczba danych z badań eksperymentalnych dokumentuje znaczącą rolę niedoboru estrogenu w powstawaniu dysfunkcji śródbłonna i nasilaniu miażdżycy.<sup>4,5</sup> Niedawne badania kliniczne poświęcone korzystnemu kardioprotekcyjnemu działaniu hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) u kobiet po menopauzie (pojedynczej zawierającej skoniugowane

estrogeny końskie [conjugated equine estrogens, CEE] wyłącznie lub w połączeniu z octanem medroksyprogesteronu [MPA]), nie potwierdziły jednak korzystnego działania sercowo-naczyniowego żadnej z terapii.<sup>6-8</sup> Zapropowano kilka sposobów wyjaśnienia niezgodności odnotowanych w badaniach klinicznych i eksperymentalnych, zwracając uwagę na rodzaj HTZ, wiek kobiet po menopauzie oraz stosowanie HTZ u kobiet z uprzednio rozpoznaną chorobą wieńcową.

## Niedobór estrogenu a czynność śródbłonna naczyniowego

Kluczową cechą dysfunkcji śródbłonna jest utrata jego zdolności do wytwarzania tlenu azotu (NO) powodująca osłabienie możliwości rozszerzania się naczyń.<sup>9</sup>

Procesom starzenia się mężczyzn i kobiet towarzyszy zmniejszenie zdolności rozkurczania się naczyń.<sup>10</sup> U mężczyzn zależy to od wieku i rozpoczyna wcześniej, u kobiet uwydatnia się dopiero po menopauzie i od tego czasu postępujące upośledzenie rozszerzania się naczyń jest podobne do obserwowanego u mężczyzn w 6 dekadzie życia.<sup>10</sup> Te dane świadczą o korzystnym wpływie estrogenów na śródbłonek naczyniowy.

Wyniki badań z udziałem zarówno zwierząt doświadczalnych, jak i kobiet po menopauzie są spójne z opinią, że estrogen poprawia czynność śródbłonna naczyniowego oraz

podnosi biodostępność NO. Zdolność naczyń do rozszerzania się zależna od śródbłonna, osoczowe stężenia azotanów/azotynów (markery wytwarzania NO) oraz skurcz naczyń będący odpowiedzią na nagłe zablokowanie śródbłonnej syntazy tlenu azotu (endothelial nitric oxide synthase, eNOS, enzym niezbędny do wytwarzania NO) w obwodowym układzie naczyniowym są zmienione po menopauzie w porównaniu z okresem ekspozycji na estrogeny.<sup>11-13</sup>

Co więcej, u kobiet przed menopauzą zdolność naczyń do rozszerzania się jest większa w późnej fazie folikularnej (większe stężenie estrogenów) w porównaniu z wczesną (małe stężenie estrogenów) cyklu miesięczkowego.<sup>14</sup> Dzięki zmianom stężeń krążących hormonów płciowych w cyklu miesięczkowym powstaje naturalne środowisko, w którym odpowiedź śródbłonna na estrogeny jest niezależna od negatywnego wpływu menopauzy, procesów starzenia czy innych mechanizmów patofizjologicznych. Łącznie dane te potwierdzają ochronny wpływ estrogenów na czynność śródbłonna naczyniowego.

## Hipoteza zgrania w czasie

Chociaż wnioski pochodzące z prac opublikowanych na podstawie badania Women's Health Initiative (WHI) oceniającego wpływ HTZ na układ sercowo-naczyniowy nie potwierdza-

Kerrie L. Moreau, PhD, associate professor of medicine, Division of Geriatric Medicine, Department of Medicine, University of Colorado, Denver, Aurora.

ją korzystnego wpływu CEE lub terapii złożonej zawierającej MPA rozpoczętej 10-20 lat po menopauzie (a dla połączenia CEE z MPA ryzyko powikłań wzrasta),<sup>8,15</sup> prawdopodobnie rozpoczęcie HTZ w „idealnym czasie” mogłoby wpływać ochronnie na układ sercowo-naczyniowy. Jak wykazano na zwierzęcym modelu miażdżycy, to krytyczne okno czasowe przypada na wczesny niedobór estrogenów (tj. okres okołomenopauzalny do wczesnego po menopauzie). Badania przeprowadzone wśród kobiet po menopauzie wskazują, że wiek wydaje się modulować wpływ HTZ na czynność śródbłonna naczyniowego: u kobiet między 50 a 59 rokiem życia widać wyraźną poprawę jego czynności pod wpływem stosowanej terapii hormonalnej, natomiast w wieku 60-79 lat takiej poprawy nie stwierdzono.<sup>16</sup>

Ponadto zarówno krótko-, jak i długotrwała terapia hormonalna bardziej poprawiają czynność śródbłonna u kobiet rozpoczynających HTZ 5 lat od chwili menopauzy niż u tych, które od ostatniego cyklu miesiączkowego dzieli więcej niż 5 lat. W odniesieniu do czynności śródbłonna naczyniowego przemawia to za znaczeniem wpływu czasu od menopauzy.<sup>17</sup>

Przeprowadzone niedawno powtórne analizy wyników badania WHI podtrzymują hipotezę o odpowiednim momencie włączenia CEE, które zmniejszyły liczbę incydentów sercowo-naczyniowych (oraz ogólną umieralność) u kobiet w wieku 50-59 lat lub u rozpoczynających tę terapię przed upływem 10 lat od menopauzy. Nie zanotowano jednak wpływu ochronnego tej terapii u kobiet powyżej 60 roku życia oraz tych, które przyjmowały CEE po upływie 10 lat od menopauzy. Zauważono także większe ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u kobiet będących 20 lat po menopauzie lub >70 roku życia, a szczególnie u kobiet randomizowanych do grupy terapii złożonej CEE plus MPA.<sup>18</sup>

Te dane również są spójne z wynikami badania obserwacyjnego Nurses' Health Study, które wykazało znaczące zmniejszenie ryzyka choroby wieńcowej (coronary heart disease, CHD)

u kobiet rozpoczynających terapię hormonalną między 50 a 59 rokiem życia oraz brak wpływu terapii ma ryzyko CHD w przypadku rozpoczynania HTZ >60 roku życia.<sup>19</sup> Brak korzyści (i działania niepożądane) HTZ u starszych kobiet po menopauzie może wynikać ze zmian w ścianach naczyń, które nie pozwalają śródbłonkowi reagować na terapię hormonalną, a w tętnicach z zaawansowanymi zmianami miażdżycowymi HTZ może nasilać procesy zapalne w płytkach miażdżycowych, prowadząc do ich niestabilności i zwiększenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych.<sup>20</sup>

### Rodzaj terapii hormonalnej i droga podania

Rodzaj hormonu i/lub kombinacja hormonów oraz droga ich podania mogą wpływać na czynność śródbłonna naczyniowego. Kluczowymi zagadnieniami dotyczącymi tej kwestii są:

**Droga doustna vs przezskórna.** Z uwagi na efekt pierwszego przejścia przez wątrobę doustnej terapii hormonalnej dochodzi do wzrostu niektórych wskaźników reakcji zapalnej, takich jak białko ostrej fazy (C-reactive protein, CRP) oraz metaloproteaza macierzy zewnątrzkomórkowej 9 (matrix metalloproteinase, MMP).<sup>21</sup> Problem ten nie dotyczy zdrowych tętnic z uwagi na przeciwzapalne działanie estrogenów. W starych i zmienionych miażdżycowo tętnicach proces zapalny mógłby spowodować niestabilność blaszek miażdżycowe i powikłania sercowo-naczyniowe. Terapia przezskórna wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych.<sup>22</sup> Nie zauważono jednak zmniejszenia liczby przypadków CHD (nieistotny wzrost częstości) u kobiet po menopauzie z angiograficznie potwierdzoną chorobą niedokrwienną serca, które losowo włączono do grupy leczonej przezskórnie HTZ.<sup>23</sup>

**Estrogenoterapia vs terapia estrogenowo-progestagenowa.** Udowodniono, że terapia estrogenowo-progestagenowa minimalizuje lub całkowicie hamuje poprawę czynności śródbłonna zauważalną podczas przyjmowania

samych estrogenów, istnieją jednak pewne rozbieżności.<sup>24</sup> Mogą one dotyczyć rodzaju progestagenu, dawki oraz ciągłego czy cyklicznego schematu leczenia.

**Rodzaj progestagenu.** Progestagen o właściwościach androgennych redukuje korzystne działanie estrogenów w większym stopniu niż progesteron czy inne progestageny, takie jak cyproteron i dydrogesteron.<sup>25</sup> Możliwe, że niektóre ujemne działania zależą od dawki i że mniejsze dawki progestagenów androgennych nie muszą zakłócać działania estrogenów.<sup>25</sup>

**CEE vs estradiol.** Badania *in vitro* wskazują, że CEE w porównaniu z estradiolem mogą słabiej pobudzać wydzielanie tlenu azotu.<sup>26</sup> W przeciwieństwie do tego w kilku badaniach *in vivo* po zastosowaniu CEE udokumentowano zależną od śródbłonna poprawę rozszerzania naczyń.<sup>24,27</sup>

### Mechanizm działania estrogenów

Mechanizmy modulowania czynności śródbłonna naczyniowego przez estrogeny nie są w pełni zrozumiałe. Po części estrogeny modulują czynność śródbłonna naczyniowego, wzmagając uwalnianie NO oraz pobudzając rozszerzanie naczyń krwionośnych.<sup>28</sup> Estrogen wywołuje uwalnianie NO za pośrednictwem niegenomowych i genomowych mechanizmów działania receptorów estrogenowych (ER) $\alpha$  (rycina). Odbywa się to przez aktywację eNOS, jak również wzrost stężenia białka eNOS na drodze regulacji transkrypcji genu eNOS.<sup>28</sup>

Aktywność ER $\alpha$  wydaje się konieczna dla prawidłowej czynności naczyń i wpływać na biodostępność NO niezależnie od stężenia krążących estrogenów.<sup>28</sup> Przewlekły niedobór estrogenów prowadzi do znacznej redukcji stężenia białka ER $\alpha$  skutkującej upośledzeniem czynnościowym kompleksu sygnałowego ER $\alpha$ /eNOS.<sup>29</sup> Stężenia białka ER $\alpha$  są mniejsze po menopauzie w porównaniu z okresem przed menopauzą i w dużym stopniu zależą od śródbłonnego mechanizmu rozszerzenia naczyń.<sup>30</sup> W ten sposób zmieniona ekspresja ER $\alpha$  może wyjaśniać

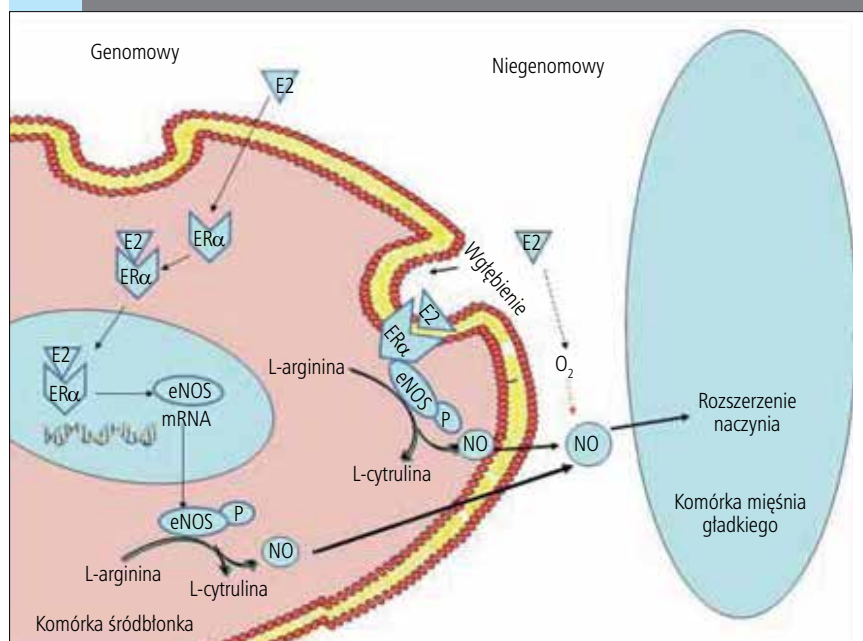
ujemne skutki terapii hormonalnej odnotowane w badaniu WHI w aktywnej grupie uczestniczek, z których większość była około 10-20 lat po menopauzie. Podtrzymanie stężeń estrogenów w okresie przejściowym może zapewnić prawidłowy stan śródbłonna naczyniowego i zapobiec lub ograniczyć upośledzenie jego czynności przez podtrzymanie ekspresji i czynności ER $\alpha$ .

Inne obszary trwających badań obejmują zagadnienia działania przeciwutleniającego i przeciwzapalnego estrogenów. Stres oksydacyjny (brak równowagi między wytwarzaniem a rozkładem aktywnych form tlenu [reactive oxygen species, ROS]) i zapalenie naczyń są głównymi mechanizmami odpowiedzialnymi za dysfunkcję śródbłonna związaną z procesami starzenia i prawdopodobnie niedoborami estrogenów, chociaż większość tych danych pochodzi z badań na zwierzętach.<sup>31-33</sup> Wzrost ROS i cytokin zapalnych upośledza czynność śródbłonna przez wymiatanie i unieczynnianie NO, co powoduje zmniejszenie biodostępności NO i upośledza rozszerzanie się naczyń krwionośnych. Estrogen ma bezpośredni wpływ antyoksydacyjny i przeciwzapalny *in vitro* i *in vivo* i wydaje się odgrywać rolę hamującą w powstawaniu i wymiataniu zarówno ROS, jak i cytokin prozapalnych. W ten sposób upośledzona czynność śródbłonna naczyniowego wywołana niedoborem estrogenów może zależeć od stresu oksydacyjnego i zapalenia naczyń, jednak ten mechanizm jeszcze musi zostać potwierdzony u kobiet.

## Podsumowanie

Choroby układu sercowo-naczyniowego u kobiet są poważną kwestią zdrowotną. Upośledzenie czynności śródbłonna naczyniowego jest krytycznym czynnikiem w ich etiologii. Kobiety borykają się więc z podwójnym problemem wynikającym z zagrożenia wobec naczyń ze strony innych czynników ryzyka (tj. starzenia się, cholesterolu, otyłości), towarzyszącym okresowi nasilonej podatności

RYCINA. Zależny od estrogenów genowowy i niegenowowy mechanizm indukcji wydzielania tlenu azotu (NO)



Na drodze genowej estrogen wiąże się ze śródbłonkowym cytozolemowym receptorem estrogenowym ER $\alpha$  i przenika do jądra komórkowego, w którym rozpoczyna transkrypcję genu, stymuluje i zwiększa stężenie śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS). Na drodze niegenowej estrogen łączy się z ER $\alpha$  zlokalizowanym w błonie komórkowej śródbłonna, co aktywuje eNOS we wgłębieniach na powierzchni komórki (caveole). Uaktywniona eNOS powoduje przemianę L-argininy do L-cytruliny i zwiększa wytwarzanie NO. Tlenek azotu dyfunduje do komórek mięśni gładkich naczyń i powoduje jego rozszerzenie. Estrogen może również hamować wytwarzanie reaktywnych form tlenu (O $_2$ -) i w ten sposób zapobiegać inaktywacji NO. mRNA – kwas rybonukleinowy informacyjny

(menopauza) na powikłania powodowane przez zmiany w stężeniu hormonów. Ponieważ destabilizacja hormonalna może przyczynić się do powstawania i nasilania chorób układu sercowo-naczyniowego, konieczne jest lepsze zrozumienie mechanizmów odpowiedzialnych za zaburzenie czynności śródbłonna naczyniowego u kobiet w menopauzalnym okresie przejściowym, w którym dochodzi do utraty ochronnego wpływu estrogenów na układ naczyniowy.

## Oświadczenie

Praca dr Moreau otrzymała wsparcie finansowe w postaci nagrody z National Institutes of Health (AG027678, AG019339, AG20683, AG122241) i z Colorado Clinical Translational Science Institute (UL1 RR025780).

Autorka nie zgłasza powiązań finansowych dotyczących niniejszego artykułu.

Menopausal Medicine, Vol. 19, No. 1, February 2011, p. S8. The modulatory influence of estrogen on vascular endothelial function in women: Is it all about timing? Reproduced with permission.

## PIŚMIENICTWO

1. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109:III-27-32.
2. Yeboah J, Crouse JR, Hsu F-C, et al. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2007; 115:2390-2397.
3. Writing Group Members, Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:e46-e215.
4. Holm P. Effect of estrogen on development of atherosclerosis: a review of experimental animal studies. *Dan Med Bull*. 2001;48:146-160.
5. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999;340:1801-1811.
6. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998;280:605-613.
7. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003;349:523-534.

8. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1701-1712.
9. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373-376.
10. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:471-476.
11. Best PJ, Berger PB, Miller VM, Lerman A. The effect of estrogen replacement therapy on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels in postmenopausal women. *Ann Intern Med*. 1998;128:285-288.
12. Kawano H, Motoyama T, Kugiyama K, et al. Gender difference in improvement of endothelium-dependent vasodilation after estrogen supplementation. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:914-919.
13. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, et al. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Intern Med*. 1994;121:936-941.
14. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, et al. Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation*. 1995;92:3431-3435.
15. Rouseauw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-333.
16. Sherwood A, Bower JK, McFetridge-Durdle J, et al. Age moderates the short-term effects of transdermal 17beta-estradiol on endothelium-dependent vascular function in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1782-1787.
17. Vitale C, Mercurio G, Cerquetani E, et al. Time since menopause influences the acute and chronic effect of estrogens on endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:348-352.
18. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297:1465-1477.
19. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006;15:35-44.
20. Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause*. 2007;14:373-384.
21. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T, et al. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost*. 2001;85:619-625.
22. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER Study. *Circulation*. 2007;115:840-845.
23. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, et al. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT Atherosclerosis Study. *BJOG*. 2002;109:1056-1062.
24. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Fukaya T. Effect of medroxyprogesterone acetate on endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women receiving estrogen. *Circulation*. 2001;104:1773-1778.
25. Rosano GMC, Vitale C, Silvestri A, Fini M. Metabolic and vascular effect of progestins in postmenopausal women: implications for cardioprotection. *Maturitas*. 2003;46:17-29.
26. Novensia L, Selent J, Pastor M, et al. Equine estrogens impair nitric oxide production and endothelial nitric oxide synthase transcription in human endothelial cells compared with the natural 17 {beta}-estradiol. *Hypertension*. 2010;56:405-411.
27. Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, et al. Effect of lower dosage of oral conjugated equine estrogen on inflammatory markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:571-576.
28. Mendelsohn ME, Karas RH. HRT and the young at heart. *N Engl J Med*. 2007;356:2639-2641.
29. Pinna C, Cignarella A, Sanvito P, et al. Prolonged ovarian hormone deprivation impairs the protective vascular actions of estrogen receptor alpha agonists. *Hypertension*. 2008;51:1210-1217.
30. Gavin KM, Seals DR, Silver AE, Moreau KL. Vascular endothelial estrogen receptor alpha is modulated by estrogen status and related to endothelial function and endothelial nitric oxide synthase in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3513-3520.
31. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension*. 2001;38:274-279.
32. Virdis A, Ghiadoni L, Pinto S, et al. Mechanisms responsible for endothelial dysfunction associated with acute estrogen deprivation in normotensive women. *Circulation*. 2000;101:2258-2263.
33. Arenas IA, Armstrong SJ, Xu Y, Davidge ST. Chronic tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibition enhances NO modulation of vascular function in estrogen-deficient rats. *Hypertension*. 2005;46:76-81.