

INTERNÍ ASPEKTY MENOPAUZY A HRT. CO JE NOVÉHO?

Doc. MUDr. Jana Málková, CSc.

III. interní kardiologická klinika 3. LFUK a FNKV, Praha

Jednak se objevila zajímavá studie, která tvrdí, že to není menopauza, co ovlivňuje kardiovaskulární riziko, ale že věk menopauzy určují kardiovaskulární rizikové faktory – asi tím, že indukují ischemické změny v ovariích nebo přímým účinkem na endokrinní systém – tedy něco jako akcelerované stárnutí.

Dále něco nového o HRT. V New England Journal of Medicine vyšel zajímavý článek o výsledcích studie WHI-CACS (Coronary Calcium Study), která sledovala účinek estrogeneru na kalcifikace koronárních arterií u žen ze studie WHI, které byly ve věku 50–59 let v době randomizace. Výsledky WHI-CACS podporují „timing“ hypotézu (načasování): Ženy randomizované k užívání estrogeneru měly významně méně kalcifikací koronárních tepen než ženy určené k užívání placebo.

1 Kardiovaskulární riziko a menopauza

Ve vyspělých zemích se očekávaná délka života prodloužila od roku 1900 do dnešní doby z 50,0 až k 81,7 roku (1). Přitom průměrný věk menopauzy je 51,4 roku. Ženy žijící ve vyspělých zemích žijí tedy třetinu svého života v postmenopauzálním stavu (2). I když očekávaná délka života se v různých zemích liší podle kojenecké a dětské mortality, žena ve věku 50 let může žít po menopauze přibližně stejně dlouho na celém světě (od 27 do 32 let) (3). Očekává se, že dojde k enormnímu zvýšení počtu postmenopauzálních žen z 467 milionů v roce 1990 do 1200 milionů v roce 2030 (3).

Význam vlivu menopauzy na zdravotní stav žen se stává mimořádně důležitým.

Faktory, které ovlivňují věk menopauzy nejsou dosud zcela objasněny. Věk menopauzy koreluje mezi matkami a dcerami a mezi sestrami. Studie dvojčat prokázala 63% dědičnost věku menopauzy (4). Polymorfismus genu pro estrogenový receptor a byl sdružen s časným začátkem menopauzy a také s faktorem V Leidenské mutace (5, 6). Kouření je jediným z faktorů zevního prostředí, který se sdružuje s časnější menopauzou (7).

Incidence a prevalence ischemické choroby srdeční (ICHS) stoupá po menopauze ve srovnání s premenopauzálními ženami. Otázka vlivu menopauzy a deficitu endogenních estrogeneru však zůstává sporná, protože ICHS také ovlivňuje pokročilý věk. Perimenopauzální metabolické změny pozorované v longitudinálních studiích připomínají metabolický syndrom (8).

Navzdory těmto změnám v rizikovém profilu, kardiovaskulární mortalita neakceleruje po přirozené menopauze. Zřejmě zvýšení kardiovaskulárního rizika mezi ženami s předčasnou přirozenou menopauzou se zdá být sekundární ke kouření (9–11).

Sérové hladiny endogenních estrogenerů nekorelují se závažností aterosklerozy nebo koronárních příhod a snaha o farmakologickou substituci u postmenopauzálních žen nezlepšila kardiovaskulární morbiditu a mortalitu (9, 12–14).

Kok, et al.(15) ve velmi provokativním článku v Journal of the American College of Cardiology tvrdí, že to není menopauza, co ovlivňuje kardiovaskulární riziko, ale že kardiovaskulární rizikové faktory jsou determinanty věku menopauzy, pravděpodobně tím, že indukují ischemické změny v ovariích nebo přímým účinkem na endokrinní systém. Autoři analyzovali data 695 premenopauzálních žen z Framinghamské kohorty, které dosáhly menopauzy v průběhu studie. Autoři získali sérii dat z dvouletých kontrol, stanovovali celkový cholesterol, relativní váhu, krevní tlak. Ve věku 43 let vytvořili pro každou ženu lineární regresní model a určovali, který rizikový faktor se zvyšoval, snižoval nebo zůstal stejný v průběhu premenopauzálních let. Framinghamské rizikové skóre bylo stanoveno v podskupině žen ve věku 35 let s normální hladinou HDL cholesterolu. Analýza byla adjustována na kouření při vyšetření době nejbližší menopauze.

Průměrný menopauzální věk byl 49,9 let, přibližně o 1,5 roku dříve, než je ve zprávě o populaci USA (2), zřejmě vlivem vysokého počtu kuřáček (42 %) v této studii. Časnější věk menopauzy byl sdružen s vyšší hladinou cholesterolu ve věku 43 let, vyšším cholesterolem a krevním tlakem před menopauzou a obojím: zvýšením i snížením relativní váhy. Zlepšení v cholesterolu a systolickém krevním tlaku se sdružovala s pozdější menopauzou.

O 1 % vyšší 10leté riziko pro ICHS ve věku 35 let je sdruženo s poklesem menopauzálního věku o 1,8 roku (95% interval spolehlivosti -2,72 až 0,92).

Hlavní síla této současné studie je v užití prospektivně sbíraných longitudinálních dat o rizikových faktorech a modelování, které umožnilo stanovení rizikových faktorů ve specifickém věku, což umožnilo analýzu bez zkreslení věkem.

Vzhledem k frekvenci vyšetření byli autoři také schopni určit věk, kdy přestala menstruace relativně přesně a rozlišit mezi přirozenou a chirurgickou menopauzou, ta byla pak vyloučena z analýzy. Co zůstává méně jasné je, zda skončení menstruace v mladším věku je nezbytně „menopauza“. Pravděpodobně některé z mladších žen mají sekundární amenoreu, některé mohou mít hypotalamickou hypoestrogenémii, stav, který bývá sdružený s angiograficky prokázanou koronární nemocí u žen, které měly koronarografii pro suspektní ischemii myokardu (16).

Autoři shrnuli ve výsledcích svého modelování podle změřených hodnot, že vztah mezi cholesterolem a věkem menopauzy je lineární. Zda sérový cholesterol ovlivňuje adverzně ovariální funkci cestou ischemického poškození, by prokázal exponenciální model analogický vztahu cholesterolu a KVCH (kardiovaskulárních chorob) mnohem lépe. Podobné je to i s dalšími rizikovými faktory. Ačkoli použité Framinghamské riziko s „normálním“ HDL cholesterolem není ideální, patrně nebude mít větší vliv, protože Framinghamské riziko stanovené pro 35letou ženu je relativně necitlivé k hodnotám HDL cholesterolu při vstupu do studie.

V USA, jako i u nás, stoupá prevalence kardiovaskulárního rizika s věkem. V této Framinghamské kohortě poklesl cholesterol u 15 % žen, váha u 14 % žen a systolický tlak u 24 % žen navzdory stoupajícímu věku a absenci farmakoterapie. Takové spontánní a nevysvětlitelné „zlepšení rizikových faktorů“ zvyšuje zájem o skryté choroby, které mohou mít vztah k věku menopauzy. Dokonce, když tyto změny souvisely s dietou nebo úrovní fyzické aktivity, pořád mohou zkreslovat; také proto, že věk menopauzy může být důvodem pro změnu životního stylu. To také může vysvětlit záhadná zjištění, že pokles i vzestup váhy se vztahují k časnějšímu věku menopauzy.

Prevalence rizikových faktorů se liší mezi různými zeměmi. Jestliže mají rizikové faktory podstatný vliv na věk menopauzy, dal by se očekávat tentýž vliv na KVCH morbiditu a mortalitu v různých zemích. Transkulturální srovnání menopauzálního věku ukazuje, že průměrný věk menopauzy

nevykazuje vyšší variabilitu. Průměrný věk menopauzy zjištěný u 19 000 žen z 11 zemí (Evropa, Ameriky, Asie, Austrálie a Afrika) je 49 až 52 let (průměr 50 let) (17). Studie sedmi zemí Jihovýchodní Asie ukázala průměrný věk menopauzy 51 let (18).

Následné trendy mohou poskytnout informace o vztahu kardiovaskulárních rizikových faktorů a věku menopauzy.

McKinley (19) analyzoval výsledky 13 studií provedených v Evropě a USA mezi roky 1960 a 1980 a nezjistil signifikantní rozdíly v průměrném věku menopauzy ani mezi zeměmi ani mezi časovými periodami. Historické přehledy dokonce uvádějí, že věk menopauzy se nemění od antiky (20).

I když ekologická srovnání jako tato studie mají své významné limitace a nevyklučují kauzální vztah mezi kardiovaskulárními rizikovými faktory a věkem menopauzy u individuální ženy, nedostatek heterogenity menopauzálního věku mezi rozdílnými prostředími s rozdílným kardiovaskulárním rizikem ukazuje, že vliv kardiovaskulárních rizikových faktorů na věk menopauzy je více než mírný.

STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop) (21) rozlišuje tři reprodukční období u ženy (časné, vrcholné a pozdní) a dvě stádia menopauzálního přechodu (časné a pozdní).

Pozdní reprodukční období, které je charakterizováno poklesem fertility a progresivními hormonálními změnami, spadá do čtvrté dekády života okolo 35 let (typicky 10–15 let před poslední menstruací). Vasomotorické změny a další projevy menopauzy mohou začít v tomto pozdním reprodukčním období a ukazují, že změny v ose hypotalamus-hypofýza-ovaria mají fyziologický vliv na reprodukční systém.

Trendy rizikových faktorů kalkulované v práci Kok a spol. (15) jsou založeny na 4,9 měřeních (od 2 do 10) před menopauzou, odpovídají v průměru 10 let sledování před poslední menstruací (od 4 do 20 let). Tyto trendy rizikových faktorů byly tedy měřeny v pozdním reprodukčním období (tj. v době, kdy endokrinologické změny reprodukčního systému již začínají).

Není jasné, zda endokrinologické změny a změny rizikových faktorů se objevují prostě současně, nebo zda změny rizikových faktorů ovlivňují progresivně endokrinologické změny a tak mění věk menopauzy podle autorčiny hypotézy, nebo zda endokrinologické změny působí obojí: jak změny rizikových faktorů, tak menopauzální věk.

Hypotéza Helen Kok (15) je zajímavá, ale současný design její studie nemůže dát definitivní odpověď. Longitudinální studie jako je SWAN (the Study of Women's Health Across the Nation) (22), která sbírá demografická a klinická data, data o kardiovaskulárních rizikových faktorech, zdravém chování a psychosociálních faktorech stejně jako markery ovariální funkce, více přispěje k pochopení vztahu mezi kardiovaskulárním rizikem a menopauzou.

2 Hormonální substituční léčba a koronární kalcifikace

Studie WHI-CACS (23) byla designována, aby pomohla objasnit potenciální benefit podávání estrogenu u mladších žen, který se ukázal v estrogenové větvi WHI studie.

Výsledky jsou jasné a překvapující: ženy randomizované k užívání estrogenu měly signifikantně méně kalcifikací koronárních tepen než ženy určené k užívání placeba.

Studie WHI-CACS zahrnovala 1 064 žen, které v průměru byly 55 let staré, měly chirurgicky navozenou před 11 lety a byly léčeny po dobu 7,4 roku. Statistická analýza včetně multifaktoriální

analýzy ukázala, že podávání estrogenu snižuje koronární kalcifikaci o 42 % ($P = 0,03$) a pokles byl mnohem dramatičtější u žen s dobrou adherencí k léčbě (61 %, $P = 0,04$).

Tyto výsledky ukazují, že podávání estrogenu u mladších žen má kardioprotektivní efekt a jsou shodné se závěry základního a experimentálního výzkum a četných observačních studií a také se závěry estrogenové větve studie WHI. Tento efekt se objeví, je-li ERT zahájena ve věku mezi 50–59 let a dříve než 10 let po menopauze.

Navíc, v nedávné subanalýze WHI se ukázalo, že ženy, kde HRT bylo zahájeno v mladším věku měly signifikantně nižší celkovou mortalitu a neměly signifikantní výskyt vedlejších nežádoucích účinků.

Studie WHI-CACS podporuje hypotézu „faktoru časování“ HRT („timing hypothesis“). HRT působí v prevenci aterosklerózy pouze tehdy, když je zahájena dříve, než se ateroskleróza rozvine. HRT nemá výhody, je-li podávána starším ženám, protože biologické charakteristiky cévní stěny a vaskulární odpověď na HRT jsou ve starších aterosklerotických tepnách změněné. Hypotéza podporuje vědecký rámec, který umožňuje pochopit klinická data posledních dvou dekád, včetně observačních studií, studie WHI a nyní WHI-CACS.

Vaskulární účinky estrogenů jsou komplexní. Po několik dekád se soudilo, že kardiovaskulární efekt estrogenů je zprostředkovan pouze příznivým vlivem na cholesterolový profil. Od roku 1990 je známo, že podobné estrogenové receptory jako jsou v reprodukčních orgánech také působí v krevních cévách. Tam jsou zapotřebí pro normální cévní funkci a estrogenem zprostředkovanou ochranu proti poranění cévní stěny a ateroskleróze (7).

Kalcifikace koronárních tepen se vyšetřuje počítačovou tomografií (CT) s elektronovým paprskem (EB), stanovuje se kalciové skóre s velmi dobrou kardiovaskulární prognostickou hodnotou, je to neinvazivní vyšetření. Normální skóre je 0. Vyšetření je jednoduché, bezpečné a bezbolestné. Trvá pouze několik minut. Během vyšetření leží pacient na zádech, na končetiny má připojeny EKG svody, které zajistí synchronizaci se srdeční akcí. Během vyšetření je pacient požádán o zadržení dechu - k minimalizaci artefaktů, které by vznikly během dechových exkurzí. Nepodává se žádná kontrastní látka.

Technický pokrok je velmi rychlý a vyvíjí se citlivější přístroje.

Barret-Connor a kol. prokázali, že ženy, které užívaly HRT, měly nižší kalciové skóre. Další studie ukázala, že ženy, které měly v graviditě hypertenzi, mají zvýšené riziko koronárních kalcifikací v pozdějším životě. U žen se syndromem polycystických ovarií je vysoká incidence metabolického syndromu a také zvýšené riziko koronárních kalcifikací (RR 2,31, $p = 0,049$).

Studie WHI-CACS ukázala, že ženy, které před krátkou dobou prošly menopauzou a uvažují o HRT pro úlevu menopauzálních problémů, se nemusí bát.

A naopak. Výsledky negativní výsledky studie WHI ve vztahu ke KVCH nejsou překvapivé, protože studie probíhala u starších žen, které byly dlouho po menopauze. Těmto ženám bývá velmi zřídka v klinické praxi doporučována HRT. Bohužel, výsledky studie WHI byly generalizovány nepřilíš fair způsobem. Způsobily, že HRT je považována za neutrální nebo škodlivou ve vztahu ke KVCH u všech, i mladších žen, které zvažují HRT pro menopauzální symptomy.

WHI-CACS podporuje hypotézu, že estrogen může redukovat riziko KVCH u žen od 50 do 59 let.

Důležité ale je si uvědomit, že HRT není strategií pro prevenci KVCH. Pro prevenci jsou tu prokázané strategie, které nejsou u žen využívány v takové míře jako u mužů.

Literatura:

1. Wenger, N.K., Paolet, R., et al.: International Position Paper on Women's Health and Menopause. NIH Publication No 02-3284, July 2002
2. National American Menopause Society. Menopause Practice: A Clinical Guide. Available at <http://www.menopause.org/edumaterials/cliniciansguide/cliniciansguide.htm> Accessed December 17, 2005
3. Report of a WHO Scientific Group. Research on Menopause in the 1990s. Geneva: WHO Technical Report Series 866, 1996
4. Snieder, H., MacGregor, A.J., Spector, T.D.: Genes control the cessation of a woman's reproductive life: a twin study of hysterectomy, and age at menopause. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83:1875, 1998.
5. Weel, A., Uitterlinden, A.G., et al.: Estrogen receptor polymorphism predicts the onset of natural and surgical menopause. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84:3146, 1998
6. van Asselt, K.M., Kok, H.S., et al.: Factor V Leiden mutation accelerates the onset of natural menopause. *Menopause* 10:477, 2003
7. Houmard, B.S., Seifer, D.B.: Predicting the onset of menopause. In: Seifer, D.B., Kennard, E.A. (eds.): *Contemporary Endocrinology: Menopause: Endocrinology and Management*. Humana Press Inc., Totowa, NJ 1999
8. Carr, M.C.: The emergence of the metabolic syndrome with menopause *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88:2404, 2003
9. Barret-Connor, E.: Sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior? *Circulation* 95:252, 1997
10. Tunstall-Pedoe, H.: Myth and paradox of coronary risk and the menopause. *Lancet* 95:252, 1998
11. Hu, F.B., Grodstein, F., et al.: Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. *Arch. Intern. Med.* 1999;159:1061-6
12. Grady, D., Herrington, D., et al.: Cardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II) *JAMA* 288:49, 2002
13. Rossouw, J.E., Anderson, G.L., et al.: Risks and benefits of results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321, 2002
14. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 291:1701, 2004
15. Kok, H.S., van Asselt, K.M., et al.: Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *J. Am. Coll. Cardiol.* 47:1976, 2006
16. Bairey Merz, C.N., Johnson, B.D., et al.: Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 41:413, 2003

17. Morabia, A., Costanza, M.C.: World Health Organisation Collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives. International variability in ages at menarche, first livebirth and menopause. *Am. J. Epidemiol.* 148:1195, 1998
18. Boulet, M.J., Oddens, B.J., et al.: Climacteric nad menopause in seven South-east Asian countries. *Maturitas* 19:157,1994
19. McKinlay, S.M., Bifano, N.L., McKinley, J.B.: Smoking nad age at menopause in women. *Ann. Intern. Med.*103:350,1985
20. Amundsen, D.W., Diers, C.J.: The age of menopause in classical Greece nad Rome. *Hum. Biol.* 42:79,1970
21. Soules, M.R., Sherman, S., et al.: Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric* 4: 267, 2001
22. Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Available at <http://www.edc.gsph.pitt.edu/swan/public/history.html> Accessed December 17, 2005, 2
23. Manson, J.E., Allison, M.A., et al.: Estrogen therapy and coronary artery calcification. *N. Engl. J. Med.* 297:2591, 2007

*J. Málková
Šrobárova 50
100 34 Praha 10*