
Har postmenopausal hormonsubstitusjon plass i behandling av hyperlipidemi?

AKTUELT PROBLEM

SERENA TONSTAD

Avdeling for preventiv kardiologi

INGRID OS

Nyremedisinsk avdeling

Medisinsk divisjon

Ullevål sykehus

0407 Oslo

Etter menopausen øker nivåene av totalkolesterol, triglyserider og Lp(a)-lipoprotein, samtidig som HDL-kolesterolnivået reduseres og LDL-partiklene blir mindre og tettere (mer aterogene). Postmenopausal hormonsubstitusjonsbehandling reduserer LDL-kolesterolnivået med 12 – 13 %, også hos kvinner med hyperlipidemi, og reduserer Lp(a)-lipoproteinnivået. Effekten på tettheten av LDL-partikkelen er ikke endelig avklart. Dosering, androgenisitet, administrasjonsform av gestagener og valg av østrogen (østradiol eller konjugert østrogen) påvirker triglyseridnivå og/eller HDL-kolesterolnivå ulikt.

Den første prospektive randomiserte studien med henblikk på effekt av hormonsubstitusjonsbehandling hos kvinner med etablert koronarsykdom (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) viste ingen signifikant forandring i koronare endepunkter, men den relative risiko falt fra 1,52 til 0,67 gjennom studien, som varte fire år.

Om hormonsubstitusjon reduserer forekomsten av hjerte- og karsykdom hos friske kvinner, undersøkes i pågående, store intervensjonsstudier (Women's Health Initiative og Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause). Det vil ta flere år før resultatene av disse studiene kommer. I begge studier benytter man konjugert østrogen, et preparat som ikke brukes i Norge.

Peri- og postmenopausale kvinner blir i økende grad konfrontert med spørsmålet om de skal starte med postmenopausal hormonsubstitusjonsbehandling for klimakteriske plager og profylaktisk for osteoporose, demens og hjerte- og karsykdommer. Hjerte- og karsykdommer er den viktigste dødsårsak hos voksne kvinner. Derfor har kunnskap om gunstige kardiovaskulære effekter av postmenopausal hormonsubstitusjon bidratt til voksende interesse for en behandling med en potensielt stor helsegevinst. I denne artikkelen belyses effekten av postmenopausal hormonsubstitusjon på lipidnivåer. Vi omtaler også nyere og pågående studier når det gjelder effekt på kardiovaskulær sykkelighet og død og gir kort omtale av nyere hormonpreparater og deres potensial for forebygging av hjerte- og karsykdom.

Preparater

Hvordan påvirker menopauseen nivå av lipider og lipoproteiner?

Effekt av hormonsubstitusjon på nivåer av lipider og lipoproteiner

De fleste studiene viser at østrogensubstitusjonsbehandling reduserer total kolesterolnivå, i hovedsak ved at LDL-kolesterolnivå reduseres (1). Reduksjonen i LDL-kolesterolnivå varierer ifølge litteraturen mellom 6 % og 27 % (6), fordi effekten er avhengig av østrogentype (østradiol versus konjugert østrogen), dose og administrasjonsform. I tillegg vil østrogeneffekten kunne modifiseres av gestagentillegget (type, syklisk versus kontinuerlig). LDL-reseptoraktiviteten i leveren stimuleres kraftig av østrogen (7), derfor har transdermalt østrogen mindre virkning. Noen studier har vist at fordelingen av LDL-partiklene blir endret, det blir flere små og tette partikler (4). Denne effekten er knyttet til økningen i triglyseridnivå som blir observert ved bruk av konjugert østrogen. Farish og medarbeidere fant imidlertid at østradiolsubstitusjonsbehandling ikke gav noen absolutt økning i små, tette LDL-partikler, mens en kombinasjon av østradiol og gestagenet noretisteronacetat (NETA) reduserte nivået av både store og små LDL-partikler (8). Mens tidlige rapporter viste at oksidasjon av LDL-partikkelen forsinkes (9), er dette funnet senere blitt omstridt (10).

I den store og godt kontrollerte studien Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) reduserte hormonsubstitusjon LDL-kolesterolnivået kort tid etter start, og effekten på 12 – 13 % vedvarte i tre år hos kvinner med god etterlevelse (11, 12). Det er vist at denne effekten er like god hos kvinner med primær hyperkolesterolemi (6) som hos kvinner som har normale lipidnivåer. I den sistnevnte studien ble kvinner med hyperkolesterolemi gitt kostråd. Hvis LDL-kolesterolnivået forble $\geq 4,2$ mmol/l, ble deltakerne randomisert til østradiol med syklisk noretisteronacetat eller placebo. Reduksjonen i LDL-kolesterolnivået var 19 % hos dem som fikk behandling, sammenliknet med 5 % reduksjon i placebogruppen.

Hvordan påvirker gestagentillegget serum-lipidnivået?

Ulike gestagener har forskjellig androgenisitet, og dette vil kunne modifisere lipidnivåene. Medroksyprogesteronacetat har, i motsetning til noretisteronacetat, minimale androgene egenskaper. Videre vil administrasjonsform (kontinuerlig versus syklisk) være av betydning. Østrogenets gunstige effekt på LDL-kolesterolnivå påvirkes i liten grad av gestagener (3, 6, 12), fordi økningen motvirkes av økt eliminering. Østrogenets gunstige effekt på HDL-kolesterolnivå vil kunne bli mindre fordi gestagener øker hepatisk lipaseaktivitet, men dette vil være avhengig av

androgenisiteten til gestagenet. Effekten er større når androgene gestagener gis kontinuerlig. Gestagener motvirker en eventuell østrogenrelatert økning i triglyseridnivå ved økt eliminering av VLDL (13).

Effekt på Lp(a)-lipoproteinnivå

Effekten av hormonsubstitusjon i forhold til annen kolesterolsenkende behandling (statin)

Andre effekter på risiko for hjerte- og karsykdom

Nyere hormonpreparater

Nyere hormonpreparater innbefatter selektive østrogenreseptormodulatorer og tibolon. Hensikten med de nyere preparatene er å beholde østrogenets positive effekter på lipidnivåer, endotel og beintetthet mens potensielt skadelige effekter på koagulasjonsfaktorer, endometrium og brystvev unngås. Medikamenter som tamoksifen og raloksifen ble brukt som østrogenantagonist ved brystkreft, men viste seg å ha østrogenagonisteffekt på andre vev. Det spekuleres fortsatt i mekanismer for den vevsselektive farmakologi for selektive østrogenreseptormodulatorer. Ulik affinitet på forskjellige subtyper av østrogenreseptorer i ulike vev diskuteres, i tillegg til endring i prosesser etter reseptorbinding.

Selektive østrogenreseptormodulatorer har bevart østrogeneffekt på lipider og beinmasse, men gir ikke økt risiko for brystkreft (24). I en dobbeltblind, randomisert studie reduserte raloksifen serum-LDL-kolesterolnivå omtrent like mye som konjugert østrogen i kombinasjon med medroksyprogesteronacetat (11 % mot 13 %), men hadde mindre effekt på HDL-kolesterolnivå og Lp(a)-lipoproteinnivå (25). Eksperimentelt er det påvist regress av aterosklerose hos kaniner ved bruk av selektive østrogenreseptormodulatorer (26), men til tross for like god effekt på LDL-kolesterolnivå som konjugert østrogen hindret raloksifen ikke koronar aterosklerose hos aper (27). I Breast Cancer Prevention Trial inkluderte man 13 388 kvinner som hadde høy risiko for brystkreft. Gruppen som fikk 20 mg tamoksifen daglig i fem år, hadde ingen reduksjon i hjerte- og karsykdommer sammenliknet med placebogruppen (28). Deltakere hadde dog lav risiko for koronarsykdom. Tamoksifen økte risikoen for venøs trombose omtrent like mye som østrogen gjør.

Tibolon er en syntetisk steroid med østrogen, gestagen og androgen effekt. I motsetning til selektive østrogenreseptormodulatorer reduserer tibolon vegetative symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinner. Preparatet senker totalkolesterolnivå, hovedsakelig ved at HDL-kolesterolnivå reduseres med 20 – 30 %, LDL-kolesterolnivå er uforandret i de fleste studiene. Tibolon senker også triglyseridnivå og Lp(a)-lipoproteinnivå (29). Om reduksjonen i HDL-kolesterolnivå svarer til økt risiko for hjerte- og karsykdom er ukjent, men preparatet reduserte forekomsten av aterosklerose hos kolesterolførede kaniner (30). Det er hittil begrensede erfaringer med tibolon og forekomsten av dyp venetrombose.

Studier av effekt av hormonsubstitusjon på

kardiovaskulær sykkelighet og død

Observasjonstudier har vist imponerende effekt av østrogensubstitusjon på risiko for koronarsykdom, og resultatene har vært konsistente (31). Svært mange studier på kardiovaskulære effekter eller på risikofaktorer baserer seg på konjugert østrogen, og ofte uten gestagentillegg. I den amerikanske undersøkelsen av sykepleiere, Nurses' Health Study, hadde de som fikk kombinert østrogen- og gestagenbehandling like stor eller større reduksjon i kardiovaskulær sykdom og død som de som kun fikk østrogen (32, 33). Sourander og medarbeidere rapporterte reduksjon i plutselig hjertedød og kardiovaskulær dødelighet blant brukere av østradiol i Finland (34).

I 1998 kom resultatene fra den første prospektive randomiserte kliniske studien med henblikk på effekt av hormonsubstitusjon hos kvinner med etablert koronarsykdom, HERS-studien (14). Til tross for redusert LDL-kolesterolnivå og økning i HDL-kolesterolnivå, men samtidig en økning i triglyseridnivå, ble det ikke funnet noen signifikant effekt på koronar sykkelighet og død i studien, som varte i gjennomsnitt vel fire år. Forfatterne fant snarere en tendens til økning første året, og så en bedring etter tre til fire år, slik at relativ risiko falt fra 1,52 til 0,67 (p for trend 0,009) gjennom studien. Videre ble det påvist økt forekomst av venøs tromboembolisme. Forfatterne konkluderte med at man ikke kunne anbefale kvinner å begynne hormonsubstitusjonsbehandling som sekundærprevensjon, men man burde heller ikke anbefale seponering av slik behandling hos kvinner som allerede brukte den eller overføre resultatene på primærprevensjon. Flere har siden studien ble publisert påpekt at teststyrken i studien var for liten. Den forventede raten av primære hendelser var 5 %, mens man kun observerte 3,3 %. I tillegg hadde man vesentlig lavere etterlevelse enn forventet, og det var flere kvinner i placebogruppen enn i behandlingsgruppen som begynte med lipidsenkende medisin i løpet av studien.

Hvilken rolle hormonsubstitusjon spiller i forebygging av hjerte- og karsykdom hos kvinner, vil bli klart når resultatene av pågående intervensjonsstudier foreligger (35). Den mest ambisiøse studien er Women's Health Initiative, som inkluderer 64 500 friske kvinner i en randomisert faktoriell studie. Den vil belyse effekten av fettredusert kosthold på kreft og hjerte- og karsykdom, effekten av hormonsubstitusjon på hjerte- og karsykdom og hoftebrudd og effekten av kalsium- og vitamin D-tilskudd på hoftebrudd (36). I tillegg pågår Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM), der friske kvinner i Storbritannia og andre land deltar. I disse studiene benytter man konjugert østrogen og medroksyprogesteronacetat som substitusjonsbehandling, i likhet med HERS-studien. Medroksyprogesteronacetat har i kombinasjon med østrogen gitt mer utbredt aterosklerose enn placebo, mens østrogenbehandling alene virket beskyttende mot aterosklerose i dyrestudier (37).

Konklusjon

Hormonsubstitusjon har gunstige effekter på de fleste lipidnivåer og er i observasjonsstudier vist å beskytte mot hjerte- og karsykdom. Den eneste randomiserte studien av behandlingen så langt har ikke gitt et fullstendig svar på om østrogenets positive effekter på surrogate endepunkter også vil redusere forekomsten av sykdom og

død. Forfatterne av de nordamerikanske retningslinjer for forebygging av hjerte- og karsykdom anbefalte at hormonsubstitusjon bør vurderes hos kvinner og mente at dette kunne redusere behovet for andre kolesterolsenkende medikamenter (38). De siste retningslinjene fra International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease anbefaler en mer avventende holdning inntil de randomiserte studiene er fullført (39), men hvorvidt resultatene av disse studiene vil kunne overføres til preparatene som er i bruk i Norge, er usikkert.

Nylig uttalte deltakere på en internasjonal konferanse sponset av European Institute of Oncology at selv om effekten ikke er bevist, bør man stadig vurdere hormonsubstitusjon som potensielt gunstig ved forebygging av hjerte- og karsykdom (40).

LITTERATUR

1. Pickar JH, Thorneycroft I, Whitehead M. Effects of hormone replacement therapy on the endometrium and lipid parameters: a review of randomized clinical trials, 1985 – 95. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1087 – 99.
2. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993; 98: 83 – 90.
3. Campos H, MacNamara JR, Wilson PWF, Ordovas JM, Schaefer EJ. Differences in low-density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in premenopausal and postmenopausal women. *J Endocrinol Metab* 1988; 67: 30 – 5.
4. Wakatsuki A, Ikenoue N, Sagara Y. Estrogen-induced small low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 234 – 40.
5. Krauss RM. Heterogeneity of plasma low-density lipoproteins and atherosclerosis risk. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 339 – 49.
6. Tonstad S, Ose L, Gørbitz C, Djøseland O, Bard JM, Fruchart JC. Efficacy of sequential hormone replacement therapy in the treatment of hypercholesterolaemia among postmenopausal women. *J Intern Med* 1995; 238: 39 – 47.
7. Parini P, Angelin B, Rudling M. Importance of estrogen receptors in hepatic LDL receptor regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1800 – 5.
8. Farish E, Spowart K, Barnes JF, Fletcher CD, Calder A, Brown A et al. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipoproteins including lipoprotein (a) and LDL subfractions. *Atherosclerosis* 1996; 126: 77 – 84.
9. Sack MN, Rader DJ, Cannon RO. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet* 1994; 343: 269 – 70.
10. Santanam N, Shern-Brewer R, McClatchey R, Castellano PZ, Murphy AA, Voelkel S et al. Estradiol as an antioxidant: incompatible with its physiological concentrations and function. *J Lipid Res* 1998; 39: 2111 – 8.
11. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen and estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the

- Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199 – 208.
12. Espeland MA, Marcovina SM, Miller V, Wood PD, Wasilauskas C, Sherwin R et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein(a) concentration. *Circulation* 1998; 97: 979 – 86.
 13. Sacks FM, Walsh BW. Sex hormones and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1994, 5: 236 – 40.
 14. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605 – 13.
 15. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82: 57U-66U.
 16. Hänggi W, Lippuner K, Riesen W, Jaeger P, Birkhäuser MH. Long term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein (a): a randomized study. *Br J Gynecol Obstet* 1997; 104: 708 – 17.
 17. Davidson MH, Testolin LM, Maki KC, von Duvillard S, Drennan KB. A comparison of estrogen replacement, pravastatin, and combined treatment for the management of hypercholesterolemia in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1186 – 92.
 18. Darling GM, Johns JA, McCloud PI, Davis SR. Estrogen and progestin compared with simvastatin for hypercholesterolemia in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 595 – 601.
 19. Koh KK, Cardillo C, Bui MN, Hataway L, Csako G, Waclawiw MA et al. Vascular effects of estrogen and cholesterol-lowering therapies in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Circulation* 1999; 99: 354 – 60.
 20. Lip GYH, Blann AD, Jones AF, Beevers DG. Effects of hormone-replacement therapy on hemostatic factors, lipid factors, and endothelial function in women undergoing surgical menopause: implications for prevention of atherosclerosis. *Am Heart J* 1997; 134: 764 – 71.
 21. Kessler CG, Szymanski LM, Shamsipour Z, Muesing RA, Miller VT, LaRosa JC. Estrogen replacement therapy and coagulation: relationship to lipids and lipoprotein changes. *Obstet Gynecol* 1997, 89: 326 – 31.
 22. Koh KK, Bui MN, Mincemayer R, Cannon RO. Effects of hormone therapy on inflammatory cell adhesion molecules in postmenopausal healthy women. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1505 – 7.
 23. Hishikawa K, Nakaki T, Marumo T, Suzuki H, Kato R, Saruta T. Up-regulation of nitric oxide synthase by estradiol in human aortic endothelial cells. *FEBS Lett* 1995; 360: 291 – 3.

24. Delmas PD, Bjaranson NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641 – 7.
25. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, Paul S, Farmer M, Lawrence JB et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279: 1445 – 51.
26. Bjarnason NH, Haarbo J, Byrjalsen I, Kauffman RF, Christiansen C. Raloxifene inhibits aortic accumulation of cholesterol in ovariectomized, cholesterol-fed rabbits. *Circulation* 1997; 96: 1964 – 9.
27. Clarkson TB, Anthony MS, Jerome CP. Lack of effect of raloxifene on coronary artery atherosclerosis of postmenopausal monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 721 – 6.
28. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371 – 88.
29. Al-Azzawi F, Wahab M, Habiba M, Akkad A, Mason T. Continuous combined hormone replacement therapy compared with tibolone. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 258 – 64.
30. Zandberg P, Peters JL, Demacker PN, Smit MJ, de Reeder EG, Meuleman DG. Tibolone prevents atherosclerotic lesion formation in cholesterol-fed, ovariectomized rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1844 – 54.
31. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47 – 63.
32. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453 – 61.
33. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769 – 75.
34. Sourander L, Rajala T, Riih a I, M akinen J, Erkkola R, Helenius H. Cardiovascular and cancer morbidity and mortality and sudden cardiac death in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy (ERT). *Lancet* 1998; 352: 1965 – 9.
35. Herrington DM. Estrogen and heart disease: trials to prevent tribulations. *Maturitas* 1997; 27: 199 – 202.
36. The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Controlled Clinical Trials* 1998; 19: 61 – 109.
37. Adams MR, Register TC, Golden DL, Wagner JD, Williams JK. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine

estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 217 – 21.

38. National Cholesterol Education Program: second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Circulation* 1994; 89: 1336 – 445.

39. International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. Coronary heart disease: reducing the risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1998; 8: 205 – 71.

40. Clinical Synthesis Panel on HRT. Hormone replacement therapy. *Lancet* 1999; 354: 152 – 5.

Publisert: 30. mars 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 10. juli 2026.