

**Gabriel Fried**, professor, överläkare, institutionen för kvinnors och barns hälsa/kvinnokliniken, Karolinska institutet/sjukhuset, Stockholm ([gabriel.fried@fyfa.ki.se](mailto:gabriel.fried@fyfa.ki.se))

## Gynnsamma effekter av östrogen på kardiovaskulär hälsa

■ Ischemisk hjärt-kärlsjukdom är en ledande dödsorsak för kvinnor i västvärlden, och dödligheten ökar efter menopausen. Före menopaus är ischemisk hjärtsjukdom mindre vanlig, och endogena ovariehormoner anses bidra till att skydda mot dess uppkomst. Bilateral ooforektomi före menopausen ökar risken för kardiovaskulär sjuklighet, vilket stödjer tanken på att endogena östrogener, bl a 17- $\beta$ -östradiol (E2), har en kardioprotektiv roll före menopaus. Frågan om östrogentillskott efter menopausen (hormone replacement therapy = HRT) skyddar mot kardiovaskulära sjukdomar hos kvinnor har ställts i ett stort antal studier. Det finns nu ett 40-tal observationsstudier som har visat att HRT minskar kardiovaskulär morbiditet och mortalitet hos postmenopausala kvinnor. Dessa observationsstudier har kritiserats genom att resultaten kan påverkas av selektionsbias, dvs resultaten kan bli missvisande om populationen som använder HRT som helhet är friskare än de som inte använder HRT. En vedertagen uppfattning är att endast randomiserade, kontrollerade, dubbelblinda studier kan ge korrekta svar i dessa sammanhang.

**Nu har den första studien** av denna typ publicerats [1]. Hodis har tillsammans med nio medförfattare rapporterat resultaten från en studie kallad Estrogen in Prevention of Atherosclerosis Trial (EPAT). I denna studie har man testat effekten av östrogentillskott på förekomst och progression av subklinisk ateroskleros hos friska postmenopausala kvinnor utan tidigare känd kardiovaskulär sjukdom. Frågan om huruvida östrogen har effekt vid kardiovaskulär ohälsa hos kvinnor har tidigare ställts i två större randomiserade kontrollerade studier, kallade HERS (Heart and Estrogen/Progestogen Replacement Study) respektive ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis), men i bägge dessa studierades endast kvinnor med tidigare känd kardiovaskulär sjukdom (se kommentar i Läkartidningen 1999 [2]).

Den nya studien gjordes randomiserat dubbelblint och placebokontrollerat under två års tid på 222 postmenopausala kvinnor,  $\geq 45$  år gamla, vilka screenades fram ur 1 661 potentiella deltagare. Deltagarna hade ingen känd kardiovaskulär sjukdom, och deras s-LDL (serum low density lipoprotein) var inte alltför lågt;  $\geq 3,37$  mmol/l. Hälften randomiserades till behandling med 17- $\beta$ -östradiol, 1 mg/dag, hälften till placebo. Alla fick dietråd. Om s-LDL översteg 4,15 mmol/l fick de också lipidsänkande medicinering med HMG-COA reduktasinhibitor, t ex Simvastatin. Som indikator på progression

av subklinisk ateroskleros mättes intima media-tjockleken i höger arteria carotis communis med ultraljud före studiens start, och därefter var sjätte månad. Tjockleksförändringen uttrycktes i förändring i mm/år.

Av de 222 inkluderade kvinnorna fullföljde 199 (97 i E2-gruppen och 102 i placebogruppen). Huvudfyndet var att progression av subklinisk ateroskleros var långsammare hos dem som fick östrogen än hos dem som fick placebo ( $-0,0017$  mm/år vs  $0,0036$  mm/år), dvs hos E2-gruppen gick den subkliniska aterosklerosen i regress med  $0,0017$  mm/år. Skillnaden i intima media-tjocklek mellan E2-gruppen och placebogruppen var således  $0,0053$  mm/år ( $P=0,046$ ). Eftersom många deltagare insattes på lipidsänkande medicinering (57 respektive 66 procent av deltagarna i E2- respektive placebogruppen), gjordes en subgruppsanalys med avseende på detta. Denna visade att kvinnor som inte fått lipidsänkande medel uppvisade en större skillnad i intima media-progression efter E2-behandling ( $-0,0013$  mm/år vs  $0,00134$  mm/år, en skillnad på  $0,0147$  ( $P=0,002$ )). Däremot såg man ingen skillnad i progression hos kvinnor som fått lipidsänkande medel ( $-0,0016$  mm/år vs  $-0,0019$  mm/år, en skillnad på  $0,0003$  mm/år ( $P > 0,2$ )).

**Resultaten i denna studie** antyder att E2-behandling efter menopausen kan dämpa utvecklingen av ateroskleros, och i förlängningen alltså skydda mot kardiovaskulär sjukdom. Denna slutsats överensstämmer med slutsatserna i de mer än 40 publicerade observationsstudierna. Som ovan nämnts sågs ingen tydlig långtidseffekt av östrogen i de två tidigare randomiserade kontrollerade studierna av östrogeneffekter hos kvinnor med känd kardiovaskulär sjukdom, dvs HERS (2 763 kvinnor) och ERA (309 kvinnor). Författarna av den nya studien kan tänka sig flera orsaker till att deras resultat skiljer sig från de tidigare två randomiserade studierna:

1. EPAT-studien gjordes på friska postmenopausala kvinnor medan HERS och ERA gjordes på kvinnor med känd kardiovaskulär sjukdom.

2. I EPAT-studien användes 17- $\beta$ -östradiol utan progesteron, medan i HERS och ERA-studierna användes konjugerade ekvina östrogener tillsammans med medroxiogesteron (preparat av typen Premelle).

3. EPAT-populationen var yngre än den i HERS och ERA. Tiden från menopausen till randomisering var uppskattningsvis 10 år kortare.

Studien indikerar att den kardioprotektiva effekten av östrogen är störst som primärprevention mot ateroskleros i ett tidigt stadium, och mindre effektiv (alternativt inte alls effektiv) som sekundärprevention eller som behandling av etablerad ateroskleros. En annan tänkbar slutsats är att 17- $\beta$ -östradiol kanske är mer effektivt än preparat av typen Premarina. Det är i sammanhanget värt att nämna att den i studien använda östrogenbehandlingen, östrogen utan gestagentillägg, i Sverige och Norden bara rekommenderas för hysterektomerade kvinnor.

Frågan om gestagentillägg skulle motverka gynnsamma kardiovaskulära effekter av östrogen har ställts efter HERS-studiens resultat. Nya resultat från försök på apor gjorda av Clarkson och medarbetare talar för att så inte är fallet [3]. Studien gjordes på *Cynomolgus*-makaker som erhållit en aterosogen diet efter ooforektomi och sedan behandlats med Premarina med eller utan medroxiprogesteronacetat. En tredje grupp behandlades med tibolon. Hämningen av aterosklerosutveckling hos aporna var lika i alla tre grupperna jämfört med obehandlade kontroller.

**Resultaten ställer också frågan** om vilken betydelse de endogena östrogenerna från ovariet har för kardiovaskulär hälsa hos kvinnor före menopaus. En studie av effekten av endogena östrogen hos premenopausala kvinnor med hjärtsjukdom har helt nyligen publicerats [4]. Denna prospektiva observationsstudie gjordes i Japan på tio kvinnor med så kallad variantangina, en typ av angina pectoris. Hos dessa kvinnor korrelerades förekomst av spontana ischemieepisoder med flödesmedierad dilatation av brachialisartär och samtidig mätning av serumnivåer av E2 och progesteron under menstruationscykeln. Det visade sig att frekvensen av ischemiska episoder var högst i slutet av lutealfas fram till början av menstruation, och lägst i follikelfas. Serumnivåer av E2 och flödesmedierad vasodilatation i brachialisartär var lägst i slutet av lutealfas fram till menstruation, och högst i follikelfas. Ischemieepisoderna var alltså flest när östrogennivåerna var som lägst.

Slutsatsen av arbetet var att variation av ovariehormonnivåer under menscykeln kan påverka endotel- och kärlfunktion hos premenopausala kvinnor. Studien kommenterades av Pamela Charney i samma tidskrift [5] och bedömdes vara av stort intresse genom att ökande kunskap om interaktioner mellan faktorer som reglerar menstruationscykeln och faktorer som påverkar uppkomst av hjärtsjukdom kanske kommer att kunna påverka klinisk praxis inom en inte alltför avlägsen framtid.

Mekanismen bakom östrogens effekt på kärl är mångfacetterad. På cellulär nivå påverkar östrogen kärlets endotel och glatta muskulatur. I endotelet bildas både vasodilatorer och vasokonstriktorer. Tillsammans med andra cirkulerande ämnen och signalsubstanser från kärlträdets innervation påverkas på så sätt kärlets glatta muskulatur, och därigenom bestäms kärltonus. Kärlets funktion påverkas förstås också av det som cirkulerar i dem, och här spelar östrogens effekter på lipidmetabolism och koagulationssystemen en central roll.

De direkta effekter av östrogen som ses på blodkärl in vitro – relaxation inom 5–20 minuter – hänför sig huvudsakligen till effekter på jonkanaler och på kväveoxidsystemet. Östrogen kan hämma  $Ca^{2+}$ -kanaler av L-typ, och eftersom  $Ca^{2+}$  behövs för glatt muskelkontraktion leder detta till hämning av kontraktion i kärl. Vidare kan östrogen snabbt frisätta kväveoxid (NO) från endotel, och eftersom NO är en betydelsefull vasodilator leder detta till relaxation.

Östrogen har också långtidseffekter, även kallade genomiska effekter (eftersom en förutsättning för dessa är en aktivering av genomet). Dessa effekter medieras via östrogenreceptorerna ER- $\alpha$  och ER- $\beta$ , och erhålls på flera sätt:

1. Effekter på gener som reglerar kärltonus.
2. Effekt på endotelcellstillväxt (som stimuleras) och effekt på kärlmuskeltillväxt (som hämmas).
3. Effekt på lipidmetabolism och koagulationsfaktorer.

Det är inte klarlagt om, och i så fall på vilket sätt, distributionen av ER- $\alpha$  och ER- $\beta$  i kärlsystemet har någon betydelse för kardiovaskulära östrogeneffekter. Nyare studier talar för att ER- $\beta$  är vanligare i de flesta artärer, utom i uterusartärer där ER- $\alpha$  är vanligare [6]. Studier av E2-effekter vid kärlskador har nu också gjorts på möss utan östrogenreceptorer. Dessa har klart visat att E2 har effekt. Hos vanliga möss som utsattes för kärlskada skyddade östrogenbehandling, medan effekten uteblev hos möss som saknade både ER- $\alpha$  och ER- $\beta$ . Fortsatta studier av regional östrogenreceptordistribution i kärlsystemet kommer säkert att få klinisk betydelse framöver.

**Åsikterna om nyttan av östrogenbehandling** är många, och nya rapporter om fördelar och nackdelar kommer hela tiden. De ovan refererade studierna om östrogenets effekter på kardiovaskulär sjukdom är alldeles säkert inte de sista i ämnet, men de ger enligt min mening stöd åt uppfattningen att östrogen har gynnsamma effekter för kardiovaskulär hälsa. Uppenbart är att det finns ett stort behov av fortsatta studier för att vidare kartlägga östrogena och gestagena effekter på hjärt-kärlsystemet.

## Referenser

1. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:939-53.
2. Schenck-Gustafsson K, Rehnquist N. Nya studier av östrogens kardiella skyddseffekt hos kvinnor. *Läkartidningen* 1999;96:4-6.
3. Clarkson TB, Anthony MS, Wagner JD. A comparison of tibolone and conjugated equine estrogens effects on coronary artery atherosclerosis and bone density of postmenopausal monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5396-404.
4. Kawano H, Motoyama T, Ohgushi M, Kugiyama K, Ogawa H, Yasue H. Menstrual cyclic variation of myocardial ischemia in premenopausal women with variant angina. *Ann Intern Med* 2001;135:977-81.
5. Charney P. Coronary artery disease in young women: the menstrual cycle and other risk factors. *Ann Intern Med* 2001;135:1002-4.
6. Andersson C, Lydrup ML, Ferno M, Idvall I, Gustafsson J, Nilsson BO. Immunocytochemical demonstration of oestrogen receptor beta in blood vessels of the female rat. *J Endocrinol* 2001;169:241-7.