

Dušanka Martinović Kaliterna<sup>1</sup>  
Dijana Perković<sup>1</sup>  
Mislav Radić<sup>1</sup>  
Daniela Marasović Krstulović<sup>1</sup>  
Katarina Borić<sup>1</sup>  
Ivanka Marinović<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinički odjel za reumatologiju i imunologiju  
Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Split  
Split • Hrvatska

<sup>2</sup>Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s reumatologijom  
Klinički bolnički centar Split  
Split • Hrvatska

# Spolni hormoni, imunološki poremećaji i upalne reumatske bolesti

## Sex hormones, immune disorders, and inflammatory rheumatic diseases

Zaprimljeno:  
6. ožujka 2014.  
Prihvaćeno:  
9. rujna 2014.

Adresa za dopisivanje:  
doc. dr. sc. Mislav Radić, dr.med.  
Klinički odjel za reumatologiju i imunologiju  
Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Split  
Spinčićeva 1 • 21000 Split • Hrvatska  
mislavradic@gmail.com

### Sažetak

Danas je sve više podataka koji potvrđuju da su spolni hormoni uključeni u imunološki odgovor te da androgeni i estrogeni moduliraju pojavnost i progresiju autoimunih reumatskih bolesti. Drži se da estrogeni stimuliraju staničnu proliferaciju i humoralni imunološki odgovor dok androgeni iskazuju supresivni učinak na humoralni i stanični imunološki odgovor. Autoimune bolesti česte su u žena, naročito u generativnoj dobi. Sistemski eritemski lupus najbolji je primjer autoimune bolesti ovisne o estrogenima. Poznato je da su u patogenezu bolesti uključeni estrogeni i androgeni te da su i egzogeni i endogeni estrogeni snažni pokretači stvaranja citokina i aktivnosti bolesti. Pojedina fiziološka stanja, lijekovi

i kronični stres mogu mijenjati razinu spolnih hormona. Niske razine gonadalnih androgena nađene su u tkivnim tekućinama muškaraca i žena oboljelih od reumatoidnog artritisa, što upućuje na to da hipoandrogenemija sudjeluje u patogenezi ove bolesti. Stav o primjeni hormonalne nadomjesne terapije ili kontraceptiva u reumatskim bolestima danas je promijenjen. U većini reumatskih bolesti, uključujući reumatoidni artritis, ova terapija nije zabranjena. No, još uvijek postoje dvojbe u sistemskom lupusu. Novi stavovi drže da kontraceptivi nisu kontraindicirani u bolesnicima s inaktivnim ili stabilnim aktivnim sistemskim lupusom, osim u onih koje imaju pozitivna antifosfolipidna protutijela.

### Ključne riječi

estrogeni; androgeni; imunološki odgovor; autoimune bolesti; hormonalna terapija

## Summary

It is a well-documented fact that sex hormones are implicated in the immune response and that androgens and estrogens modulate susceptibility and progression of autoimmune rheumatic diseases. Estrogens are considered to stimulate cell proliferation and humoral immune responses while androgens exert suppressive effects on both humoral and cellular immune responses. Autoimmune diseases are common in females, especially during the generative period, the most representative of estrogen-related autoimmune diseases being systemic lupus erythematosus. Estrogens and androgens are involved in the pathogenesis of the disease; both exogenous and endogenous estrogens are strong stimulators of cytokine production and disease ac-

tivity. Some physiological conditions, as well as some drugs and chronic stress, can modulate hormone levels. Low levels of gonadal androgens have been detected in body fluids of both male and female rheumatoid arthritis patients, supporting the possibility of the pathogenic role for decreased androgen levels. Views on hormone replacement therapy or hormonal contraception in rheumatic diseases have been modified and in most rheumatic diseases, including rheumatoid arthritis, hormones are not prohibited. There are still controversies regarding systemic lupus; the new standpoint being that hormonal contraception is not contraindicated in women with inactive or stable active SLE, except for those with positive antiphospholipid antibodies.

## Keywords

estrogens; androgens; immune response; autoimmune diseases; hormonal therapy

## Imuni sustav i spolni hormoni

Spolni dimorfizam imunološkog odgovora u ljudi već je dugo poznat (1). Žene imaju snažnije humoralne i celularne imunološke reakcije, znatno su otpornije na pojedine infekcije, naročito bakterijske. U žena u odnosu na muškarce znatno je veća učestalost autoimunih bolesti (2). Spolni hormoni povezani su s pojavnošću pojedinih autoimunih bolesti kao što su lupus ili multipla skleroza (3). Tijek ovih bolesti usko je povezan s menstrualnim ciklusom ili trudnoćom. Pogoršanje za vrijeme trudnoće može biti posljedica poremećenih odnosa citokina. Očito je da nisu samo spolne različitosti bitne za imunološki odgovor već i varijacije razina hormona tijekom plodnog ciklusa žene. U prošlosti se više pozornosti posvećivalo učinku spolnih hormona na nespecifični imunološki odgovor u odnosu na specifični imunološki odgovor (4, 5). Jajnici reguliraju nespecifičnu imunost djelujući na monocite, granulocite i NK stanice još nedovoljno poznatim putovima (6). Dokazano je da estrogen ima protuupalni učinak na neutrofile i NK stanice, a progesteron ima protuupalno djelovanje na neutrofile (7). Utjecaj spolnih hormona na nespecifičnu imunost s današnjeg stajališta nije dovoljno jasan, i obrnuto, sporan je utjecaj nespecifične imunosti na određene reproduktivne procese kao što su menstruacija i ovulacija. U vezi sa specifičnom imunosti, naročito humoralnom, danas je jasno da estrogeni povećavaju stvaranje protutijela, dok je testosteron suprimira (8). Učinak spolnih hormona na stvaranje limfocitnih citokina također je neosporan, premda valja napomenuti da se izvješća brojnih studija često ne podudaraju (9, 10). U ovim istraživanjima posebno je važno voditi računa o tome u kojem se periodu uzimaju uzorci krvi budući da se limfociti ne ponašaju uvijek jednako (primjerice u različitim intervalima folikularne faze). Uz učinak na lim-

focite, spolni hormoni vjerojatno imaju utjecaj na trombocite i endotelne stanice, premda su podaci o tome iznimno oskudni. Poznato je da su receptori estrogena prisutni na endotelnim stanicama te da estrogen i progesteron mogu potaknuti o endotelu ovisnu vazodilataciju (11). Na fiziološka zbivanja poput menstruacije, ovulacije i trudnoće imunološki sustav ima neosporan upliv. Smatra se da je učinak citokina iznimno važan za stvaranje pogodnih okolnosti za uspješnu implantaciju zametka. Poznato je da je odnos limfocitne produkcije tipa 1 i 2 citokina snižen za vrijeme trudnoće, dok su monociti i granulociti aktivirani.

U perifernoj krvi ljudi 30 % leukocita su limfociti od kojih 85 do 90 % predstavlja T-limfocite. Iako je cjelokupan broj limfocita u žena i muškaraca sličan, postotak T-limfocita u odnosu na cjelokupnu populaciju limfocita niži je u muškaraca u odnosu na žene (12). Moguće je da je testosteron odgovoran za niži broj T-limfocita u muškaraca budući da može stimulirati apoptozu T-limfocita. Za vrijeme menstrualnog ciklusa nisu nađene promjene u ukupnom broju T-limfocita ni u njihovim subpopulacijama (12). Pretpostavlja se da estrogen i progesteron nemaju učinak na limfocite pri izloženosti u kratkim intervalima. Zanimljiva su istraživanja kojima je potvrđeno da žene u menopauzi imaju znatno niže razine cjelokupnog broja T-limfocita u odnosu na trudne žene. Ovo može biti posljedica dugotrajnog nedostatka progesterona i E2, premda valja razmotriti i ostale čimbenike kao što je starenje (13). Nije potvrđeno da sintetički hormoni sadržani u kontraceptivima remete odnose limfocita ili ukupan broj T-limfocita (14). U regulaciji imunološkog odgovora sudjeluju Th1 i Th2 subpopulacije T-limfocita. Th1 stanice stvaraju citokine (IL-2, TNF- $\beta$  i IFN- $\gamma$ ) i potiču stanični

imunološki odgovor. Th2 stanice stvaraju citokine ( IL- 4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13 TGF-  $\beta$  ) i kontroliraju humoralni imunološki odgovor (15). U žena u menopauzi uočeno je povećano stvaranje IL-2. Razina spolnih hormona ne utječe na stvaranje Th2 citokina (16).

B-limfociti, stanice koje su odgovorne za stvaranje protutijela, sačinjavaju 5 do 15 % cirkulirajućih limfocita, a prema ovisnosti o T-limfocitima dijelimo ih u dvije populacije. Uobičajeni B-limfociti (B2) predstavljaju T-limfocitima unutrašnje antigene, pod utjecajem T- limfocita aktiviraju se i razvijaju u plazma-stanice koje stvaraju imunoglobuline. U drugoj populaciji B-limfocita (B1) stvaranje protutijela ne ovisi o T-limfocitima, te se drži da je upravo ova populacija B-limfocita odgovorna za nastajanje autopro-ututijela. Za sada nisu nađene razlike u broju B-limfocita između muškaraca i žena, kao ni unutar menstrualnog ciklusa žene. U menopauzi ukupan broj B-limfocita je sličan ili snižen u odnosu na žene generativne dobi. Kod primjene hormonalne nadomjesne terapije unutar prvih 6 mjeseci ne dolazi do bitnih promjena u broju B-limfocita, ali se nakon šest mjeseci njihov broj značajno povećava, što upućuje da dugotrajno uzimanje hormona ima učinak na porast broja B-limfocita (17). Pokazano je da estrogeni mogu imati različit učinak na populacije B-limfocita. Izgledno je da je populacija B1 limfocita stabilna nakon menopauze i ne pokazuje promjene u odnosu na hormonalnu nadomjesnu terapiju, dok je populacija B2 limfocita snižena u menopauzi i znatno se povećava pod utjecajem hormonalne terapije. U studijama na životinjama pokazan je sličan utjecaj estrogena na populaciju B-limfocita: estrogeni u miša pozitivno djeluju na povećanje broja mladih B-stanica koštane srži tako da ih štite od apoptoze (18). Također imaju pozitivan učinak na preživljavanje B-limfocita u slezeni. Tijekom razvoja B-stanica estrogeni mogu u mišu koji nije dosegao spolnu zrelost smanjiti negativnu selekciju te tako pojačati preživljavanje autoreaktivnih B-stanica, što može poslužiti kao model za razumijevanje veće učestalosti autoimunih bolesti u žena. Budući da je glavni zadatak B-limfocita stvaranje protutijela, razlike među spolovima bi se trebale odraziti na razine protutijela u plazmi (19). Kako su u žena humoralne imunološke reakcije snažnije nego u muškaraca, proizlazi da je aktivnost B-limfocita u žena i muškaraca različita. U žena su utvrđene više razine serumskih imunoglobulina IgM i IgG. Također su zabilježene promjene razina imunoglobulina u odnosu na menstrualni ciklus. Ova saznanja upućuju na zaključak da ženski spolni hormoni potiču stvaranje protutijela, dok testosteron potiskuje njihovo stvaranje. U ljudi je *in vitro* dokazano da estrogeni potiču poliklonsku aktivaciju B-limfocita povećavajući stvaranje IgG i IgM imunoglobulina u žena i muškaraca. I u bolesnika sa SLE-om pokazano je da estrogen ima pozitivan učinak na stvaranje autopro-ututijela, dok je učinak testosterona suprotan (20). Studije na životinjama pokazale su

da estrogen, uz poticanje cjelokupnog stvaranja autopro-ututijela, potiče stvaranje pojedinih izotipova. U miša tretiranog estrogenima povećano je stvaranje autopro-ututijela, i to uglavnom klase IgG, unutar koje su većinom zastupljeni IgG 2 i IgG 1 podtipovi (21).

Monociti predstavljaju 5 do 10 % cirkulirajućih leukocita, imaju kratak poluživot te u cirkulaciji opstaju najduže 24 sata. Učinak spolnih hormona na cjelokupni broj monocita je poznat (22). U žena u menopauzi i u muškaraca nalazi se veći broj monocita nego u žena u folikularnoj fazi. Primjena estrogena u žena u menopauzi smanjuje broj monocita, iz čega se zaključuje da estrogen, a moguće i progesteron, smanjuju broj monocita. U osnovi je ovog zbivanja zastoj mitoze monocita pod uplivom spolnih hormona s posljedičnom apoptozom monocita. Pojedine studije uputile su na veći broj monocita za vrijeme luteinske faze i trudnoće u odnosu na folikularnu fazu. Dokazano je da spolni hormoni imaju utjecaj i na otpuštanje monocita iz koštane srži. Monociti imaju važnu ulogu u imunom sustavu: kontroliraju proizvodnju citokina i odstranjuju patogene čestice iz cirkulacije. Stoga je jasno da se utjecaj spolnih hormona na poremećaj broja monocita bezuvjetno odražava na cjelokupnu imunološku reaktivnost. Imunološki odgovor pod utjecajem spolnih hormona neposredno se odražava oslobađanjem citokina. Važan je posrednik upale i aktivator T-limfocita TNF-alfa, polipeptid koji luče aktivirani makrofazi i monociti. Viša je razina stimuliranog TNF-alfa u muškaraca nego u žena u reproduktivnom periodu, a izgleda da su i plazmatske razine IL-6 snižene pod utjecajem estrogena (23).

Granulociti obuhvaćaju oko 65 % ukupnog broja leukocita, od čega se 0,5 do 1 % odnosi na bazofile, 3 do 5 % na eozinofile i 90 do 95 % na neutrofile. Neutrofile su važan čimbenik upale u mikrobnim infekcijama. Osnovna im je zadaća odgovoriti na kemotaktični stimulans stvaranjem slobodnih radikala čiji je cilj uništenje fagocitirane stanice. Praćenjem utjecaja spolnih hormona na aktivnosti neutrofila pokazano je da progesteron pojačava kemotaktičnu aktivnost neutrofila, dok je estrogen smanjuje (1). Izgleda da E2 smanjuje upalnu reakciju posredovanu neutrofilima, dok je progesteron potiče (1).

NK stanice obuhvaćaju oko 5 % ukupnih leukocita, usmjerene su na uništavanje virusom zaraženih stanica te tumorskih stanica bez prethodne imunizacije odnosno suradnje s genima tkivne podudarnosti. Mogu razgraditi ciljnu stanicu neposrednim dodiranjem bez postojanja protutijela, ali i putem citotoksičnosti ovisne o protutijelima. Osim uloge NK stanica u razvoju ranog imuniteta na određene viruse, unutarstanične bakterije i parazite, zanimljiva je i njihova uloga u humanoj reprodukciji. Nije potvrđen utjecaj testosterona na broj NK stanica, dok je jasno uočljiv utjecaj estrogena (7). Za vrijeme menstrualnog ciklusa mijenja se broj NK stanica u perifernoj krvi (7). U kasnoj sekretornoj fazi ciklusa njihov je broj povećan u odnosu na kasnu

proliferativnu fazu. Za vrijeme primjene estrogena, kao i tijekom trudnoće, broj NK stanica se smanjuje. Povećana aktivnost NK stanica utvrđena je u muškaraca i žena u menopauzi u odnosu na žene generativne dobi. Očito je da estrogen i progesteron imaju supresivan učinak na litičku aktivnost NK stanica. Uz razgradnju stanica, druga važna aktivnost NK stanica jest oslobađanje citokina, posebno citokina tipa 1 (IL-2, IFN- $\gamma$ ) (7).

Učinak spolnih hormona na tkiva ili stanice ostvaruje se vezanjem hormona za receptore u tkivima (24, 25). Iako je

učinak estrogena, testosterona i progesterona na imunološki sustav neosporan, izgleda da u većini stanica imunološkog sustava nema receptora za testosteron (25). Dugo se smatralo da testosteron nema učinak na T-limfocite budući da oni ne izražavaju klasične intracelularne androgene receptore. Međutim, novije studije upućuju na postojanje membranskih receptora testosterona na limfocitima koji se bitno razlikuju od intracelularnih receptora. Za razliku od T-limfocita, B-limfociti, humani monociti, neutrofil i NK stanice posjeduju intracelularne receptore za androgene (26).

## Upalne reumatske bolesti i spolni hormoni

Većina upalnih reumatskih bolesti poput sistemskog eritemskog lupusa (SLE), reumatoidnog artritisa (RA), polimiozitisa, dermatomiozitisa, sistemske skleroze i Sjögrenovog sindroma učestalija je u žena upravo u reproduktivnom razdoblju (27). Naravno da se ova pojavnost vezuje uz estrogene budući da je poznato da oni pojačavaju fagocitnu i antigen-prezentirajuću sposobnost makrofaga, pokreću sazrijevanje T-pomoćničkih limfocita i potiču poliklonalnu aktivaciju B-limfocita. Drži se da kontraceptivi ili hormonalna nadomjesna terapija mogu u predisponiranih osoba potaknuti ove bolesti (28). Danas postoje dvojbe oko primjene hormonske nadomjesne terapije ili kontraceptiva u reumatskim bolestima, posebice u sistemskom lupusu (29). Zna se da osobe oboljele od autoimunih bolesti često primaju citostatsku terapiju koja može prouzročiti prijevremeno iscrpljenje jajnika, a nije nevažno ni pitanje glukokortikoidima prouzročene osteoporoze. Novija istraživanja dijelom su promijenila odnos prema hormonskoj terapiji u autoimunim bolestima, pa se danas drži da nije apsolutno kontraindicirana. Pojedini autori (M. Petri) smatraju da se može primijeniti i kod inaktivnog sistemskog eritemskog lupusa uz uvjet da nema pridruženog antifosfolipidnog sindroma ili drugih protrombotskih čimbenika rizika (30).

### Sistemski eritemski lupus

Sistemski eritemski lupus (SLE) bolest je u kojoj su spolni hormoni posebno važni i primjer uz pomoć kojega se najbolje može objasniti spolni dimorfizam imunološkog sustava. Uz to što su uključeni u patogenezu SLE-a, spolni hormoni moćni su regulatori razina citokina i posljedične aktivnosti bolesti. Aktivnost SLE-a, većinom bolesti mladih žena, pokazuje povezanost s menstrualnim ciklusom, menopauzom, trudnoćom te s primjenom oralnih kontraceptiva (31). Odnos žena u odnosu na muškarce jest 9:1. Studije pokazuju da spolni hormoni, naročito estrogen i dihidroepiandrosteron, sudjeluju u razvoju bolesti te da su sinteza i metabolizam ovih hormona poremećeni u SLE-u. Poznato je da zdrave žene mogu razviti SLE-u sličan sindrom kada se primjene lijekovi koji podižu razinu estrogena. Štoviše, drži se da žene u postmenopauzi pokazuju povećanu sklonost SLE-u ako uzima-

ju produženu nadomjesnu terapiju estrogenom (32). Nerazmjer spolnih hormona u SLE-u očituje se povišenim razinama estrogena i 16 alfa hidroksiliranih metabolita, uz smanjen testosteron i dihidroepiandrosteron, što upućuje na poremećaj hormonalnog metabolizma. Hormoni svoje djelovanje ostvaruju preko receptora. Više godina zna se da receptori za estrogen i dihidroepiandrosteron postoje na timocitima, zrelim T-stanicama i monocitima, a prema novijim studijama i na B-limfocitima. Verthelyi i Petri pokazali su u skupini premenopauzних bolesnica s SLE-om znatno više razine estrogena u odnosu na kontrolnu skupinu (33). U SLE-u periferne mononuklearne stanice pod utjecajem estrogena pokazuju porast anti-dsDNA i IL-10. Žene sa SLE-om pokazuju niže razine dihidroepiandrosterona (DHEA), koji dodatno snižava glukokortikoidna terapija. Nadomjesna terapija s DHEA pokazala se učinkovitom u smanjenju aktivnosti bolesti i prevenciji osteoporoze u SLE-u (34).

### Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis (RA) javlja se tri puta češće u žena u odnosu na muškarce. Drži se da je pojavnost RA povezana s genetskom predispozicijom, stresom i hormonalnim statusom. Budući da se drži da estrogeni potiču humoralnu imunost dok su testosteron i progesteron prirodni imunosupresori, odnos spolnih hormona zanimljiv je u kliničkom tijeku RA (35). Prije primjene glukokortikoidne terapije u žena u premenopauzi i muškaraca nađene su niže razine androgena uz poremećen odnos estrogena i androgena. Razine estrogena su povišene u sinovijalnoj tekućini u oba spola vjerojatno zbog povećane aktivnosti aromataza enzimatskog kompleksa (35). Poremećaj metabolizma estrogena posebice se odnosi na estradiol u muškaraca s RA. Pod utjecajem upalnih citokina (TNF-alfa, IL-1, IL-6) u sinovijalnoj tekućini steroidni prethormoni brzo prelaze u proupalne estrogene (36). Kao i u SLE-u, estrogeni su prisutni u hidroksiliranom obliku (16 $\alpha$ -hidroksiestron) (37). Novije studije pokazale su da 17- $\beta$  estradiol potiče biljege staničnog rasta i proliferacije dok testosteron (T) podržava apoptozu DNA. Lokalno nastali estrogeni u RA (sinovija) i SLE-u (koža) mogu potaknuti staničnu proliferaciju. Drži se da su u patogenezi RA bitne snižene razine androge-



na koji su imunosupresori. Vanjski estrogene, hormonalni poremećaji uslijed stresa (aktivacija hipotalamo-pituitarne-adrenokortikalne osi), kao i fiziološke hormonalne fluktuacije (starenje, menstrualni ciklus, trudnoća) utječu na odnos estrogena i androgena (38). Spolni hormoni mogu izraziti svoj imunomodulatorni učinak kroz sinovijalnu membranu budući da sinovijalni makrofazi, monociti i limfociti posjeduju funkcionalne receptore za androgene i estrogene te mogu metabolizirati spolne hormone. S obzirom na imunosupresivni učinak androgena, novije studije pokazale su pozitivan učinak dodatne supstitucijske terapije androgenima u muškaraca. Postoje podaci o smanjenoj učestalosti RA u osoba koje su uzimale kontraceptive, međutim studije na većem broju bolesnika nisu pokazale statistički znatnu razliku (35). Valja uzeti u obzir da su žene koje boluju od RA podložnije osteoporozi dijelom zbog terapije glukokortikoidima. Iako je potvrđen pozitivan učinak estrogena na osteoporozi, nema dostatnih dokaza da primjena hormonalne nadomjesne terapije djeluje preventivno na nastanak osteoporoze u RA (39). Jednako tako nije dokazano da hormonalna nadomjesna terapija pogoršava bolest, a kako postoje ograničeni dokazi o pozitivnom učinku, nije kontraindicirana u RA (40).

## Izjava o sukobu interesa

Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

## Literatura

1. Bouman A, Heineman MJ, Faas MM. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update*. 2005;11:411-23.
2. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2001;2:777-80.
3. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, i sur. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus*. 2004;13:635-8.
4. Verthelyi D. Sex hormones as immunomodulators in health and disease. *Int Immunopharmacol*. 2001;1:983-93.
5. Ashar Ahmed S, Penhale WJ, Talal N. Sex hormones, immune responses and autoimmune diseases. Mechanisms of sex hormone action. *Am J Pathol*. 1985;121:531-51.
6. Cutolo M, Paolino S, Sulli A, Smith V, Pizzorni C, Seriolo B. Vitamin D, steroid hormones, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1317:39-46.
7. Bouman A, Moes H, Heineman MJ, de Leij LF, Faas MM. Cytokine production by natural killer lymphocytes in follicular and luteal phase of the ovarian cycle in humans. *Am J Reprod Immunol*. 2001;45:130-4.
8. Kanda N, Tamaki K. Estrogen enhances immunoglobulin production by human PBMCs. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:282-8.
9. Verthelyi D, Klinman DM. Sex hormone levels correlate with the activity of cytokine-secreting cells in vivo. *Immunology*. 2000;100:384-90.
10. Matalka KZ. The effect of estradiol, but not progesterone, on the production of cytokines in stimulated whole blood, is concentration-dependent. *Neuroendocrinol Lett*. 2003;24:185-91.
11. Karpuzoglu E, Zouali M. The multi-faceted influences of estrogen on lymphocytes: toward novel immunointerventions strategies for autoimmunity management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;40:16-26.
12. Giltay EJ, Fonk JC, von Blomberg BM, Drexhage HA, Schalkwijk C, Gooren LJ. In vivo effects of sex steroids on lymphocyte responsiveness and immunoglobulin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1648-57.
13. Thongngarm T, Jenkins JK, Ndebele K, McMurray RW. Estrogen and progesterone modulate monocyte cell cycle progression and apoptosis. *Am J Reprod Immunol*. 2003;49:129-38.
14. Morrison C, Fichorova RN, Mauck C, i sur. Cervical inflammation and immunity associated with hormonal contraception, pregnancy, and HIV-1 seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;66:109-17.

## Druge upalne reumatske bolesti

Za sada nema dostatnih istraživanja o sigurnosti primjene kontraceptiva ili hormonalne nadomjesne terapije u bolestima kao što je polimiozitis, dermatomiozitis, Sjögrenov sindrom i sklerodermija, koje su češće u žena reproduktivne dobi.

Za ove bolesti nije dokazana sigurna ovisnost o estrogenima, stoga se drži da je primjena estrogena relativno sigurna ako nema pridruženog hiperkoagulabilnog stanja ili drugih kontraindikacija (41). Antifosfolipidni sindrom često je pridružen ovim bolestima te je neophodno napraviti testiranje na antifosfolipidna protutijela prije primjene hormonalne terapije. U žena s Raynaudovim fenomenom utvrđeno je da estrogene imaju vazodilatatorni učinak te da mogu poboljšati simptome (42). Bolesnici koji dugotrajno uzimaju glukokortikoide skloni su osteoporozi. Postoje pojedini dokazi da hormonalna nadomjesna terapija poboljšava BMD u ovih bolesnika, ali je učinak na prijelome upitan (43). Drži se da su bisfosfonati u ovih bolesnika ipak prvi lijek izbora za osteoporozi potaknutu glukokortikoidima. U žena sa simptomima hipoestrogenemije dolazi u obzir hormonska nadomjesna terapija.

15. Rogers A, Eastell R. Effects of estrogen therapy of postmenopausal women on cytokines measured in peripheral blood. *J Bone Miner Res.* 1998;13:1577-86.
16. Jog NR, Caricchio R. Differential regulation of cell death programs in males and females by Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1 and 17 $\beta$  estradiol. *Cell Death Dis.* 2013;4:e758.
17. Medina KL, Strasser A, Kincade PW. Estrogen influences the differentiation, proliferation, and survival of early B-lineage precursors. *Blood.* 2000;95:2059-67.
18. Verthelyi DI, Ahmed SA. Estrogen increases the number of plasma cells and enhances their autoantibody production in nonautoimmune C57BL/6 mice. *Cell Immunol.* 1998;189:125-34.
19. Weetman AP, McGregor AM, Smith BR, Hall R. Sex hormones enhance immunoglobulin synthesis by human peripheral blood lymphocytes. *Immunol Lett.* 1981;3:343-6.
20. Alpízar-Rodríguez D, Romero-Díaz J, Sánchez-Guerrero J, Seuc AH, Cravioto MD. Age at natural menopause among patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2014. U tisku.
21. Ni F, Sun R, Fu B, i sur. IGF-1 promotes the development and cytotoxic activity of human NK cells. *Nat Commun.* 2013;4:1479.
22. Loy RA, Loukides JA, Polan ML. Ovarian steroids modulate human monocyte tumor necrosis factor alpha messenger ribonucleic acid levels in cultured human peripheral monocytes. *Fertil Steril.* 1992;58:733-9.
23. Rachoń D, Myśliwska J, Suchecka-Rachoń K, Wieckiewicz J, Myśliwski A. Effects of oestrogen deprivation on interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells of postmenopausal women. *J Endocrinol.* 2002;172:387-95.
24. Benten WP, Stephan C, Wunderlich F. B cells express intracellular but not surface receptors for testosterone and estradiol. *Steroids.* 2002;67:647-54.
25. Hampl R, Kubátová J, Stárka L. Steroids and endocrine disruptors - History, recent state of art and open questions. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014. U tisku.
26. Suenaga R, Evans MJ, Mitamura K, Rider V, Abdou NI. Peripheral blood T cells and monocytes and B cell lines derived from patients with lupus express estrogen receptor transcripts similar to those of normal cells. *J Rheumatol.* 1998;25:1305-12.
27. Rojas-Villarraga A, Torres-Gonzalez JV, Ruiz-Sternberg AM. Safety of hormonal replacement therapy and oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(8):e104303.
28. Bernier MO, Mikaeloff Y, Hudson M, Suissa S. Combined oral contraceptive use and the risk of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;61:476-81.
29. Gompel A, Piette JC. Systemic lupus erythematosus and hormone replacement therapy. *Menopause Int.* 2007;13:65-70.
30. Petri M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: an update. *Arthritis Care Res.* 1995;8:137-45.
31. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, i sur. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:953-62.
32. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, i sur. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005;353:2550-8.
33. Verthelyi D, Petri M, Ylamus M, Klinman DM. Dissociation of sex hormone levels and cytokine production in SLE patients. *Lupus.* 2001;10:352-8.
34. Bultink IE, Vis M, van der Horst-Bruinsma IE, Lems WF. Inflammatory rheumatic disorders and bone. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:224-30.
35. Cutolo M, Serio B, Villaggio B, Pizzorni C, Cravotto C, Sulli A. Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;966:131-42.
36. Nalbandian G, Kovats S. Estrogen, immunity and autoimmune disease. *Curr Med Chem - Immunol Endocr Metab Agents.* 2005;5:85-91.
37. Lahita RG, Bradlow HL, Kunkel HG, Fishman J. Increased 16 alpha-hydroxylation of estradiol in systemic lupus erythematosus. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1981;53:174-8.
38. Oliver JE, Silman AJ. Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Res Ther.* 2009;11:252.
39. D'Elia HF, Larsen A, Mattsson LA, i sur. Influence of hormone replacement therapy on disease progression and bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30:1456-63.
40. Farr SL, Folger SG, Paulen ME, Curtis KM. Safety of contraceptive methods for women with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Contraception.* 2010;82:64-71.
41. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2009;8:998-1005.
42. Generini S, Seibold JR, Matucci-Cerinic M. Estrogens and neuropeptides in Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31:177-86.
43. Bultink IE, Baden M, Lems WF. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14:185-97.