

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

SCHUBERT K, BELLSTEDT K, BÖRNER A, KLINGER G, NIETZSCHMANN U
Atherosklerotische Risikofaktoren bei postmenopausalen Frauen

Journal für Menopause 2001; 8 (1) (Ausgabe für Schweiz), 9-13

Journal für Menopause 2001; 8 (1) (Ausgabe für Deutschland)

7-10

Journal für Menopause 2001; 8 (1) (Ausgabe für Österreich), 7-12

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

K. Schubert, U. Nietzsche, K. Bellstedt, A. Börner, G. Klinger

ATHEROSKLEROTISCHE RISIKOFAKTOREN BEI POSTMENOPAUSALEN FRAUEN

Risk factors of atherosclerosis in postmenopausal women

Summary

Our aim was to collect and evaluate data about the instantaneous estradiol level (E2) independent of therapy, surgical or natural menopause (MP) and to use these data to identify risk indicators. We were interested in the effect of measurable E2 concentrations on the homocysteine level and other risk factors. We separated 216 women into four groups: group 1: E2 < 100 pmol/l (n = 122); group 2: 100 < E2 < 200 pmol/l (n = 22); group 3: 200 < E2 < 500 pmol/l (n = 43); group 4: E2 > 500 pmol/l (n = 29).

The women were tested for body-mass index, cholesterol, triacylglyceride, HDL-cholesterol, apolipoprotein E (ApoE), follicle stimulating hormone (FSH) and homocysteine levels.

An increased level of E2 led to decreased counts of cholesterol, triacylglyceride, FSH, ApoE and homocysteine and an increase in HDL-cholesterol. A measurable influence of hormone replacement therapy is not evident below an E2 concentration of 200 pmol/l. These levels are not generally activated with transdermal application of E2. The maximum levels of homocysteine in groups 3 and 4 are less than 1/3 of the levels in groups 1 and 2. E2 concentration is well suited to standardising the recording of biochemical changes independent of age, type of substitution and therapy. The present system of building perimenopausal and postmenopausal groups is not sufficient to this task.

Key words: postmenopause, hormone replacement therapy, estradiol, risk factors of atherosclerosis, homocysteine

ZUSAMMENFASSUNG

Unser Ziel war es, auf Basis der aktuellen Östradiolkonzentration (E2), unabhängig von Therapie, natürlicher oder chirurgischer Menopause (MP), eigene Meßdaten auszuwerten und nach Risikomarkern zu suchen. Es interessierte uns, inwieweit sich meßbare E2-Konzentrationen auf den Homocysteinspiegel und andere Risikofaktoren auswirken. 216 Frauen wurden in 4 Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1: E2 < 100 pmol/l (n = 122),
Gruppe 2: 100 < E2 < 200 pmol/l
(n = 22),
Gruppe 3: 200 < E2 < 500 pmol/l
(n = 43),
Gruppe 4: E2 > 500 pmol/l (n = 29)

Bestimmt wurden: Body-Mass-Index, Cholesterin, Triacylglyceride, HDL-Cholesterin, Apolipoprotein E

(Apo E), follikelstimulierendes Hormon (FSH) sowie Homocystein. Mit steigender Östradiolkonzentration ist der Gehalt an Cholesterin, Triacylglycerid, FSH, Apo E und Homocystein signifikant verringert und der Gehalt an HDL-Cholesterin erhöht. Meßbare Einflüsse der Hormonsubstitution sind erst ab einer Östradiolkonzentration > 200 pmol/l gut nachweisbar. Diese Konzentrationen werden aber mit transdermalen E2-Applikationen meist nicht erreicht. Die maximalen Homocysteinkonzentrationen sind in den Gruppen 3 und 4 um mehr als $\frac{2}{3}$ niedriger als in den Gruppen 1 und 2. Unabhängig von Alter, Art der Substitution und der Therapie ist die E2-Konzentration sehr gut geeignet, um biochemische Veränderungen normiert zu erfassen. Die bisherige Einteilung der Untersuchungsgruppen nach Perimenopause bzw. Postmenopause ist allein wenig geeignet, die biochemischen Veränderungen zu erfassen.

EINLEITUNG

Da atherosklerotische Prozesse mit Veränderungen von Lipiden und Lipoproteinen in Verbindung gebracht werden, wird auf der Basis der Lipidstoffwechselveränderungen nach Ursachen gesucht, die diese Alterungsprozesse einleiten.

Bei Frauen werden infolge der hormonellen Umstellungen in der Postmenopause psychische Probleme wie auch Veränderungen biochemischer Parameter beschrieben. Mittels einer Hormonersatztherapie (HRT) werden die psychischen Beschwerden behandelt.

Die Beeinflussung der biochemisch nachweisbaren Alterungsprozesse unter HRT ist Gegenstand unserer Untersuchungen.

Bisher gibt es schon mehrere Ansätze, nach protektiven Effekten einer Hormonersatztherapie zu suchen, aber die Ergebnisse sind noch nicht zufriedenstellend [1]. Bis zur Menopause werden bei Frauen signifikant weniger kardiovaskuläre Erkrankungen als postmenopausal festgestellt [2, 3]. Es liegt die Vermutung nahe, daß die antioxidativen Eigenschaften von physiologischen Östradiolkonzentrationen den Schutzmechanismus bei den perimenopausalen Frauen bewirken. Rifici [4] und Schröder [5] beschrieben, daß die Lag-time, d. h. die Zeit, bis sich isoliertes LDL oxidativ verändert, auch durch Steroidhormone im zellfreien Medium *in vitro* u. a. durch Östradiol verlängert werden kann. Die Arbeiten von Schröder lassen vermuten, daß das 17β -Östradiol dabei in den LDL-Partikei eingebaut und wirksam wird. Shwaery [6] und eigene Untersuchungen [7] zeigen jedoch, daß weder in der VLDL- noch in der LDL-Fraktion nach Dichtegradientenzentrifugation mittels immunchemischer Methoden Östradiol > 37 pmol/l nachweisbar ist. Wir

fanden die mit dem Serum vergleichbare Menge fast vollständig in der HDL-Dichteklasse. Dies bedeutet, daß die von Parthasarathy [8] und Klimov [9] u. a. beschriebenen Schutzmöglichkeiten der LDL-Fraktion durch Zusatz von HDL offenbar durch die mit dem HDL-Partikel assoziierte Östradiolmenge zustandekommen könnte. Es stellt sich also die Frage, wie der antioxidative Schutz des LDL eigentlich funktioniert, bzw. welche oxidativen Reaktionen gebremst oder verhindert werden. Wir haben unsere Untersuchungen deshalb auf der Basis der von uns bestimmten Östradiolkonzentrationen ausgewertet und interessieren uns für Korrelationen der bekannten Risikofaktoren sowie von Apolipoprotein E und Homocystein und hoffen, dadurch auch Informationen zum Verständnis dieser oxidativen Prozesse zu bekommen.

Tabelle 1: Statistik der Untersuchungsgruppen

Gruppe	1	2	3	4
E2 [pmol/l]	< 100	100–200	200–500	> 500
Anzahl [n]	122	22	43	29
Alter [Jahre]	63	61	53	54

PATIENTEN UND METHODIK

Wir analysierten in 4 Gruppen 216 Frauen (Tab. 1). Serum und Plasma wurden nach einer Nahrungs- und Alkoholkarenz von 12 h morgens zwischen 8.00 und 10.00 Uhr gewonnen und nativ oder nach max. vierwöchiger Lagerung bei -20°C analysiert. Gesamtcholesterin wurde mittels einer Cholesterinoxidase/Peroxidase-Technik mit einem kommerziellen Test von Beckman, Brea CA, am Synchron[®] CX 7 bestimmt. Nach Ausfällung der LDL- und VLDL-Fraktion erfolgte die Bestimmung des HDL-Cholesterins (HDL) im Überstand analog dem Gesamtcholesterin. Die Triacylglycerideanalytik (TG) erfolgte mittels Glycerophosphatoxidase/Peroxidase vollenzymatisch am Synchron[®] CX 7. Das

Apolipoprotein E analysierten wir mittels Antikörpern von Immuno A.G. Heidelberg am BN 100, Behring Werke AG, Marburg. Zur Analytik des follikelstimu-

lierenden Hormons (FSH) wurde die Microbead-Enzymimmunoassay-Technik und für die Analytik von Östradiol (E2) ein Lumineszenz-Immuno-Assay eingesetzt. Homocystein wurde mittels HPLC bestimmt. Der Body Mass-Index (BMI) wurde berechnet.

Statistisch wurden die Daten mittels SPSS mit dem Kruskal-Wallis-Test für k-unabhängige Variablen geprüft. Bei einem $p < 0,05$ wurde der Unterschied zwischen den geprüften Gruppen als signifikant betrachtet.

ERGEBNISSE

Die Auswertung unserer erhobenen Daten aufgrund der Einteilung der Probandinnen in eine perimenopausale und eine postmenopausale Untersuchungsgruppe ergibt beim follikelstimulierenden Hormon die erwarteten Ergebnisse. Perimenopausale Frauen haben FSH-Werte kleiner 20 IU/l und sind somit signifikant unterschiedlich zu den postmenopausalen Daten (55–65 IU/l). Wie in Abbildung 1a aber erkennbar ist, wird eine große Standardabweichung in der Perimenopause ermittelt. Dies zeigt, daß die Zyklen perimenopausal ganz instabil ablaufen und somit intraindividuell schon Anstiege des FSH beobachtet werden. Das in oralen Kontrazeptiva enthaltene Ethinylöstradiol ergibt in der Perimenopause keine Absenkung des FSH, da durch das Ethinylöstradiol das endogene Östradiol downreguliert wird. Im Gegensatz dazu bewirkt eine Hormonsubstitution (HRT) mit körpereigenem Östradiol in der Postmenopause einen signifikanten Abfall des FSH. Die östradiolbedingte FSH-Spiegelabsenkung führt bei einzelnen Probandinnen zu perimenopausalen Werten (FSH < 30 IU/l).

Da die hormonelle Umstellung in der Menopause für die Frauen intraindividuell verschieden ist und objektiv nicht richtig erfaßt werden

Abbildung 1: FSH nach Peri- und Postmenopause (a) sowie nach steigendem E2-Spiegel (b) (* $p < 0,05$). ■ nHRT □ HRT

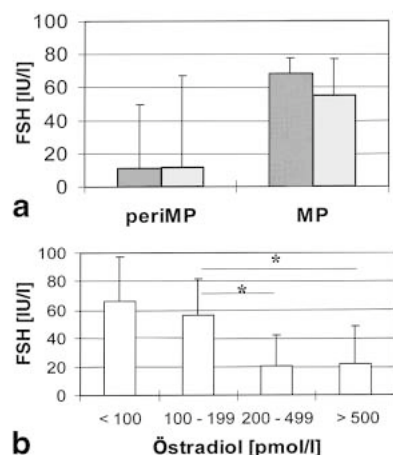
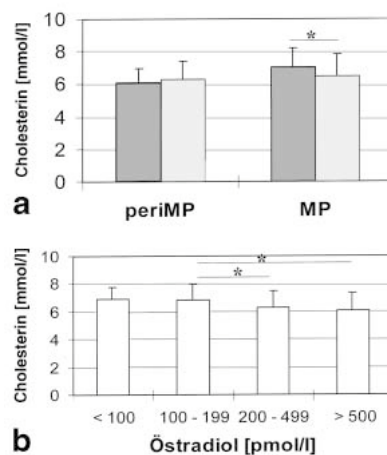


Abbildung 2: Cholesterin nach Peri- und Postmenopause (a) sowie nach steigendem E2-Spiegel (b) (* $p < 0,05$). ■ nHRT □ HRT



kann, wurden die Meßdaten derselben Probandinnen auf Basis ermittelter Östradiolwerte dargestellt (Abb. 1b). Wir fanden, daß die Serumkonzentration an Östradiol mehr als 200 pmol/l betragen muß, damit eine signifikante Absenkung des FSH-Spiegels erhalten werden kann.

Ähnliche Verhältnisse fanden wir bei der Auswertung der Cholesterinwerte (Abb. 2a, b). Bei den Triacylglyceriden (Abb. 3a, b) zeigt sich, daß unter oraler Kontrazeption in der Perimenopause signifikant erhöhte Werte ermittelt werden. Unter Hormonsubstitutionstherapie mit Östradiol-komponenten werden die Triacylglyceride verringert, aber erst bei einem E2-Spiegel größer 200 pmol/l wird ein signifikanter Abfall erhalten.

Der Body Mass-Index zeigt einen ähnlichen Verlauf (Abb. 4a, b). Es kommt aber zu keiner signifikanten Verringerung. Das HDL-Cholesterin ist bis zu einer E2-Konzentration von ca. 500 pmol/l nahezu unbeeinflusst. E2-Konzentrationen größer 500 pmol/l ergeben einen tendenziellen Anstieg (Abb. 5).

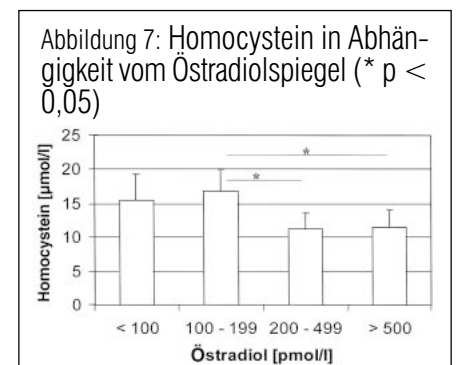
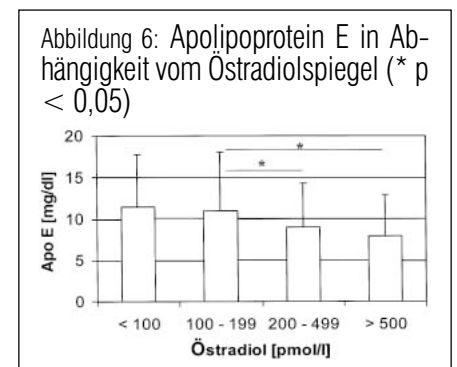
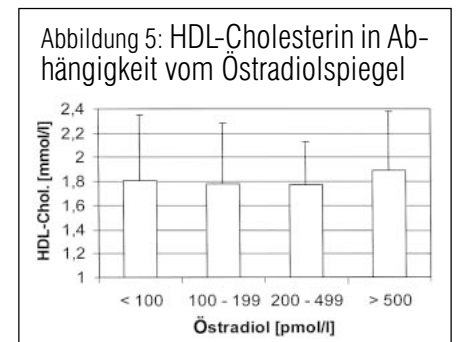
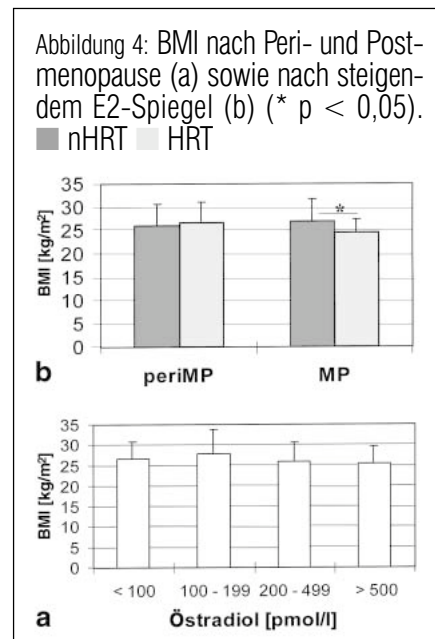
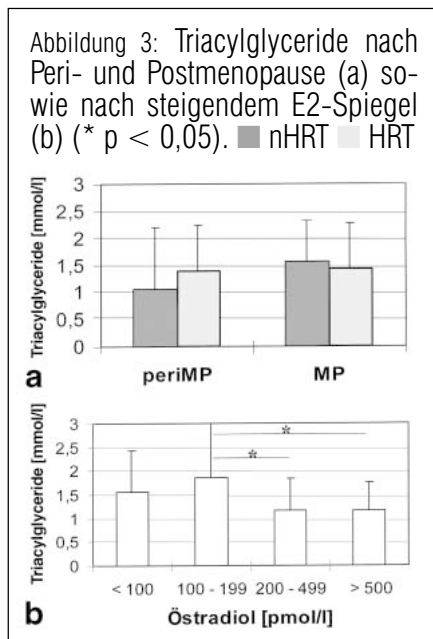
Neben dem Apolipoprotein B ist das Apolipoprotein E wichtig für den Abbau des LDL-Cholesterins bzw. der modifizierten LDL-Partikel. Ein hoher Apolipoprotein-Spiegel könnte ein Maß für modifiziertes LDL darstellen. Wir fanden, daß schon bei einer E2-Konzentration größer 100 pmol/l das Apolipoprotein E signifikant verringert wird (Abb. 6).

Letztlich konnte auch für den unabhängigen Risikofaktor Homocystein ein signifikanter Abfall bei einem E2-Spiegel größer 200 pmol/l beobachtet werden (Abb. 7).

Hormonsubstitutionstherapie beabsichtigt ist. Aufgrund der Vielzahl an Applikationsformen und der verschiedenen Präparatekombinationen ist ein individueller Nutzen nur schwer nachvollziehbar. Die publizierten Studien [10–12] zum Nutzen der Hormontherapie beziehen sich oftmals auf kleine Patientenkollektive und nur auf die therapeutischen Möglichkeiten eines Präparates im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Es fehlen derzeit Langzeitstudien und objektive Kriterien, die den intra-individuellen Nutzen für die jeweilige Frau signalisieren. Im Vorder-

DISKUSSION

Die dargestellten Ergebnisse zeigen, daß eine anamnestische Befragung allein nur ungenaue Angaben zur objektiven Erfassung der Postmenopause ermöglicht. Noch problematischer ist die Einordnung von hysterektomierten Frauen, da ovarielle Zyklen offenkundig nicht erfaßt werden können. Kompliziert wird die Situation zusätzlich, wenn eine



Dr. rer. nat. Klaus Schubert

1966–1971 Chemiestudium an der Sektion Chemie der Friedrich Schiller-Universität Jena. Bis 1980 Forschungsabteilung „Optische Kleber“. 1981 Promotion ebenda mit dem Thema „Zur Polyaddition von aliphatischen Diaminen mit Diepoxid/Monoepoxid-Mischungen“. 1981 Wechsel in das Zentrallabor der Medizinischen Fakultät. 1984–1990 Ausbildung zum Fachchemiker der Medizin. Seit 1995 anerkannter Klinischer Chemiker. Von 1982–1998 Leiter des Lipid- und Proteinlabors. Seit 1993 Mitarbeit im Projekt „Alterungsprozesse in der Menopause“.



Korrespondenzadresse:

Dr. Klaus Schubert
Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Institut für Klinische Chemie und Labordiagnostik
D-07740 Jena, Bachstraße 18

grund steht dabei die Erfassung der Verbesserung der psychischen und physischen Befindlichkeiten der jeweiligen Frauen. Dies muß dann mit den objektiv meßbaren Daten korreliert werden.

Eine Analytik auf der Basis der aktuellen Östradiolspiegel stellt dabei eine Möglichkeit dar, das Phänomen Menopause sinnvoll zu registrieren, und es gestattet, zusätzlich eine notwendige Therapie einzuleiten und den Nutzen zu verfolgen. Erst auf der Basis dieser objektiven Werte ist es sinnvoll, die Menopause eindeutig zu definieren.

Aus den ermittelten anamnestischen Daten und aus den Meßwerten werden jene Frauen als postmenopausal betrachtet, die einen Östradiolwert kleiner 100 pmol/l und einen FSH-Spiegel größer 30 IU/l aufweisen.

Wie aus der Framingham-Studie [2] folgt, erleiden Frauen bis zur Menopause weniger kardiovaskuläre Komplikationen als Männer. In den folgenden Jahren der Postmenopause wird – offenbar durch die hormonelle Umstellung – dieser Vorteil der Frauen rasch ausgeglichen.

Wie aus den Abbildungen 1–7 zu ersehen ist, gibt es in Abhängigkeit von der Östradiolkonzentration eine

deutliche Verbesserung bei den bekannten Risikofaktoren. Bemerkenswert ist allerdings, daß Östradiolspiegel > 200 pmol/l eigentlich nur mit einer oralen Therapie erreicht werden können. Inwieweit damit Nebenwirkungen verursacht werden, läßt sich nur schwer abschätzen. Auf jeden Fall muß die Therapie aber immer im Zusammenspiel mit der individuellen Anamnese erfolgen.

Die Reduktion von Homocystein unter z. B. Steroidhormoneinfluß wurde schon beschrieben [11]. Van Baal teilte mit, daß die untersuchten Kombinationspräparate in 12 Wochen das Homocystein um fast 10 % absenken konnten. Leider werden aber nur die Östradiol-Ausgangsdaten und nicht die E2-Daten unter Therapie mitgeteilt.

Eine Abschätzung des intraindividuellen Nutzens ist aufgrund der E2-Konzentration unabhängig von Alter, Art der Substitution und der Therapie sehr gut geeignet, um biochemische Veränderungen normiert zu erfassen. Die bisherige Einteilung der Untersuchungsgruppen nach Perimenopause bzw. Postmenopause ist allein wenig geeignet, die biochemischen Veränderungen zu erklären. Die Auswertung der Daten auf Basis der Östradiolspiegel stellt eine interessante Möglichkeit dar, den therapeu-

tischen Benefit der Frau im Alterungsprozeß besser zu erfassen [12].

DANKSAGUNG

Wir danken den Kollegen vom Lipid- und Proteinlabor und den Kolleginnen vom endokrinologischen Labor für die Erhebung der Daten.

Literatur:

1. Nenseter MS, Volden V, Berg T, Drevon CA, Ose L, Tonstad S. Effect of hormone replacement therapy on the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation among postmenopausal hypercholesterolaemic women. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 1062–8.
2. Kannel WB, Hjortland M, McNamara PM, Gorton T. Menopause and the risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447–52.
3. Chow MS. Benefit/risk of estrogen therapy in cardiovascular disease: current knowledge and future challenges. *J Clin Pharmacol* 1995; 35 (Suppl): 11S–17S.
4. Rifici VA, Khachadurian AK. The inhibition of low-density lipoprotein oxidation by 17-beta estradiol. *Metabolism* 1992; 41: 1110–4.
5. Schröder J, Dören M, Schneider B, Oettel M. Are the antioxidative effects of 17β-estradiol modified by concomitant administration of a progestin? *Maturitas* 1996; 25: 133–9.
6. Shwaery GT, Vita JA, Keaney JF. Antioxidant protection of LDL by physiological concentrations of 17β-Estradiol. *Circulation* 1997 95: 1378–85.
7. Nietzschmann U, Börner A, Winnefeld K, Deufel T, Klinger G, Schubert K. Enrichment of estradiol in HDL: A possible explanation for the antioxidative effect of HDL. *Clin Chem Biochem* 2000; eingereicht.
8. Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1044: 275–83.
9. Klimov AN, Gurevich VS, Nikiforova AA, Shatilina L, Kuzmin AA, Plavinsky SL, Teryukova NP. Antioxidative activity of high density lipoproteins in vivo. *Atherosclerosis* 1993; 100: 13–8.
10. Tikkanen MJ, Kuusi T, Nikkilä, Sipinen S. Postmenopausal hormone replacement therapy: effects of progestogens on serum lipids and lipoproteins. A review. *Maturitas* 1986; 8: 7–17.
11. Van Baal WM, Smolders RGV, van der Mooren MJ, Teerlink T, Kenemans P. Hormone replacement therapy and plasma homocystein levels. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 485–91.
12. Schubert K, Börner A, Klinger G. Middle aged women and their plasma estradiol level. *Atherosclerosis* 1999; 147 (Suppl 2): S33.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)