

Dr. Kiss József és Prof. Dr. Korányi László

A posztmenopauza egészségügyi kihívásai

(Az ösztrogénhiány és belgyógyászati következményei)

Összefoglalás: Jelenlegi ismereteink szerint menopauzát követően kialakuló ösztrogénhiány rovására írható két népességügyi problémát jelentő betegcsoport, a hölgyek esetében korábban induló osteoporosis és a posztmenopauzában rohamosan szaporodó kardiovaszkuláris történések. Az ösztrogénhiány kórtani szerepe mindkét betegség esetében, mindkét nemben igazolt, a nemek között mégis meglévő jelentős különbség oka valószínűleg a lokális ösztrogén termelés rendelkezésére álló prekursorok mennyiségében keresendő. Az ösztrogén igen sokrétű kedvező hatása ellenére a hormon pótlás jelenleg még egyetlen elfogadott belgyógyászati indikációja az osteoporosis. A kialakult csontvesztés leállítható, de gyógyulás kevésbé várható. Ezért az osteoporosis elleni harc stratégiájának a genetikai jegyek, géneltérések alapján történő szűrés, és a veszélyeztetettek részére a környezeti tényezők változtatásán alapuló megelőzés ígérkezik.

A csonttörésekhez vezető osteoporosis a posztmenopauzában, majd az idős korban előforduló morbiditás és mortalitás legfőbb oka, de nem sokkal előzi meg az ösztrogénhiánnyal összefüggő, azaz közös kóroktani női kardiovaszkuláris események miatti veszteségeket.

Az elmúlt évek kutatásai jelentősen megváltoztatták elképzelésünket az ösztrogén szerepéről és lehetőségeinket a hormon hiányában kialakuló betegségek, tünetek gyógyításakor. Ma már tudjuk, hogy az ösztrogén legalább két, szövetspecifikusan expresszált receptoron (ERa és ERb) hat, lokálisan is termelődik, tehát parakrin, sőt „intracrin”, azaz a képződés helyén, intracellulárisan kialakuló hatása van. Az ER-k szerkezetének megismerése terápiás lehetőségeinket is szélesítette, megjelentek a SERM (selective estrogen receptor modulator) molekulák (Tamoxifen, Raloxifen), melyek talán megnyitot-

ták a lehetőséget az ösztrogénkezelés mellékhatásainak kivédésére.

A lokálisan termelődő hormon mennyisége a keringő C₁₉ prekursorok pl. tesztoszteron, dehydroepiandrosteron (DEA) és DEA szulfát (DEAS) szintjétől függ. Az a tény, hogy az ösztrogén hatás hiányában kialakuló osteoporosis férfiakban csak később jelentkezik, éppen a fentiekkel függ össze. A férfiakban még az idősebb korban is egy nagyságrenddel magasabb az átalakítható tesztoszteron vérszint, mint a nőkben az ösztrogén, vagy a mellékvesékből származó androgének szintje összesen.

A változó kor előtti kardioprotektív magas ösztrogén szint a posztmenopauzában már olyan alacsony, hogy a hormon endothel -, NO-produkciót fokozó -, antioxidáns -, és lipid csökkentő hatása már elégtelen és az osteoporosis mellett felgyorsul az atherosclerosis, és az Alzheimer kór progressziója is. Hiszen éppen ezek a kutatások mutattak rá, hogy az ERa és ERb receptorok nemcsak az urogenitális szervekben és a csontokban vannak jelen, hanem az endothel sejtekben és a központi idegrendszerben is. A génmanipulált (knock-out és klonozott) állatok vizsgálata során azt is megtanultuk, hogy míg az érfalban az endothel függő vazodilatáció, az érfal metabolizmusa (koleszterin akkumuláció és LDL oxidáció), az NO-produkció, az érfalvédelem és az érsejt proliferáció gátlás ER függő folyamat, addig a központi idegrendszerben a hőhűlámokért felelős thermoregulációs zavar, a koordináció, az egyensúly, az izommozgások, a látás és a szezonális ritmus mellett a memória és a tanulás az ER függő történések. Ez magyarázza, hogy az Alzheimer-kór rizikója alacsonyabb, és megjelenése későbbi a hormont szedő nők körében^{1,2}.

A fejlett világ halálozási statisztikáinak élén a kardiovaszkuláris betegségek különböző formái (az ISZB, az AMI és a stroke) állnak. A Framingham tanulmány tárta fel, hogy az AMI incidenciája a korral nő, és hogy a két nem közötti, a nők számá-

ra kezdetben kedvező aránya a korral csökken, és az élet nyolcadik évtizedének elérésekor gyakorlatilag megszűnik³. Az ISZB több nőt öl meg évente, mint a különböző rákbetegségek együttesen¹⁰.

Az amerikai szakirodalom régóta kardiovaszkuláris rizikónak számítja a menopauzát, hiszen a nők akut szívizom infarktusz (AMI) incidenciája a posztmenopauzában növekszik ugrásszerűen. Az iszkémiás szívbetegség (ISZB) relatív rizikója 60 éves nőknél 2,5-szöröse, 70 éveseknél 10-szerese a menopauza előtti-nek⁴.

Nők esetében az ISZB klinikuma is eltér valamelyest a férfiakétól, az angina gyakoribb, mint az AMI vagy a hirtelen halál, férfiaknál ez a három egyforma gyakorisággal fordul elő⁵. Akut szívinfarktuszban nőknél gyakoribb a kardiogén shock és a szívelégtelenség, de PTCA (perkután-transzluminális-koronária-angioplasztika) során is több a szövődmény. Az ACBG-t (aorto-koronáriás bypass graft-ot) követően kevesebb a jól vezető graftok száma, és a panaszok ritkábban enyhülnek a műtétet követően, nem úgy, mint a férfiak esetében⁵. Az infarktus utáni 4 évben a nők 36%-a hal meg, míg a férfiak 21%-a, és a reinfarktus mortalitása is 20%, férfiaknál ez csak 15%^{5,6,7}.

A havivérzés elmaradását jellemző anyagcsere változások kísérik, fél év múlva már a koleszterin szint mintegy 6%-kal, az LDL szint 11%-kal, a triglicerid szint 9%-kal nő, a HDL és ezen belül a HDL₂ szint csökken⁸. A gyorsan bekövetkező vagy művi menopauza esetén ezek a változások már 6 hét után észlelhetők. Romlik a glukóz-tolerancia is. Emellett kedvezőtlen a trombocita aggregáció fokozódása. Ezek a klinikai megfigyelések fordították a hormonális státusz jelentőségére a figyelmet.

A pozitív állatkísérleteket követően számos epidemiológiai vizsgálat igazolta az ösztrogének kardioprotektív hatását⁹. Ezek a megfigyelésen alapuló adatok azt sugallták, hogy a hormonpótlás a kardiovaszkuláris rizikót kb. 35%-kal csökken-

Dr. Kiss József és Prof. Dr. Korányi László
Regionális Osteoporosis Központ,
Szívközpont Alapítvány DRC
8230 Balatonfüred, Gyógy tér 2.

tik. A legmeggyőzőbbek Sullivan, azóta már „klasszikussá vált” koronarográfiás adatai voltak, melyek szerint az ösztrogén nemcsak az ISZB prevenciójában hasznos, hanem a szignifikáns koronária stenosisban is jelentősen javítja a hosszútávú – 10 éves – túlélést (60 vs. 97%)⁹.

A per os ösztrogén kezelés lipid szintekre gyakorolt hatásai voltak a legszembetűnőbbek, (a májban történő first-pass miatt kedvezőbbek, mint a transzdermális adás után). Csökkent az összcholesterolin, az LDL koleszterin szintje, és nőtt a HDL. Az ösztrogén hatásmechanizmusa, hogy normalizálja májsejtekben, a posztmenopausában egyébként down-regulált LDL receptorokat és gátolja az LDL oxidációját, így nemcsak az LDL felvétel csökken, de a rendkívül atherogén oxidált LDL mennyisége is. A már említett és forgalomban lévő két SERM vegyület hatása hasonló. Előnyük, hogy nem emelik a vér triglicerid szintjét, viszont nincsenek hatással a HDL vérszintre, ugyanakkor antioxidáns hatásuk tíztízszer erősebb, mint az ösztrogéné¹⁰, mindemellett csökkentik az érfal koleszterin felvételét és ez a hatás független a vér koleszterin szint változásától¹⁰.

Az ösztrogénhez adott progesztrogén 16-17%-kal csökkenti a lipoprotein (a) szintjét. Az önállóan is ISZB rizikófaktor lipoprotein (a) a plazminogént képes leszorítani receptoráról, így, ha vérszintje csökken, több plazminogén kapcsolódhat receptorához, a thrombolízis fokozódhat. Ilyen irányban hat az ösztrogének fibrinogén szint csökkentő hatása is. A SERM molekulák ilyen hatása lényegesen erősebb, a fibrinogén szintet 10-20%-kal csökkentik, és nincsenek hatással a többi hemostatikus faktorra (PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1, prothrombin fragmentek, fibrinopeptid) és posztmenopauzában lévő nőkben csökkentik az ugyancsak önálló ISZB rizikófaktor apolipoprotein B és homocystein szintjét is¹⁰.

Az ösztrogén érhatása rendkívül sok támadásponton valósul meg. Gátolja az erekben az intima proliferációt, csökkenti a keringő adhéziós molekulák szintjét (CAD, cE-selectin, cICAM és cVCAM-1), mert csökkenti génjük citokin (interleukin-1) indukálta expresszióját az érfalban. Menopauzában jelentősen megváltozik a legnagyobb endokrin

szerv, a kb. 720 m² területű endotelium működése. A vazodilatátor és trombocita aggregációt gátló prosztaglandin a PGI₂ szint termelése a negyedére csökken, és ugyancsak csökken az indukálható NO mennyisége is. Az ösztrogén adás a PGI₂ szintjét már három hónap alatt 9-27%-kal növeli, az NO indukáló hatás hamarabb, már akutan is detektálható. A koronária betegeknek a tredmill terhelés előtt adott 1 mg ösztradiol a terhelhetőség idejét növeli és az 1 mm-es ST szakasz depresszió kialakulásához szükséges terhelési idő növekedését eredményezi. Az ösztradiol a leghatásosabb érszűkítő peptid, az endotelin hatását is csökkenti.

A kezdeti optimizmust megzavarta, hogy a progeszteron nélkül adott tartós (több mint 5 év) ösztrogén kezelés fokozta az endometrium rák rizikóját, melyet talán az együtt adott progeszteron készítmény sem véd ki teljesen. Öt vagy több év ösztrogénkezelés után az emlőrák rizikója is 30-35%-kal emelkedett, jöllehet a kezelt csoportjában, a szigorúbb ellenőrzés miatt az emlőrák mortalitás kisebb volt (lásd bővebben¹⁰).

Tovább növelte a kétségeket az eddig befejezett egyetlen randomizált, prospektív klinikai tanulmány, a HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) ISZB szempontjából negatív eredménye¹¹. Igaz ugyan, hogy az összes résztvevő hölgy a megtartott méh miatt progeszteront is kapott, ami az ösztrogén kedvező hatását antagónizálhatta, mert a progesztrogén rontja a rontja.

Az onkológiai rizikónövekedés és a jelenleg bizonytalanul tartható kardiovaszkuláris eredményesség és az időnként kellemetlen mellékhatások (mellduzzanat, méhvérzés) miatt kialakuló rossz beteg együttműködés ellenére a hormonpótlásra szükségünk van. Talán a szövet-specifikusan ösztrogén agonista és antagonisták SERM molekulák hozzák a megoldást. Ezek a molekulák elsősorban az uterusra gyakorolt hatásukban különböznek, míg a Tamoxifen fokozza az endometrium proliferációt és így a rák rizikóját, a Raloxifennek ilyen hatása nincs, ezért a kiegészítő progeszteron adás szükségtelen.

A SERM-ek már említett kedvező hatásait humán vizsgálatok is igazolták. A Tamoxifennel végzett emlőrák vizsgálatokban a gyógyszer szedők

között kevesebb volt a fatális AMI és kevesebb hospitalizáció történ kardiovaszkuláris okok miatt¹⁰. A Raloxifen előnye az ösztrogénkezeléssel szemben az is, hogy nem okozott emlőfeszülést és fájdalmat, így az compliance is sokkal jobb volt, és akkor még nem említettük, hogy az invazív emlőrák 76%-kal csökkent az osteoporosis miatt végzett három éves kezelés alatt¹⁰.

A HRT elkezdése kardiológiai okok miatt, megelőzés céljából jelenleg nem indokolható. Meg kell várni azoknak a nagy, randomizált vizsgálatoknak az eredményét, melyek több mint öt évig tartó ösztrogén és a progesztrogénnel opponált ösztrogén és a Raloxifen kezelés kardiovaszkuláris előnyét felméri (Women's Health Initiative:WHI., Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopausa: WISDOM, HERS., Raloxifen Use for The Heart: RUTH).

A korábbi vizsgálatoknak ellentmondó adatok értelmezése még várat magára, de tény, hogy az 1998 óta napvilágot látott eredmények után az USA-ban nem ajánlott a hormonpótló kezelés a koronária-betegség szűkebb prevenciójában, és ez a hazai vélemény is.

A jelenleg kialakult állásfoglalás alapján az ösztrogénkezelés belgyógyászati indikációja az osteoporosis, melyet meglévő uterus mellett progesztrogén együttes adásával kell végezni, szoros ellenőrzés, két évente végzett mammográfia mellett. A kezelés megkezdése előtt szóba jön az emlőrák hajlamosító BRC gén polimorfizmus vizsgálat elvégzése.

A posztmenopausa időszakának másik ösztrogénhiány okozta belgyógyászati betegsége a csonttritkulás. Az osteoporosis okozta törések jelentős trauma hiányában és bármelyik csonton jelentkezhetnek, számuk az életkorral növekszik. Az epidemiológiai vizsgálatok adatai szerint a 60 év feletti hölgyek ötven százalékára a hátralévő években legalább egy csonttörés vár¹². Miután a várható élettartam, kis kivétellel (és sajnos ezek közé tartozik hazánk is) világszerte növekszik, a csonttörésekkel összefüggő veszteségek már a közeli jövőben is óriásiak lesznek, hacsak nem sikerül megfelelő stratégiát kialakítani az osteoporosis kérdésben.

A családi halmozódás, a női nem, az észak-európai vérvonal jelentősé-

ge, a csonttörésekkel összefüggő gén polimorfizmusok feltárása szerint az osteoporosis genetikailag determinált betegség és a következtében kialakuló csontvesztés nagyjából irreverzibilis, és súlyossága a serdülőkorban gyűjtött csonttömeg függvénye.

Az osteoporosis megelőzését célzó stratégia alapja a betegség hajlamot hordozó géneltérések, genetikai markerek feltárása. A csonttritkulás manifesztációját a hajlam mellett a környezeti tényezők döntik el, tehát a veszélyeztetett egyének korai felismerése lehetővé teszi a betegség megelőzését, az igazi prevenciót.

A molekuláris medicina eszköztára, az emberi génkészlet feltérképezése, a humán genom program elérhető közelségbe hozta az osteoporosisos beteg klinikai jellemzőinek és tüneteinek összességét jelentő fenotípus és a háttérben álló örökletes jegyeken alapuló genotípus kapcsolatának feltárását. A csont és a csontmátrix összetevőinek, a csontképzés és lebontás folyamatának jobb megismerése számos kandidáns gén (a betegség szempontjából feltehetően kóroki gén) vizsgálatát tette már lehetővé.

Először a D-vitamin receptor gén (VDR) esetében találtak összefüggést a gén polimorfizmusa és a csonttömeg között¹³. A kezdeti megfigyelés, miszerint a csonttömeg 80%-áért a VDR gén a felelős, később alacsonyabb szintű kapcsolatként igazolódott. További összefüggéseket találtak a csonttömeg és az ösztrogén receptor gén, az interleukin-6 gén, a TGF β (transforming growth factor) gén, és a COLIA1 (kollagénA1) gén között¹⁴.

Ezek a megfigyelések nemcsak olyan genetikai markerek esetleges feltárását jelentik, melyek az osteoporosis szempontjából annyira fontos csonttömeg kialakulását befolyásolják, hanem a kezelés hatását megjósoló, a kezelést is irányító géneltérések. A csonttömeg változása a D-vitamin kezelés során pl. a VDR receptor polimorfizmussal összefügg, de a hormonpótlás és az ösztrogén receptor gén eltérés, vagy a bisphosphonat kezelés esetében is feltételezhetők ezek az összefüggések¹⁴.

Azt még nem tudjuk, hogy az osteoporosis néhány nagyhatású gén eltéréseinek, vagy sok, kisebb jelentőségű géneltérés összességének a kö-

vetkezménye. Az azonban megjósolható, hogy az időskori törésekkel kapcsolatban lévő géneltérések már a gyermekkorban is, az alacsony csont denzitással és a kis csontméretekkel lesznek társulva, hiszen az osteoporosis rizikóját döntően a csúcs-csonttömeg határozza meg. Erre utal, hogy a felnőttkori, alacsony csonttömeggel és törésekkel társuló VDR és COLIA1 géneltérések a pubertás előtti életkorban lévő lányoknál is a csonttömeggel állnak kapcsolatban¹⁴.

Az évezredvég osteoporosis kutatásának talán legfontosabb eredménye, hogy az idős korban oly sok fájdalmat és problémát okozó csonttritkulás gyökere, és így a betegség megelőzés kulcsa a gyermekkorban van.

A nemmel, rasszal, földrajzi hovatartozással összefüggő genetikai különbségek arra is felhívták a figyelmet, hogy univerzális megoldásra nem számíthatunk, hogy csaknem földrajzi egységenként, népcsoportonként, talán országonként, sőt a régiók szintjén is szükség lesz a genetikai vizsgálatok eredményeinek ellenőrzésére. Erre a feladatra tehát ezeken a szinteken kell felkészülni.

Az osteoporosisos betegek és hozzátartozó családtagjaik fenotípus adataiból olyan adatbázisokat és vérmintáiból olyan DNS mintatárakat (Génbank) kell létrehozni, melyek alkalmasak arra, hogy a nemzetközi kutatás eredményeit azonnal ellenőrizni lehessen. Az ország egészét, vagy csak egy-két nagyobb régióját lefedő Génbank létrehozása óriási erőfeszítést, jelentős anyagiakat, rengeteg időt, – de ami a legfontosabb – a betegekkel foglalkozó orvos kollégáktól, a mintagyűjtést segítő, áldozatos, segítő együttműködést igényel.

Hazánkban az Országos Osteoporosis Intézet és a MOOT támogatásával, a Balatonfüredi Szívközpont Alapítvány és a balatonfüredi Regionális Osteoporosis Központ szervezésében 1997-ben megkezdődött az Osteoporosis Génbank mintáinak a gyűjtése. A minták a fenti tényezők szűkössége miatt lassan, de gyűlnek, lehetőséget teremtve bármelyik hazai kutató csoportnak, hogy az osteoporosis hazai genetikai helyzetét egyszerűen felmérhessék, és az itteni lakosságra jellemző és az osteoporosis korai szűrésére alkalmas genetikai markereket feltárják.

Irodalomjegyzék:

1. Simpson E., Rubin G., Clyne C., et al.: *The role of local estrogen biosynthesis in males and females.* TRENDS in Endocrinology and Metabolism 2000; 11. 184-188.
2. Nilson S., Kuiper G., Gustafsson J.-A.: *Erff: a novel estrogen receptor offers the potential for new drug development.* TRENDS in Endocrinology and Metabolism 1998; 9. 387-395.
3. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T.: *Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study.* Ann Intern Med 1976; 85. 447-452.
4. Bush TL. *The epidemiology of cardiovascular disease in older persons.* Aging 1991; 3. 3-8.
5. Davis KB, Chaitman B, Ryan T, et al.: *Comparison of 15-year survival for men and women after initial medical or surgical treatment for coronary artery disease: A CASS registry study.* J Am Coll Cardiol 1995; 25. 1000-1009.
6. Ylikorkala O.: *Vascular effect of sex steroids: where we stand now?* in G. Berg and M. Hammar.: *The Modern Management of the Menopause* (pp 217-222); The Parthenon Publishing Group NY. 1994.
7. Grodstein F, Stampfer M.: *The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women.* Progress in Cardiovascular Diseases 1995; 38. 199-210.
8. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al.: *Effect of postmenopausal estrogen replacement on the concentration and metabolism of plasma lipoproteins.* N. Engl. J. Med 1991; 325. 1196-1204.
9. Sullivan JM.: *Coronary Arteriography in Estrogen-Treated Postmenopausal Women.* Progress in Cardiovascular Diseases 1995; 38. 211-222.
10. Barrett-Connor E, Cox DA, Andreson PW.: *The potential of SERM for reducing the risk of coronary heart disease.* TRENDS in Endocrinology and Metabolism 1999; 8. 320-325.
11. Huley S, Grandy D, Bush T, et al.: *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women.* J Am Med Assoc 1998; 280. 605-618.
12. Nguyen T., Sambrook P., Kelly P et al.: *Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density.* Br. Med. J. 1993; 307. 1111-1115.
13. Morrison NA, Qi JC., Tokita A et al.: *Prediction of bone density by vitamin D receptor alleles.* Nature 1994; 327. 284-287.
14. Gilsanz V.: *Phenotype and Genotype of Osteoporosis.* TRENDS in Endocrinology and Metabolism 1998; 9. 184-190.