

8 Menopauze en hart- en vaatziekten

G.C.M. Gast¹, Y.T. van der Schouw¹

¹ Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

8.1 Inleiding

Hart- en vaatziekten vormen nog steeds één van de belangrijkste doodsoorzaken bij zowel mannen als vrouwen. Premenopauzale vrouwen hebben echter een lager risico op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten in vergelijking met mannen van dezelfde leeftijd en postmenopauzale vrouwen. De menopauze ontstaat als een gevolg van verlies van functie van de ovaria (eierstokken) met als gevolg een tekort aan endogene oestrogenen. Er is lang gedacht dat bescherming door endogene oestrogenen een mogelijke verklaring zou kunnen zijn voor de risicoverschillen tussen de geslachten. In dit hoofdstuk zal aandacht worden besteed aan het begrip menopauze en de bijbehorende symptomen en risico's op hart- en vaatziekten. Verder zal er een overzicht gegeven worden van de huidige stand van zaken met betrekking tot het geven van postmenopauzale hormoontherapie in relatie tot hart- en vaatziekten, naar aanleiding van de meest recente bevindingen uit onderzoek hiernaar.

8.2 Menopauze

Na de geboorte zijn de eierstokken voorzien van enkele miljoenen follikels, die ieder een eicel bevatten. Na de eerste menstruatie zijn er nog ongeveer 300.000 follikels aanwezig in de ovaria, en met de periodes waarin geen ovulatie plaatsvindt meegerekend (bijvoorbeeld tijdens pilgebruik en zwangerschappen), verdwijnen er elke maand nog eens honderden follikels. Tijdens de vruchtbare periode is er een voortdurend follikelverlies en vanaf ongeveer het 38^{ste} levensjaar vindt dit verlies zelfs in een versneld tempo plaats. Op de gemiddelde leeftijd van 45 of 46 jaar is de voorraad verminderd tot een paar duizend follikels. Gevolg hiervan is dat er duide-

lijke menstruele cyclusveranderingen plaatsvinden.¹ Wanneer de aanvoer gereduceerd is tot duizend of minder, is het aantal te klein geworden om de eisprong nog te laten plaatsvinden. De spontane menopauze treedt op wanneer dit stadium van naderende uitputting van eicellen en follikels bereikt wordt.²

De Wereldgezondheidsorganisatie definieert de term menopauze als het permanent ophouden van de menstruatie als gevolg van het verlies van activiteit van de ovaria.³ Het reële moment van de menopauze wordt pas achteraf vastgesteld, na een volledig jaar bloedingsvrij te zijn geweest.⁴ De premenopauze wordt vaak gebruikt om naar de reproductieve periode voor de menopauze te refereren, waarbij er dus nog geen veranderingen in menstruatiepatronen hebben plaatsgevonden. De menopauze kan onderverdeeld worden in verschillende fases. De perimenopauze, wat letterlijk “rond de menopauze” betekent, slaat op de overgangperiode waarin duidelijke menstruele cyclusveranderingen plaatsvinden, maar waarin nog geen bloedingsvrije periode van 12 maanden is geweest.

De lengte (mediaan) van de perimenopauze is 4-5 jaar (spreiding: 1-9 jaar). De postmenopauze slaat op de jaren na de laatste menstruatie die heeft plaatsgevonden.⁵

Verandering in hormoonhuishouding tijdens de menopauze

Tijdens de menopauze vinden er veel veranderingen in de hormoonhuishouding plaats, maar er is geen adequate onafhankelijke hormonale marker voor het voorspellen van het optreden van de menopauze. Wanneer het aantal follikels in het ovarium kleiner wordt, worden ook steeds minder follikels in iedere cyclus tot ontwikkeling gebracht en wordt voornamelijk inhibine B minder geproduceerd. Het gevolg hiervan is dat de productie van het follikel stimulerend hormoon (FSH) minder geremd wordt en dat de FSH spiegels stijgen. Door de hogere FSH gaat de ontwikkeling van de follikel wat sneller, waardoor de gehele cyclus korter duurt. De oestradiol (E_2) spiegel wordt bepaald door de ontwikkeling van de follikel en blijft lange tijd onveranderd. De gemiddelde E_2 spiegels dalen ongeveer twee jaar voor de laatste menstruatie, met een hoogtepunt rond de tijd van de laatste menstruatie. In de post-menopauzale fase zijn de FSH spiegels duidelijk verhoogd, de E_2 spiegels verlaagd, terwijl inhibine B niet meer te detecteren is.⁵

Statistiek

De gemiddelde leeftijd waarop de natuurlijke menopauze optreedt bij vrouwen die deelnemen aan de PROSPECT studie (zie tekstbox) is 50 jaar. In een ander onderzoek van het Julius Centrum wordt de gemiddelde menopauzeleeftijd op 51 jaar geschat.⁶ Wereldwijd is er overigens niet veel variatie in menopauzeleeftijd; het gemiddelde is 50-51 jaar.⁷

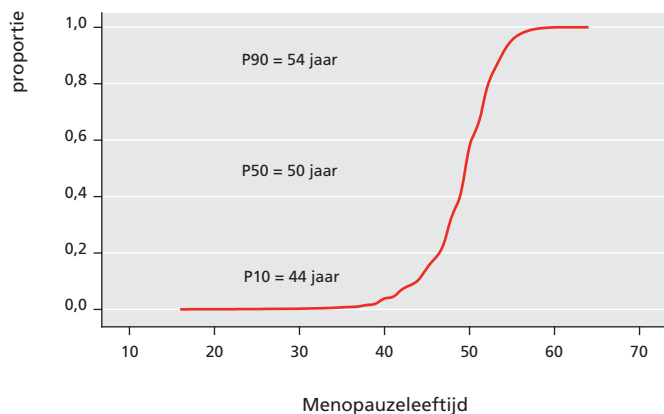
In de PROSPECT studie zijn op 44 jarige leeftijd 669 vrouwen (10% van 6.411) post-menopauzaal, terwijl op 54 jarige leeftijd dit aantal gestegen is tot 5.851 vrouwen (90% van 6.411) (figuur 8.1). Op basis van deze studie zal dit voor de Nederlandse situatie betekenen dat op 44 jarige leeftijd ongeveer 13.000 vrouwen (van de 130.000) postmenopauzaal zijn. Op 54 jarige leeftijd zijn er waarschijnlijk ongeveer 100.000 vrouwen (van de 110.000) postmenopauzaal. In totaal waren er in Nederland ongeveer 3,5 miljoen vrouwen in de postmenopauzale fase. De genoemde cijfers zijn een schatting voor de Nederlandse situatie in het jaar 2007.

De PROSPECT studie is een prospectief onderzoek en het doel hiervan is het onderzoeken van verbanden tussen voeding en andere leefgewoonten enerzijds en het ontstaan van kanker en andere chronische ziekten anderzijds. Tussen 1993 en 1997 zijn via het bevolkingsonderzoek borstkanker vrouwen in de leeftijd van 50 tot 70 jaar in de regio Utrecht en omstreken uitgenodigd om deel te nemen aan dit onderzoek. Aan de PROSPECT studie hebben in totaal 17.500 vrouwen deelgenomen. Van deze vrouwen zijn er bij aanvang van de studie 6.411 (36,6%) in de natuurlijke postmenopauzale fase. Van hen zijn allerlei gegevens met betrekking tot de reproductieve en post-reproductieve periode aanwezig.

Roken is één van de sterkste risicofactoren die de menopauzeleeftijd kan beïnvloeden; rooksters bereiken de menopauze gemiddeld 1 tot 2 jaar eerder dan niet-rokers.⁸ Ook een lager opleidingsniveau,⁹ regelmatige menstruele cycli, nullipariteit of lage pariteit (aantal bevallingen) en het nooit gebruikt hebben van de orale anticonceptiepil¹⁰ zijn gerelateerd aan een vroegere menopauzeleeftijd. Menarche leeftijd (leeftijd van de eerste menstruatie),¹¹ leeftijd geboorte van het eerste kind en borstvoeding¹⁰ lijken de menopauzeleeftijd niet te beïnvloeden. Er bestaan verschillende

Figuur 8.1

Kaplan Meijer curve van de gemiddelde menopauzeleeftijd van de vrouwen die deelnemen aan de PROSPECT studie.



oorzaken van een vroege overgang, bijvoorbeeld chirurgische interventie, zoals dubbelzijdige verwijdering van de ovaria. Ook vroege verwijdering van één ovarium kan de menopauzeleeftijd verlagen door vermindering van het aantal nog aanwezige follikels. Het verwijderen van de baarmoeder met één of tweezijdig behoud van het ovarium kan de menopauze ook naar voren schuiven, waarschijnlijk omdat de ovaria niet meer goed doorbloed kunnen worden en de hormoonspiegels dalen. Een vervroegde menopauze door onomkeerbare schade aan het ovarium kan ook het gevolg zijn van bestralingstherapie in het bekkengebied en chemotherapie.¹² Bij de meeste vrouwen blijft de oorzaak echter onbekend. Bij uitval van de ovariële functie zonder aanwijsbare oorzaken als chirurgisch ingrijpen vóór het 40^{ste} levensjaar spreekt men van prematuur ovarieel falen (POF).¹³ In de PROSPECT studie komt POF ongeveer bij 1-2% (132 vrouwen van 6.411) voor. Op basis van deze studie zijn er - doorgerekend naar de Nederlandse situatie - ongeveer 45.000 vrouwen die anno 2007 prematuur menopauzaal waren. Er bestaan verschillende oorzaken van een te vroege overgang. Een premature menopauze kan het resultaat zijn van chirurgische interventie, zoals dubbelzijdige verwijdering van de ovaria. Ook vroege verwijdering van één ovarium kan de menopauzeleeftijd verlagen door vermindering van het aantal nog aanwezige follikels. Het verwijderen van de baarmoeder met één of tweezijdig behoud van het ovarium kan de menopauze ook naar

voren schuiven, waarschijnlijk doordat de ovaria niet meer goed doorbloed kunnen worden en de hormoonspiegels dalen. Een vervroegde menopauze door onomkeerbare schade aan het ovarium kan ook het gevolg zijn van bestralingstherapie in het bekkengebied en chemotherapie.¹² Bij de meeste vrouwen blijft de oorzaak echter onbekend.

8.3 Menopauzale symptomen

Vanaf het begin van de perimenopauze kunnen vrouwen verscheidende symptomen ervaren, zoals vasomotorische symptomen (opvliegers en nachtzweeten), vaginale droogte, depressie, prikkelbaarheid, slaapproblemen en veranderingen in libido. Longitudinale studies hebben laten zien dat voornamelijk de vasomotorische symptomen door de hormoonveranderingen tijdens de menopauze worden veroorzaakt.^{14, 15} In figuur 8.2 is te zien dat de incidentie van vasomotorische klachten bij vrouwen die meededen aan de Nederlandse Eindhoven Perimenopauzale Osteoporose Studie (EPOS) studie (zie tekstbox) het hoogst is in de laat perimenopauzale- en vroege postmenopauzale fase, maar daarna weer langzaam afneemt.¹⁶ In totaal rapporteerden 2.161 vrouwen (39%) last te hebben van opvliegers (tabel 8.1). Doorgerekend naar de Nederlandse situatie zullen er in 2007 ongeveer 450.000 vrouwen tussen de 45 en 55 jaar opvliegers ervaren hebben.

De EPOS studie is een groot screeningsprogramma dat is opgezet om determinanten van een lage botdichtheid te onderzoeken in perimenopauzale vrouwen in de leeftijd van 46-57 jaar. De screening is in 1994 en 1995 uitgevoerd. Alle vrouwen, geboren tussen 1938 en 1948 en wonende in Eindhoven, werden uitgenodigd om aan deze studie deel te nemen. In totaal hebben 5.523 vrouwen deelgenomen aan de EPOS studie naar overgangsklachten.

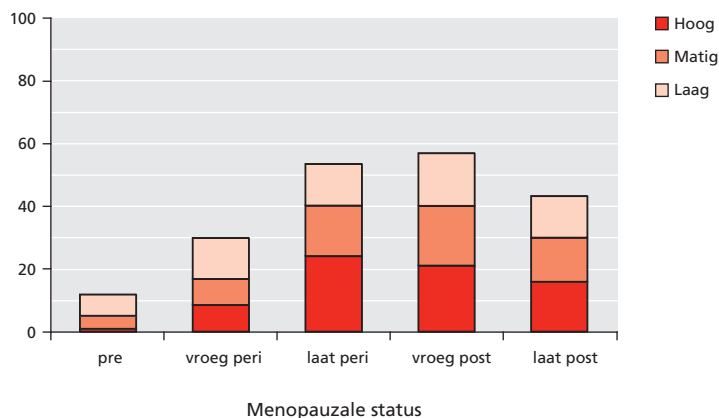
Opvliegers

Alhoewel opvliegers een veel voorkomend symptoom zijn tijdens de menopauze, is het mechanisme ervan nog niet volledig bekend. Een opvlieger wordt gedefinieerd als een plotseling voorbijgaand gevoel variërend van warmte tot intense hitte dat zich verspreidt over het lichaam, voornamelijk op borst, gezicht en hoofd, begeleid door toename hartfrequentie, trans-

piratie, sterk zweten en vaak gevolgd door rilling. De opvliegers kunnen enkele minuten tot zelfs meer dan één uur duren. Iedere keer dat de lichaamstemperatuur iets stijgt (door bijvoorbeeld inspanning) wordt een opvlieger uitgelokt. Omdat de cerebrale noradrenaline spiegels verhoogd zijn bij de vrouwen met opvliegers wordt er gedacht dat deze dysfunctie in thermoregulatie veroorzaakt wordt door een centraal verhoogde activatie van het sympathicussysteem.^{17, 18} Men vermoedt dat de oestrogeen ont-trekking¹⁹ en/of sterke fluctuaties in oestrogeenspiegels^{20, 21} tijdens de menopauze de noradrenaline spiegels doet stijgen en daarom deze klachten veroorzaakt.

Figuur 8.2

Percentage vrouwen met vasomotore symptomen.



8.4 Risicofactoren voor klachten

Studies die onderzoek hebben gedaan naar risicofactoren voor opvliegers suggereren dat voornamelijk body mass index (BMI), roken en sommige reproductieve factoren (bijvoorbeeld chirurgische menopauze) geassocieerd zijn met het optreden van opvliegers.

BMI

Er werd eerder gedacht dat vrouwen met een hoger lichaamsgewicht minder kans op opvliegers hebben. Dit zou veroorzaakt worden door hun verhoogde oestrogeenspiegels, als resultaat van een grotere omzetting

Tabel 8.1

Gegevens van algemene karakteristieken naar opvliegers.

	Opvliegers			
	Afwezig (N=3.362)		Aanwezig (N=2.161)	
	Gemiddelde ± SD		Gemiddelde ± SD	
Leeftijd, jaren	49.9 ± 2.3		50.8 ± 2.4	
BMI*, kg/m ²	25.3 ± 4.3		25.9 ± 4.5	
	No.	%	No.	%
Roken				
Nooit	1.163	(35.4)	647	(31.3)
Ex	1.080	(32.9)	638	(30.8)
Huidig	1.042	(31.7)	784	(37.9)
Aantal kinderen				
0-2	2.661	(79.2)	1.692	(78.4)
>2	700	(20.8)	466	(21.6)
Anticonceptie				
Nooit	566	(16.9)	465	(21.6)
Ooit	2.276	(67.7)	1.467	(68.1)
Huidig	518	(15.4)	223	(10.4)
Hormoontherapie				
Nooit	2.698	(80.9)	1.526	(71.5)
Ooit	75	(2.3)	100	(4.7)
Huidig	563	(16.9)	509	(32.8)
Chirurgische menopauze				
Nee	3.105	(61.6)	226	(53.7)
Ja	1.940	(38.5)	195	(46.3)
Opleidingsniveau				
Lagere school	378	(11.5)	360	(17.3)
Middelbaar onderwijs	1.950	(59.1)	1.286	(61.7)
Hoger onderwijs	475	(14.4)	249	(11.9)
Universiteit	495	(15.0)	191	(9.2)

Bron: EPOS studie.

* body mass index

van androgenen naar oestrogenen in perifere vetweefsel.^{22, 23} Maar deze studies zijn relatief oud en hadden een gering aantal proefpersonen²³, en gebruikten maten voor vetmassa die tegenwoordig minder geschikt zijn (lichaamsgewicht of percentage ideaal gewicht, in plaats van BMI of vetmassa gemeten met DEXA).²² Meer recentere studies hebben laten zien dat vrouwen met een hogere BMI juist meer klachten rapporteren.²⁴⁻²⁶ Ook in de EPOS studie is zichtbaar dat vrouwen met klachten een hogere BMI hebben (tabel 8.1). Een verklaring kan zijn dat meer lichaamsvet de lichaamstemperatuur verhoogt²⁷ en daardoor klachten uitlokt.

Roken

Vrouwen met klachten die deelnamen aan de EPOS studie bleken vaker een huidige rookster te zijn (tabel 8.1). De meeste studies vinden ook dat roken het risico op opvliegers verhoogt, alhoewel er geen algehele consensus is. Het achterliggende mechanisme is nog onduidelijk, maar heeft hoogstwaarschijnlijk te maken met veranderingen in het oestrogeen metabolisme.²¹

Reproductieve factoren

De meeste studies hebben geen associatie aan kunnen tonen tussen opvliegers en reproductieve variabelen, zoals de leeftijd waar op het eerste en laatste kind geboren is, het aantal kinderen, en gebruik van orale anticonceptiva. Ook in de EPOS studie was er geen effect te zien van het aantal kinderen op het voorkomen van klachten. Vrouwen met klachten bleken wel vaker een huidige hormoontherapie gebruiker te zijn, maar minder vaak een huidige orale anticonceptiva gebruiker (tabel 8.1). Vrouwen die een chirurgische menopauze hebben ondergaan, rapporteren vaker opvliegers dan vrouwen met een natuurlijke menopauze, wat ook zo blijkt te zijn in de EPOS studie.

8.5 Menopauze en risico op hart-en vaatziekten

Zoals al eerder genoemd hebben premenopauzale vrouwen een lager risico op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten in vergelijking met mannen van dezelfde leeftijd en postmenopauzale vrouwen.²⁸⁻²⁹ In 2006 is een meta-analyse gepubliceerd, waarin de literatuur is samengevat over postmenopauzale status en menopauzeleeftijd in relatie tot hart-en vaatziekten. Voor deze analyse zijn achttien studies geselecteerd; zes studies onderzochten postmenopauzale status, negen studies menopauzeleeftijd, en drie studies keken naar zowel postmenopauzale status als menopauzeleeftijd. Het gepoolde relatieve risico van postmenopauzale status, vergeleken met premenopauzale status, was 1.36 (95% BI: 1.15-1.60). Deze resultaten suggereren dat postmenopauzale vrouwen een 36% hogere kans hadden op hart- en vaatziekten. Het gepoolde relatieve risico van een vroege menopauzeleeftijd, in vergelijking met een menopauzeleeftijd van rond de 50 jaar, was 1.25 (95% BI: 1.15-1.35). Dit wil zeggen dat vrouwen met een vroege menopauzeleeftijd een 25% hogere kans op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten hadden ten opzichte van vrouwen met een latere menopauze.³⁰

Menopauzeleeftijd nuttig bij opsporen van groepen met een hoog risico?

Een logische vraag die hierop volgt, is of de menopauze dan ook een voorspellende waarde heeft voor het krijgen van cardiovasculaire aandoeningen. Er is recent een studie gepubliceerd over de menopauzeleeftijd en het schatten van het cardiovasculaire risico. Als maat voor cardiovasculair risico werd gebruik gemaakt van de enkel-arm index, die een objectieve maat gebleken is voor gegeneraliseerde atherosclerose.³¹⁻³³ In totaal werden er voor deze studie 971 vrouwen geïnccludeerd. Er zijn twee cardiovasculaire risicomodellen gemaakt. Het eerste model bevatte de klassieke risicofactoren, namelijk leeftijd, systolische bloeddruk, totaal / HDL cholesterol ratio, roken, glucose, en BMI ≥ 30 kg/m². Het tweede model bevatte naast de klassieke risicofactoren ook menopauzeleeftijd. De oppervlakte onder de “Receiver Operating Characteristic” Curve was 0.69 (95% BI: 0.64-0.76) bij het eerste model en veranderde niet na toevoeging van menopauzeleeftijd. De oppervlakte onder de “Receiver Operating Characteristic” Curve is een maat voor het onderscheidende vermogen van de verschillende risicofac-

toren. Uit beide modellen blijkt dat de menopauzeleeftijd dus niet een op zichzelf staande risicofactor is voor hart- en vaatziekten. Mogelijk vindt (een deel van) het biologische mechanisme voor menopauzeleeftijd plaats door een stijging in andere voorspellende factoren voor cardiovasculaire aandoeningen, zoals cholesterol, bloeddruk, en BMI.³⁴

Menopauze en cardiovasculaire risicofactoren

Tijdens de perimenopauze verandert het cardiovasculaire risicoprofiel van een vrouw. Deze verandering wordt gekarakteriseerd door een ongunstig lipidenprofiel met lage HDL spiegels, maar hogere LDL en triglyceriden spiegels³⁵, centrale adipositeit³⁶, verhoogde diastolische bloeddruk³⁷ en een toegenomen insuline resistentie.³⁸ Rond de menopauze dalen de oestrogenspiegels met ongeveer 80%. Er is lang gedacht dat deze daling een mogelijke verklaring zou kunnen zijn voor het ongunstige cardiovasculaire risicoprofiel bij postmenopauzale vrouwen en hun verhoogde kans op hart- en vaatziekten.^{28, 29} Er is echter relatief weinig onderzoek gedaan naar de relatie tussen endogene oestrogenen en het risico op hart- en vaatziekten. Bovendien hebben deze studies ook geen consistente resultaten laten zien. Sommige studies vonden een positief verband tussen oestrogenspiegels en HDL, maar een negatief verband met totaal cholesterol en LDL.³⁹⁻⁴¹ Andere studies hebben echter geen verbanden gevonden tussen endogene geslachtshormonen en lipiden.^{42, 43} Een verklaring voor deze inconsistentie zou te maken kunnen hebben met de verschillende populaties die voor deze studies zijn gebruikt. Ook zijn er verschillende maten voor de endogene oestrogenen gebruikt. Verder is er in een aantal van deze studies niet gecorrigeerd voor metabole factoren, die de gevonden associaties mogelijk verstoord kunnen hebben.⁴⁴ Het grootste probleem bij al deze studies is waarschijnlijk het uit elkaar rafelen van de afzonderlijke effecten van de menopauze en het ouder worden. De effecten van de menopauze op risicofactoren voor hart- en vaatziekten lijken in ieder geval bescheiden, zoals ook blijkt uit een recente Nederlandse studie.⁴⁵

Hormoonsuppletie en risico op hart- en vaatziekten

Het is bekend dat het toedienen van hormoontherapie de cardiovasculaire

risicofactoren gunstig kan beïnvloeden.⁴⁶ Bovendien leidt een vroege menopauze, veroorzaakt door dubbelzijdige ovariëctomie (verwijdering van ovaria), tot een verhoogd risico op hart- en vaatziekten bij jongere vrouwen, maar niet wanneer oestrogenen gesuppleerd worden.^{28, 29} Deze gegevens suggereren dat een daling van het risico op hart- en vaatziekten bewerkstelligd kan worden wanneer oestrogeenspiegels verhoogd worden met behulp van het toedienen van hormoontherapie. Veel studies hebben hier onderzoek naar gedaan, maar de resultaten hiervan zijn niet consistent. Uitgebreide data van observationele studies hebben een verlaagd risico door het gebruik van hormoontherapie op het voorkomen van coronaire hartziekten bij postmenopauzale vrouwen laten zien, met een risicoreductie van wel 30-50%.⁴⁷⁻⁴⁹ Aangezien de incidentie van hart- en vaatziekten bij gezonde postmenopauzale vrouwen laag is, is het aantal benodigde vrouwen om een risicoverlaging in een gerandomiseerde gecontroleerde trial aan te kunnen tonen groot. Het is daarom efficiënter om voor dit soort studies populaties te includeren met een verhoogd risico op de uitkomst. In 1998 zijn de resultaten van de eerste grote gerandomiseerde trial over hormoontherapie, de Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) gerapporteerd. In deze studie werden 2.763 postmenopauzale vrouwen jonger dan 80 jaar (gemiddeld 67 jaar) met bewezen coronaire hartziekten (CHZ) gerekruteerd. De vrouwen kregen at random hormoontherapie (0.625 mg geconjugeerde oestrogenen en 2.5 mg medroxyprogesteron per dag) of placebobehandeling toegewezen. De resultaten van deze studie waren verrassend: na een gemiddelde follow-up van 4.1 jaar werden er geen significante verschillen gevonden tussen de hormoongroep en placebogroep voor cardiale sterfte en totale sterfte en de incidentie van myocardinfarct en cerebrovasculaire aandoeningen (CVA).⁵⁰ Kort na de HERS trial hebben meerdere groepen hun bevindingen gepubliceerd van trials, die klinisch manifeste cardiovasculaire eindpunten hadden bestudeerd.^{51, 52} Andere studies hebben onderzoek gedaan naar intermediaire of surrogate eindpunten, zoals coronaire angiografie^{53, 54}, of intima-media dikte van de a. carotis^{55, 56}, maar er was slechts één studie die een beschermend effect van hormoontherapie op klinische eindpunten of progressie van atherosclerose heeft kunnen aantonen.⁵⁶ De Women's Health Initiative Trial (WHI) was een gerandomiseerde gecontroleerde primaire preventie trial, waarin 16.608 postmenopauzale vrouwen

in de leeftijd van 50-79 met een intacte uterus (baarmoeder) werden geïncludeerd. Ook deze vrouwen kregen at random hormoontherapie (0.625 mg geconjugeerde oestrogenen en 2.5 mg medroxyprogesteron per dag) of placebobehandeling toegewezen. Na een gemiddelde follow-up van 5,2 jaar is deze studie van de continu gecombineerde groep op advies van de data en veiligheids monitor commissie vroegtijdig beëindigd. De voornaamste redenen hiervoor waren het verhoogde risico op borstkanker en de cijfers voor globale index die meer risico dan bescherming induceerden. Een globale index van risico's en voordelen werd gebruikt om de totale effecten te kunnen samenvatten. Deze index bevatte de primaire uitkomsten CVA, pulmonaire embolie, colorectaal kanker, heupfracturen en sterfte door andere oorzaken. Met 286 CHZ cases was de geschatte hazard ratio 1.29 (95% BI 1.02, 1.63).⁵⁷ De WHI heeft ook een vergelijking gemaakt van het effect van oestrogeenmonotherapie (0.625 mg geconjugeerde oestrogenen per dag) met placebo bij 10.739 postmenopauzale vrouwen in de leeftijd van 50-79 jaar van wie de uterus verwijderd was. De primaire uitkomst was de incidentie van CHZ en invasieve borstkanker was de primaire veiligheidsuitkomst. In februari 2004 is ook deze trial-arm vroegtijdig gestopt, toen bleek dat het aantal incidenten gelijk was in beide groepen na een gemiddelde follow-up van 6.8 jaar. De geschatte hazards ratio's waren: CHZ, 0.91 (BI 0.75-1.12) met 376 cases, borstkanker, 0.77 (95% BI 0.59-1.01) met 218 cases, CVA, 1.39 (95% BI 1.10-1.77) met 276 cases, pulmonaire embolie, 1.34 (95% BI 0.87-2.06) met 85 cases, colorectaal kanker, 1.08 (95% BI 0.75-1.55) met 119 cases en heupfracturen, 0.61 (95% BI 0.41-0.91) met 102 cases. Het gebruik van oestrogeen-monotherapie lijkt dus in deze studie het risico op CVA te verhogen, het risico op heupfracturen te verlagen, maar geen effect te hebben op de incidentie van CHZ.⁵⁸

Verklaringen van de discrepanties

Intussen zijn er al verscheidende verklaringen geopperd om de verschillen in uitkomsten tussen de trials en observationele studies te kunnen verklaren. Methodologische mankementen kunnen de resultaten van de observationele studies beïnvloeden hebben. In de observationele studies zijn de vrouwen die hormoontherapie gebruiken vaak gezonder en gezondheidsbewuster dan de niet hormoontherapie gebruiksters.⁵⁹ Een

gevolg hiervan kan zijn dat deze studies een overschatting geven van de voordelige effecten van hormoontherapie en dus een onderschatting van de risico's die hormoontherapie met zich mee brengt.⁶⁰ Een ander nadeel van prospectieve studies is hun beperkte vermogen om klinische incidenten die vroeg na de start van hormoontherapie voorkomen, te identificeren, zeker wanneer de informatie over de determinant alleen bij de start van de studie is nagevraagd. Selectieve follow-up van vrouwen die voordeel hebben van hormoontherapie kunnen ook tot kunstmatige resultaten hebben geleid.⁶¹ Een andere mogelijke verklaring zou te maken hebben met het feit dat de vrouwen in de trials vaak pas hormoontherapie kregen op het moment dat hun menstruatie al een tijd gestopt was.

Het is mogelijk dat deze oudere vrouwen hierdoor ook meer subklinische atherosclerose hadden in vergelijking met de jongere vrouwen die in de observationele studies geïnccludeerd zijn. Er is gesuggereerd dat een intact endotheel juist cruciaal is voor de voordelige effecten van hormoontherapie op de vaatwand.⁶²

Een ander belangrijk verschil tussen de vrouwen in de trials en de situatie in de klinische praktijk is dat in de laatste situatie hormoontherapie meestal met een indicatie wordt voorgeschreven. De meest voorkomende indicatie is het hebben van menopauzale klachten. Echter, de aanwezigheid van ernstige klachten was in de trials juist vaak een exclusie criterium, omdat men het onethisch achtte om deze vrouwen een effectieve behandeling te onthouden. Daarom heeft bijna geen enkele trial vrouwen geïnccludeerd op basis van deze indicatie, terwijl de vrouwen in de observationele studies hoogstwaarschijnlijk hormoontherapie gestart zijn omdat ze veel en of ernstige klachten ervaarden. Dit kan betekenen dat vrouwen met menopauzale klachten misschien wel kunnen verschillen van vrouwen zonder klachten met betrekking tot cardiovasculaire risicofactoren.⁶³ Momenteel wordt hier meer onderzoek naar gedaan.^{64, 65}

8.6 Implicaties

De resultaten van de trials hebben twijfel veroorzaakt over de veiligheid van hormoontherapie. De resultaten van de trials zijn mogelijk niet zonder meer te extrapoleren naar 'alle postmenopauzale vrouwen'. Recentere analyses van de gegevens van de trials hebben namelijk laten zien dat vrouwen die meer dan 10 jaar na de menopauze met hormoontherapie startten

een hoger risico op CHZ hadden. Het risico op CHZ was echter verminderd wanneer vrouwen rond of direct na de menopauze behandeld werden met oestrogenen.⁶⁶ Bovendien waren de coronaire calciumscores van 50 tot 59 jarige vrouwen in de oestrogeengroep lager dan bij de vrouwen met placebo.⁶⁷ Deze resultaten suggereren dat hormoontherapie mogelijk een beschermend effect heeft, maar dat het beoogde effect afhankelijk is van leeftijd of tijd sinds menopauze. Menopauzale klachten zijn het meest frequent en ernstig bij jongere vrouwen rond en in de eerste jaren na de overgang. Ook dit zou een subgroep van vrouwen kunnen zijn die wel baat heeft bij het gebruik van hormoontherapie. Ook hier wordt momenteel meer onderzoek naar gedaan.

Hormoontherapie wordt voor preventie van hart- en vaatziekten niet aanbevolen (NHG standaard). Voor dit doel zijn andere goede middelen, zoals aspirine, lipiden- en bloeddrukverlagers beschikbaar. Hormoontherapie blijft echter wel de meest effectieve therapie voor menopauzale klachten. Indien vasomotore klachten voorkomen, die het dagelijks functioneren belangrijk beperken, wordt er aanbevolen om de voor- en nadelen van hormoontherapie af te wegen.

8.7 Samenvatting

De term menopauze wordt gedefinieerd als het permanent stoppen van de menstruatie als gevolg van het verlies van activiteit van de eierstokken. De gemiddelde leeftijd waarop de natuurlijke menopauze bij Nederlandse vrouwen optreedt, ligt tussen de 50 en 51 jaar.

In Nederland waren er in het jaar 2007 ongeveer 2 miljoen vrouwen in de postmenopauzale fase, wat inhoudt dat deze vrouwen niet meer menstrueren. Een premature menopauze komt in Nederland niet zo vaak voor; waarschijnlijk waren er anno 2007 ongeveer 45.000 vrouwen prematuur menopauzaal. Een veel voorkomende klacht tijdens de menopauze is het hebben van opvliegers. In Nederland zullen er in het jaar 2007 ongeveer 450.000 vrouwen (in de leeftijd van 45-55 jaar) opvliegers ervaren hebben. Factoren als BMI en roken lijken het risico op opvliegers te verhogen. Premenopauzale vrouwen hebben een lager risico op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten in vergelijking met postmenopauzale vrouwen. Vrouwen met een vroege menopauzeleeftijd hebben een 25% hogere kans op

het ontwikkelen van hart- en vaatziekten in vergelijking met vrouwen met een menopauzeleeftijd van rond de 50 jaar. Toch heeft de menopauzeleeftijd geen toegevoegde waarde ten opzichte van de klassieke Framingham Heart Studie score in het voorspellen van wie er een hart- of vaatziekte zullen krijgen en wie niet. Mogelijk vindt (een deel van) het biologische mechanisme voor menopauzeleeftijd plaats door een stijging in andere voorspellende factoren voor cardiovasculaire aandoeningen, zoals cholesterol, bloeddruk en BMI.

Tijdens de menopauze dalen de oestrogenspiegels met ongeveer 80%. Er is lang gedacht dat deze daling een mogelijke verklaring zou kunnen zijn voor het ongunstige cardiovasculaire risicoprofiel bij postmenopauzale vrouwen en hun verhoogde kans op hart- en vaatziekten. Er is echter nog geen eenduidigheid of endogene oestrogenen gerelateerd zijn aan cardiovasculaire risicofactoren. De effecten van de menopauze op risicofactoren voor hart- en vaatziekten lijken in ieder geval bescheiden. Wel is bekend dat hormoontherapie sommige cardiovasculaire risicofactoren gunstig kan beïnvloeden. Deze gegevens suggereren dat een daling van het risico op hart- en vaatziekten bewerkstelligd kan worden wanneer oestrogenspiegels verhoogd worden met hormoontherapie. Veel studies hebben hier onderzoek naar gedaan, maar de resultaten hiervan zijn niet consistent. Terwijl observatieve studies een beschermend effect van hormoontherapie op cardiovasculaire aandoeningen laten zien, konden de placebogecontroleerde trials, zoals de HERS en WHI, deze resultaten niet bevestigen. Zij vonden geen of juist een verhoogd risico op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten bij vrouwen die hormoontherapie gebruikten. Mogelijk zijn de resultaten van de WHI niet direct te extrapoleren naar vrouwen die in de klinische praktijk een indicatie hebben voor hormoontherapie vanwege hun overgangsklachten. Meer gedetailleerde analyses suggereren dat hormoontherapie mogelijk een beschermend effect heeft, maar dat het zich beperkt tot specifieke subgroepen van vrouwen. Momenteel wordt hier meer onderzoek naar gedaan. Hormoontherapie wordt voor de preventie van hart- en vaatziekten niet aanbevolen.

Als er vasomotore klachten voorkomen, die het dagelijks functioneren belangrijk beperken, wordt er aanbevolen om de voor- en nadelen van hormoontherapie af te wegen.

Gebruikte literatuur

1. Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab* 1987 December;65(6):1231-7.
2. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992 November;7(10):1342-6.
3. World Health organization. Research on menopause in the 1990's. Geneva, Switzerland: World Health organization, 1996; 1996.
4. Utian WH. Semantics, menopause-related terminology, and the STRAW reproductive aging staging system. *Menopause* 2001 November;8(6):398-401.
5. Burger HG, Hale GE, Robertson DM, Dennerstein L. A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. *Hum Reprod Update* 2007 November;13(6):559-65.
6. de Vries E., den Tonkelaar I, van Noord PA, van der Schouw YT, te Velde ER, Peeters PH. Oral contraceptive use in relation to age at menopause in the DOM cohort. *Hum Reprod* 2001 August;16(8):1657-62.
7. Morabia A, Costanza MC. International variability in ages at menarche, first livebirth, and menopause. World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Am J Epidemiol* 1998 December 15;148(12):1195-205.
8. Cooper GS, Sandler DP, Bohlig M. Active and passive smoking and the occurrence of natural menopause. *Epidemiology* 1999 November;10(6):771-3.
9. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale GA, Harlow SD, Skurnick J. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol* 2001 May 1;153(9):865-74.
10. Stanford JL, Hartge P, Brinton LA, Hoover RN, Brookmeyer R. Factors influencing the age at natural menopause. *J Chronic Dis* 1987;40(11):995-1002.
11. van Noord PA, Dubas JS, Dorland M, Boersma H, te VE. Age at natural menopause in a population-based screening cohort: the role of menarche, fecundity, and lifestyle factors. *Fertil Steril* 1997 July;68(1):95-102.
12. Sklar C. Maintenance of ovarian function and risk of premature menopause related to cancer treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;(34):25-7.
13. Coulam CB. Premature gonadal failure. *Fertil Steril* 1982 December;38(6):645-55.
14. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000 September;96(3):351-8.

15. Nelson HD, Haney E, Humphrey L, Miller J, Nedrow A, Nicolaidis C, Vesco K, Walker M, Bougatsos C, Nygren P. Management of menopause-related symptoms. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005 March;(120):1-6.
16. Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, Keyzer JJ, Wijnands-van Gent CJ, Samsioe GN, Nilsson PM, van der Schouw YT. Vasomotor symptoms are associated with a lower bone mineral density. Accepted for publication in *Menopause* 2008.
17. Freedman RR. Biochemical, metabolic, and vascular mechanisms in menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 1998 August;70(2):332-7.
18. Freedman RR. Menopausal hot flashes. In: Lobo R, editor. *Treatment of the postmenopausal women. Basic and clinical aspects.* third edition ed. Elsevier Inc.; 2007. p. 187-98.
19. Etgen AM, Ansonoff MA, Quesada A. Mechanisms of ovarian steroid regulation of norepinephrine receptor-mediated signal transduction in the hypothalamus: implications for female reproductive physiology. *Horm Behav* 2001 September;40(2):169-77.
20. Casper RF, Yen SS, Wilkes MM. Menopausal flushes: a neuroendocrine link with pulsatile luteninizing hormone secretion. *Science* 1979 August 24;205(4408):823-5.
21. Whiteman MK, Staropoli CA, Benedict JC, Borgeest C, Flaws JA. Risk factors for hot flashes in midlife women. *J Womens Health (Larchmt)* 2003 June;12(5):459-72.
22. Campagnoli C, Morra G, Belforte P, Belforte L, Prelato TL. Climacteric symptoms according to body weight in women of different socio-economic groups. *Maturitas* 1981 December; 3(3-4):279-87.
23. Erlik Y, Meldrum DR, Judd HL. Estrogen levels in postmenopausal women with hot flashes. *Obstet Gynecol* 1982 April;59(4):403-7.
24. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, Sternfeld B, Matthews K. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health* 2006 July;96(7):1226-35.
25. Thurston RC, Sowers MR, Chang Y, Sternfeld B, Gold EB, Johnston JM, Matthews KA. Adiposity and reporting of vasomotor symptoms among midlife women: the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol* 2008 January 1;167(1):78-85.
26. Whiteman MK, Staropoli CA, Langenberg PW, McCarter RJ, Kjerulff KH, Flaws JA. Smoking, body mass, and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol* 2003 February;101(2):264-72.
27. Freedman RR. Hot flash trends and mechanisms. *Menopause* 2002 May;9(3):151-2.
28. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987 April 30;316(18):1105-10.
29. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976 October;85(4):447-52.

30. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006 March;13(2):265-79.
31. Stoffers HE, Kester AD, Kaiser V, Rinkens PE, Kitslaar PJ, Knottnerus JA. The diagnostic value of the measurement of the ankle-brachial systolic pressure index in primary health care. *J Clin Epidemiol* 1996 December;49(12):1401-5.
32. Shinozaki T, Hasegawa T, Yano E. Ankle-arm index as an indicator of atherosclerosis: its application as a screening method. *J Clin Epidemiol* 1998 December;51(12):1263-9.
33. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ* 1996 December 7;313(7070):1440-4.
34. Atsma F, van der Schouw YT, Grobbee DE, Hoes AW, Bartelink ML. No added value of age at menopause and the lifetime cumulative number of menstrual cycles for cardiovascular risk prediction in postmenopausal women. *Int J Cardiol* 2007 December 4.
35. Warren MP, Halpert S. Hormone replacement therapy: controversies, pros and cons. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004 September;18(3):317-32.
36. Augoulea A, Mastorakos G, Lambrinouadaki I, Christodoulakos G, Creasas G. Role of postmenopausal hormone replacement therapy on body fat gain and leptin levels. *Gynecol Endocrinol* 2005 April;20(4):227-35.
37. Reckelhoff JF. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Int J Clin Pract Suppl* 2004 March;(139):13-9.
38. Wu SI, Chou P, Tsai ST. The impact of years since menopause on the development of impaired glucose tolerance. *J Clin Epidemiol* 2001 February;54(2):117-20.
39. Pasquali R, Casimirri F, Pascal G, Tortelli O, Morselli LA, Bertazzo D, Vicennati V, Gaddi A. Influence of menopause on blood cholesterol levels in women: the role of body composition, fat distribution and hormonal milieu. *Virgilio Menopause Health Group. J Intern Med* 1997 March;241(3):195-203.
40. Masarei JR, Armstrong BK, Skinner MW, Ratajczak T, Hahnel R, Crooke D, Clarke HT. HDL-cholesterol and sex-hormone status. *Lancet* 1980 January 26;1(8161):208.
41. Kuller LH, Gutai JP, Meilahn E, Matthews KA, Plantinga P. Relationship of endogenous sex steroid hormones to lipids and apoproteins in postmenopausal women. *Arteriosclerosis* 1990 November;10(6):1058-66.
42. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, Powell JG. The relation of endogenous sex steroid hormone concentrations to serum lipid and lipoprotein levels in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1990 November;132(5):884-94.

43. Berge LN, Bonna KH, Nordoy A. Serum ferritin, sex hormones, and cardiovascular risk factors in healthy women. *Arterioscler Thromb* 1994 June;14(6):857-61.
44. Lambrinouadaki I, Christodoulakos G, Rizos D, Economou E, Argeitis J, Vlachou S, Creatsa M, Kouskouni E, Botsis D. Endogenous sex hormones and risk factors for atherosclerosis in healthy Greek postmenopausal women. *Eur J Endocrinol* 2006 June;154(6):907-16.
45. Verhoeven MO, van der Mooren MJ, Teerlink T, Verheijen RH, Scheffer PG, Kenemans P. The influence of physiological and surgical menopause on coronary heart disease risk markers. *Menopause* 2008 September 10.
46. Dubey RK, Imthurn B, Barton M, Jackson EK. Vascular consequences of menopause and hormone therapy: importance of timing of treatment and type of estrogen. *Cardiovasc Res* 2005 May 1;66(2):295-306.
47. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis* 1995 November;38(3):199-210.
48. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133(12):933-41.
49. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991 January;20(1):47-63.
50. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA* 1998;280(7):605-13.
51. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, McNamee R, Elstein M, Kay C, Seif M, Buckley H. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002 December 21;360(9350):2001-8.
52. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001 October 25;345(17):1243-9.
53. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343(8):522-9.
54. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Lobo RA, Shoupe D, Mahrer PR, Faxon DP, Cashin-Hemphill L, Sanmarco ME, French WJ, Shook TL, Gaarder TD, Mehra AO, Rabbani R, Sevanian A, Shil AB, Torres M, Vogelbach KH, Selzer RH. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2003;349(6):535-45.

55. Angerer P, Stork S, Kothny W, Schmitt P, von SC. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis : a randomized, controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(2):262-8.
56. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, Selzer RH, Liu Cr CR, Liu Ch CH, Azen SP. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001 December 4;135(11):939-53.
57. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 July 17;288(3):321-33.
58. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van HL, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004 April 14;291(14):1701-12.
59. Matthews KA, Kuller LH, Wing RR, Meilahn EN, Plantinga P. Prior to use of estrogen replacement therapy, are users healthier than nonusers? *Am J Epidemiol* 1996 May 15;143(10):971-8.
60. Pedersen AT, Ottesen B. Issues to debate on the Women's Health Initiative (WHI) study. Epidemiology or randomized clinical trials--time out for hormone replacement therapy studies? *Hum Reprod* 2003 November;18(11):2241-4.
61. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med* 2003 February 13;348(7):645-50.
62. Holm P, Stender S, Andersen HO, Hansen BF, Nordestgaard BG. Antiatherogenic effect of estrogen abolished by balloon catheter injury in cholesterol-clamped rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 August;17(8):1504-11.
63. van der Schouw YT, Grobbee DE. Menopausal complaints, oestrogens, and heart disease risk: an explanation for discrepant findings on the benefits of post-menopausal hormone therapy. *Eur Heart J* 2005 July;26(14):1358-61.
64. Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, Keyzer JJ, Wijnands-van Gent CJ, Samsioe GN, Nilsson PM, van der Schouw YT. Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2008 June;51(6):1492-8.
65. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and sub-clinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation

Heart Study. *Circulation* 2008 September 16;118(12):1234-40.

66. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007 April 4;297(13):1465-77.
67. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, Kuller LH, Cochrane BB, Hunt JR, Ludlam SE, Pettinger MB, Gass M, Margolis KL, Nathan L, Ockene JK, Prentice RL, Robbins J, Stefanick ML. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007 June 21;356(25):2591-602.

