



*Menopauze & Hart- en Vaatziekten:  
Kip of Ei?*

Oratie Yvonne T. van der Schouw



Universitair Medisch Centrum  
*Utrecht*

# *Menopauze & Hart- en Vaatziekten: Kip of Ei?*

Inaugurele rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt  
hoogleraar in de Epidemiologie van Chronische Ziekten  
aan de Faculteit der Geneeskunde van de Universiteit Utrecht op  
maandag 2 november 2009 door dr.ir. Yvonne T. van der Schouw.

## *Inhoudsopgave*

1. Inleiding.....	4
2. Achtergrond.....	4
2.1 De menopauze.....	4
3. Overgangsklachten.....	10
3.1 Achtergrond.....	10
3.2 Onderzoeksplannen.....	12
4. Kip of ei.....	13
4.1 Achtergrond.....	13
4.2 Onderzoeksplannen.....	15
5. Algehele veroudering.....	17
5.1 Achtergrond.....	17
5.2 Onderzoeksplannen.....	18
6. Een vruchtbare omgeving.....	21
7. Woorden van dank.....	24
8. Referenties.....	27

Meneer de Rector Magnificus,  
leden van de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht,  
zeer gewaardeerde toehoorders,

## *1. Inleiding*

“Hart- en vaatziekten bij vrouwen. Waarom, vrouwen krijgen toch veel vaker borstkanker?”, is een veelgehoorde reactie als ik vertel waar mijn onderzoek zich op richt. Veel vrouwen denken nog steeds dat borstkanker de belangrijkste ziekte is waar vrouwen bij het ouder worden mee te maken krijgen. Dat is niet het geval. Toen ik in Utrecht kwam werken in september 1993 wist ik dat ook niet. Sinds ik mijn eerste schreden zette op het onderzoeksterrein van menopauze, of de overgang, en hart- en vaatziekten bij vrouwen, ben ik er echter door geraakt. Ik ben dan ook bijzonder blij met de leerstoel die ik vandaag aanvaard, waardoor ik in de gelegenheid wordt gesteld dit fascinerende onderzoek verder voort te zetten. Ik wil u graag de komende 45 minuten duidelijk maken hoever we staan met de kennis over dit onderwerp, en wat ik de komende jaren nog graag verder wil onderzoeken.

## *2. Achtergrond*

### **2.1 De menopauze**

“De onsmakelijke waarheid dat alle vrouwen na de overgang castraten zijn, moet onder ogen worden gezien. Een onbehandelde menopauze berooft vrouwen van hun vrouwelijkheid en ruïneert de kwaliteit van hun leven”.

Dit was de heilige overtuiging van Dr. Robert A. Wilson, gynaecoloog in New York, en zijn vrouw Thelma in de zestiger jaren, van de vorige eeuw inmiddels. In 1963 hielden zij een hartstochtelijk pleidooi in de wetenschappelijke literatuur. In 1968 volgde een boek voor het grote publiek, 'Feminine Forever'<sup>(1)</sup>, met ruime aandacht door de pers in onder andere het modetijdschrift Vogue. Volgens het echtpaar was de postmenopauze een periode waarin het gebrek aan het vrouwelijk geslachtshormoon, oestrogeen, het leven maar miserabel maakte, en niet alleen voor de vrouw in kwestie. Ook de echtgenoot van de patiënt, gezin en omgeving waren slachtoffer van dit oestrogeentekort bij de patiënt.

De menopauze, of de overgang, is het uiteindelijke resultaat van de veroudering van de eierstokken, met een vakterm ovaria genoemd. Ovariële veroudering treedt op als gevolg van een vermindering van het aantal follikels met het toenemen van de leeftijd van de vrouw. Een follikel is een vrouwelijke eicel met de daaromheen liggende lagen die nodig zijn voor de voeding en bescherming van de eicel. Bij de geboorte bevatten de ovaria enkele miljoenen follikels, de gehele voorraad voor de rest van het vruchtbare leven van de vrouw.

Na de geboorte neemt die voorraad snel af; bij het begin van de puberteit, als de menstruaties beginnen, zijn er nog zo'n 300.000 over.

Vervolgens neemt het aantal follikels met iedere menstruatie met een paar honderd af. Vanaf de leeftijd van ongeveer 37 à 38 jaar gaat de afname sneller. Als bij een gemiddelde leeftijd van ongeveer 45 jaar de voorraad follikels is afgenomen tot een paar duizend, wordt de menstruatiecycclus onregelmatig. Bij een aantal van ongeveer duizend follikels of minder kan het hormonale systeem dat nodig is voor de menstruatie niet langer worden onderhouden. De menstruatie stopt

geheel, waarop de menopauze is ingetreden. Hoewel de gemiddelde leeftijd van menopauze wereldwijd en ook in Nederland ongeveer 50-51 jaar is, is er een grote spreiding tussen vrouwen, grofweg variërend tussen 40 en 60 jaar.

Behalve het *aantal* follikels neemt ook de *kwaliteit* ervan af met het ouder worden van de vrouw. Dit alles heeft gevolgen voor de vruchtbaarheid, die al afneemt voor de overgang daadwerkelijk is ingetreden. Vanaf het 31<sup>e</sup> jaar neemt de vruchtbaarheid al af, en mogelijk zijn vrouwen op een gemiddelde leeftijd van 41 jaar al feitelijk onvruchtbaar, zo'n tien jaar voordat dit merkbaar is door het intreden van de menopauze.<sup>(2)</sup>

Zoals bekend zijn hart- en vaatziekten de belangrijkste doodsoorzaak in Westerse landen, zoals Nederland, waar ze 30% van de sterfte vormen. Ze zijn hard op weg dat ook te worden in de zich ontwikkelende landen, waar nu nog infectieziekten doodsoorzaak nummer 1 zijn. De ziekten van de kransslagaderen, of de coronaire hartziekten, zoals het hartinfarct, vormen hier een derde deel van.<sup>(3)</sup> Ik zal mij in het vervolg van mijn betoog vooral richten op de coronaire hartziekten.<sup>(4)</sup>

Dat hart- en vaatziekten niet alleen bij mannen, maar ook bij vrouwen de belangrijkste doodsoorzaak zijn, is veel minder bekend. In Nederland stierf in 2007 32% van het aantal overleden vrouwen aan hart- en vaatziekten, en dus een derde daarvan, 10% van het totaal aantal sterfgevallen, aan coronaire hartziekten. In datzelfde jaar overleed 5% van de vrouwen aan borstkanker, en 27% aan alle typen kanker samen. Ofschoon de sterfte aan hart- en vaatziekten de laatste jaren minder wordt, neemt het aantal ziekenhuisopnamen voor hart- en vaatziekten toe. In de afgelopen 25 jaar is het opnamecijfer voor hart- en vaatziekten bij vrouwen sterker toegenomen dan bij mannen.<sup>(5)</sup>

Terwijl coronaire hartziekten bij mannen beginnen op te treden vanaf een leeftijd van ongeveer 35 a 40 jaar, is dat bij vrouwen pas het geval vanaf een jaar of 50. Rond het vijftigste jaar treedt, zoals eerder gezegd, ook de menopauze op. De suggestie is daarmee gewekt dat vrouwen tot de overgang beschermd zijn tegen coronaire hartziekten.

De eierstokken produceren het vrouwelijk geslachtshormoon oestrogeen. De afname van het aantal en de kwaliteit van de follikels voorafgaand aan de overgang leidt tot een daling van de oestrogeenproductie.

Oestrogeen is lang gezien als de meest waarschijnlijke verklaring voor het lage risico op coronaire hartziekten bij premenopauzale vrouwen. Rond de overgang daalt de productie van oestrogenen door het lichaam met 80%. Onderzoek bij jonge vrouwen bij wie beide eierstokken om uiteenlopende redenen moesten worden verwijderd, heeft laten zien dat zij daarna een verhoogd risico op hart- en vaatziekten liepen. Dit hoge risico was er niet wanneer ze na de operatie langdurig oestrogeenpillen gebruikten.

Ik ben mijn loopbaan in Utrecht begonnen met een studie naar menopauzeleeftijd en risico op sterfte aan hart- en vaatziekten. Ik vond dat hoe later een vrouw in de overgang komt, hoe minder kans ze heeft om te overlijden aan hart- en vaatziekten.<sup>(6)</sup> Later heeft Miriam de Kleijn dit bevestigd in de gegevens van de Nijmeegse borstkankerscreening in een samenwerking met Prof. André Verbeek<sup>(7)</sup>. Femke Atsma heeft een aantal jaren geleden de beschikbare gegevens in de literatuur samengevoegd in een zogenoemde meta-analyse, met dezelfde conclusie.<sup>(8)</sup> Als de menopauze laat optreedt, staat het lichaam langer bloot aan de oestrogenen die in de eierstokken worden gemaakt. Dit zou de reden kunnen zijn voor het beschermende effect van een late menopauze.

Als het niet meer maken van oestrogenen door het lichaam van een vrouw leidt tot een hoger risico op coronaire hartziekten, dan is het een logische gedachte dat het risico op coronaire hartziekten na de overgang weer verlaagd kan worden door oestrogenen te gebruiken in pil- of pleistervorm. Het credo van dr. Wilson en zijn echtgenote Thelma uit New York was dan ook om oestrogeenpillen te gaan gebruiken. Niet alleen tegen overgangsklachten, maar ook om de ongunstige effecten van de hormoonafname op organen zoals hart en vaten op te heffen. “Feminine forever”, maar dan ook wel “estrogen forever”.

Er zijn vele studies uitgevoerd waar onderzoekers grote groepen vrouwen voor meerdere jaren hebben gevolgd. Epidemiologen noemen dat ‘observationele studies’. In observationele studies volgen onderzoekers wat er gebeurt met studiedeelnemers, zonder dat ze daarbij iemand een behandeling opleggen. De deelnemers bepalen zelf hoe ze leven, bijvoorbeeld of ze gaan roken. Maar ook of ze een recept voor medicijnen, zoals oestrogeentherapie, accepteren. In observationele studies is onderzocht of de vrouwen die oestrogeentherapie gebruikten na de overgang, minder kans hadden op coronaire hartziekten dan vrouwen die dat niet deden. In deze studies hadden de oestrogeengebruiksters inderdaad een lager coronair risico, wel 35-50% lager dan de niet-gebruiksters.<sup>(9)</sup> Dit werd niet alleen gevonden voor vrouwen die bij het starten met hormoontherapie in principe gezond waren, maar ook bij vrouwen die al coronaire hartziekten hadden als ze begonnen met de oestrogenen.

Deze bevindingen hebben geleid tot het paradigma dat een oestrogeentekort coronaire hartziekten veroorzaakt, en dat het geven van oestrogeentherapie goed is voor alle postmenopauzale vrouwen.



Een beschermend effect van oestrogenen leek ook biologisch plausibel. In studies werden gunstige effecten van hormoontherapie gevonden op vetgehaltes in het bloed, de vaatwand, stollingsparameters, en de glucosehuishouding, allemaal factoren die van invloed zijn op de uiteindelijke kans op coronaire hartziekten. Onder meer hierom bracht het bekende Amerikaanse tijdschrift Time Magazine in 1995 een cover-artikel uit over hormoontherapie: “Estrogen: Every woman’s dilemma”, oftewel: “Oestrogeen, het dilemma voor iedere vrouw”. Maar uiteindelijk moeten alle geneesmiddelen voordat ze worden toegelaten op de markt, getest worden in studies waarbij een deel het nieuwe geneesmiddel krijgt, en een ander deel een placebo, een nepmiddel dat er hetzelfde uitziet als de echte pil. Wie wat krijgt, wordt door het lot bepaald. Dit is een gerandomiseerde studie. Deze studieopzet verschilt van de observationele studies, omdat deelnemers niet meer zelf bepalen of ze oestrogenen gebruiken. Het lot bepaalt dat voor hen. Artsen en proefpersonen zelf weten niet wat de proefpersonen slikken. Alleen in zo’n opzet kan betrouwbaar worden onderzocht of oestrogenen inderdaad beschermen tegen coronaire hartziekten bij postmenopauzale vrouwen.

Ik kan me nog levendig herinneren dat de resultaten van de eerste grote gerandomiseerde trial bekend werden gemaakt. Ik zat met open mond achter mijn computer de resultaten te lezen. Vier jaar gebruik van oestrogeentherapie gaf *geen* bescherming tegen hart- en vaatziekten. In de LA Times vertelt een van de deelnemende artsen dat je een speld kon horen vallen toen de resultaten voor het eerst werden gepresenteerd. Geen effect op coronaire hartziekten, dat had niemand verwacht. Inmiddels zijn met oestrogeentherapie een aantal van dit soort studies gedaan, grote studies, met duizenden deelnemende vrouwen. Deze

studies lieten geen coronaire bescherming zien van het gebruik van oestrogenen. Deze bevindingen van de grote trials roepen vragen op over de rol van menopauze en oestrogenen in het ontstaan van coronaire hartziekten<sup>(10)</sup>. Ze roepen ook vragen op over de geldigheid van het huidige paradigma dat oestrogenen geven goed is voor vrouwen na de overgang.

Natuurlijk zijn er verschillende verklaringen bedacht voor deze discrepantie in bevindingen tussen de grote studies in de populaties, de observationele studies, aan de ene kant, en de gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies, de clinical trials, aan de andere kant. Ik denk dat er andere, ook waarschijnlijke verklaringen zijn, waar tot nu toe nog weinig aandacht voor is geweest.

### *3. Overgangsklachten*

#### **3.1 Achtergrond**

Behalve het feit dat vrouwen zelf kiezen voor oestrogeentherapie in observationele studies en dat het lot bepaalt wie het gebruikt in clinical trials, is er nog een ander groot verschil tussen de twee typen studies. In de observationele studies zullen vrouwen de oestrogeentherapie veel vaker hebben gebruikt vanwege een reden. Zij zijn met klachten naar een arts gegaan. Die arts heeft in die klachten een indicatie voor behandeling met hormonen gezien. De meest voorkomende indicatie voor oestrogeentherapie is het hebben van overgangsklachten, en met name de opvliegers en het nachtzweeten. In de clinical trials deden vrouwen met overgangsklachten vaak niet mee. Ook werden ze in sommige trials zelfs van deelname uitgesloten,

omdat het niet fatsoenlijk werd geacht dat ze 50% kans hadden om gedurende de hele studie een placebo te krijgen. En dat terwijl er een effectieve behandeling voor overgangsklachten bestaat, namelijk oestrogeentherapie. In de observationele studies is de kans dus groot dat vrouwen zijn begonnen aan oestrogeentherapie omdat ze er een reden voor hadden, een indicatie, namelijk overgangsklachten. Recent hebben wij de hypothese gepubliceerd dat de hart -en vaatziekten risico's bij vrouwen met overgangsklachten verschillen van vrouwen zonder overgangsklachten. Het is mogelijk dat vrouwen met overgangsklachten een ander cardiovasculair risicoprofiel hebben dan vrouwen zonder overgangsklachten. Het is ook mogelijk dat vrouwen met overgangsklachten een andere respons op oestrogeentherapie hebben.

We wilden natuurlijk onderzoeken of vrouwen met overgangsklachten, en dan met name opvliegers en nachtzweten, inderdaad een ander coronair risicoprofiel hadden dan vrouwen zonder die klachten. Het onderzoek van Gerrie-Cor Gast, waarop zij in maart volgend jaar hoopt te promoveren, richt zich voor een belangrijk deel op deze vraag. Door de uitstekende samenwerking met Prof. Victor Pop en dr. Jules Keijzer, van het EPOS onderzoek in Eindhoven, en met de hoogleraren Samsioe en Nilsson van het WHILA onderzoek in Lund, Zweden, was dat mogelijk. In beide onderzoeken waren aan een paar duizend vrouwen vragen gesteld over overgangsklachten, en tevens cardiovasculaire risicofactoren gemeten. Gerrie-Cor Gast heeft in deze gegevens laten zien dat de vrouwen met opvliegers en nachtzweten hogere waarden van cholesterol, glucose en bloeddruk hebben, en ook meer overgewicht<sup>(11)</sup>. En hoewel vrouwen met klachten wel lagere oestrogeenspiegels hadden, konden de verbanden tussen overgangsklachten en coronaire risicofactoren niet worden toegeschreven aan die lagere oestrogeenspiegels.

### 3.2 Onderzoeksplannen

Deze bevindingen leveren duidelijke aanwijzingen dat vrouwen met overgangsklachten cardiovasculair anders zijn dan vrouwen zonder overgangsklachten. In de komende jaren wil ik graag onderzoeken wat de rol van overgangsklachten precies is. Ondanks de twee studies die we nu gedaan hebben, zijn nog vele vragen onbeantwoord. We hebben nu gekeken naar coronaire risicofactoren, maar hebben vrouwen met overgangsklachten ook daadwerkelijk een hoger risico op coronaire hartziekten? En helpt oestrogeentherapie dan om in die groep vrouwen het coronaire risico wel te verlagen? En hoe komt het nou dat die overgangsklachten het coronaire risico verhogen, heeft dat toch iets te maken met oestrogeenspiegels in het bloed? Er zijn aanwijzingen dat opvliegers en nachtzweeten vooral ontstaan als de oestrogeenspiegels heel erg gaan fluctueren. Het opheffen van die fluctuaties door oestrogenen te geven werkt heel goed tegen overgangsklachten, maar spelen die fluctuaties ook een rol in het coronaire risico? Of gebeuren er wellicht andere dingen tijdens een opvlieger die dit risico beïnvloeden? Hier is nog relatief weinig onderzoek naar gedaan, het is een braakliggend terrein.

Inmiddels zijn er vele andere, effectieve en veilige geneesmiddelen beschikbaar om het coronaire risico bij vrouwen te verlagen. Ik denk daarom dat oestrogeentherapie voor behandeling of preventie van coronaire hartziekten niet meer een belangrijke rol gaat spelen. Toch is het belangrijk om de vragen die ik zojuist noemde te beantwoorden. Op dit moment is er namelijk grote twijfel onder artsen en vrouwen zelf of opvliegers nog wel veilig behandeld kunnen worden met oestrogeentherapie. De resultaten van de grote clinical trials hebben ertoe geleid dat men terughoudender is geworden met het voor-

schrijven van oestrogenen<sup>(12)</sup>. Vaak wordt het zekere voor het onzekere genomen, en wordt de therapie niet meer voorgeschreven. Als ik zou kunnen laten zien dat oestrogeentherapie bij vrouwen met overgangsklachten in ieder geval niet gepaard gaat met een *hogere* risico op coronaire hartziekten, zou dat kunnen helpen om de beslissing om de effectieve behandeling van overgangsklachten toch voor te schrijven, makkelijker te maken.

## 4. *Kip of ei*

### 4.1 Achtergrond

Roken is een van de belangrijkste risicofactoren voor coronaire hartziekten, ik denk dat dat bij de meeste mensen wel bekend is. Rokers hebben gemiddeld twee keer zoveel kans om een coronaire hartziekte te krijgen als niet-rokers. Wat waarschijnlijk minder bekend is, is dat vrouwen een sterker effect ondervinden van het roken dan mannen. Waar het relatieve risico voor rokende mannen wordt geschat tussen anderhalf en twee, is dit voor vrouwen tussen twee en drie-en-een-half. Roken is ook een van de weinige factoren waarvan bekend is dat die invloed hebben op de menopauzeleeftijd. In de gegevens van het Prospect-onderzoek van het Julius Centrum vonden wij dat rokende vrouwen 10 tot 24 maanden eerder in de overgang komen dan niet-rokende vrouwen. Het Prospect-onderzoek is een grote studie onder ruim zeventienduizend vrouwen in Utrecht en omstreken, en het is ook onderdeel van een grote studie onder ruim een half miljoen Europeanen in 10 verschillende landen. Midden jaren negentig hebben we bij deze vrouwen uitgebreide vragenlijsten afgenomen. We wilden

van leefstijlgewoontes en reproductiegeschiedenis werkelijk het naadje van de kous weten. Met behulp van die gegevens kon Kristel van Asselt laten zien dat roken inderdaad de menopauze vervroegt. Dit effect leek vooral te bestaan bij vrouwen die *rond de menopauze* roken. Het effect werd niet gezien bij vrouwen die ruim voor de menopauze waren gestopt met roken.<sup>(13)</sup> Een van de belangrijkste coronaire risicofactoren is dus ook een belangrijke factor in het bepalen van het moment waarop de menopauze intreedt.

Deze bevinding was aanleiding om nog eens verder na te denken over de relatie menopauze en coronaire hartziekten. Het leek er wel op alsof de processen “veroudering van de eierstokken” en “veroudering van het vaatstelsel” dezelfde risicofactor delen. Dat zou kunnen betekenen dat de relatie tussen menopauze en coronaire hartziekten andersom zou kunnen zijn dan we altijd gedacht hebben. We zijn er lang van overtuigd geweest dat een vroege menopauze een hoger risico op coronaire hartziekten tot gevolg heeft. Het zojuist genoemde mechanisme zou omgekeerd kunnen betekenen dat vroege veroudering van het vaatstelsel wel eens vroege veroudering van de eierstokken tot gevolg zou kunnen hebben. Ineens was niet meer zo duidelijk wat de kip en wat het ei is. Dat vroeg natuurlijk ook om nader onderzoek, om deze hypothese wat meer handen en voeten te geven.

Als de coronaire risicofactor *roken* een risicofactor voor een eerder optredende menopauze is, zijn andere coronaire risicofactoren dat dan ook? Dat was de vraag die we ons als eerste stelden. Om die te beantwoorden hebben we een beroep gedaan op onze al jaren bestaande samenwerking met de onderzoekers van de beroemde Framingham Heart Study in de Verenigde Staten van Amerika. De Framingham Heart Studie is gestart in 1948 in het stadje Framingham, vlakbij

Boston, in de Amerikaanse staat Massachusetts, onder ruim 5000 inwoners tussen 30 en 62 jaar. Deze mensen zijn en worden nu nog steeds om de twee jaar onderzocht en ondervraagd, en de studie is dan ook de langstlopende epidemiologische studie ter wereld. In 1971 is het onderzoek uitgebreid met ruim 5000 kinderen van de oorspronkelijke deelnemers. Inmiddels heeft men de studie nog verder uitgebreid door ook ruim 4000 kleinkinderen van de oorspronkelijke deelnemers in de studie op te nemen. Van deze schat aan informatie kon Helen Kok gebruik maken om verbanden te bestuderen tussen coronaire risicofactoren gemeten in een periode van 10 jaar voorafgaand aan de overgang, en de leeftijd waarop de overgang optrad. Zij vond onder andere dat een hoger cholesterolgehalte in het bloed voor de overgang leidde tot een eerder optredende overgang. Omdat de deelnemers iedere 2 jaar opnieuw werden onderzocht, kon ook gekeken worden naar het effect op de menopauzeleeftijd van een risicofactor die steeg of daalde in de 10 jaar voorafgaand aan de overgang. Zo vond Helen Kok dat stijgingen in cholesterol en bloeddruk en toenemend overgewicht óók leidden tot een eerdere menopauze, terwijl dalingen in cholesterol en bloeddruk leidden tot een latere overgang<sup>(14)</sup>. Al met al suggereert dit dat ongunstiger coronaire risicofactoren inderdaad leiden tot een eerdere menopauze.

#### **4.2 Onderzoeksplannen**

Voor zover ik in de literatuur en op congressen heb kunnen vinden zijn wij tot nu toe de enigen die naar deze relatie op deze manier onderzoek hebben gedaan. Ik wil in de komende jaren meer onderzoek doen om de hypothese dat een vasculair verouderingsproces een rol speelt in het bepalen van het moment waarop de overgang optreedt, verder uit te werken. Ik zou graag de studie van Helen Kok nog eens

herhalen in andere populaties. Je moet je er als onderzoeker van verzekeren dat je geen toevalsbevinding hebt gedaan, ook al heb je je onderzoek nog zo zorgvuldig opgezet.

Ook wil ik graag onderzoek doen waarbij ik gebruik maak van zogenoemde intermediaire cardiovasculaire eindpunten. Dat wil zeggen: meetbare tussenstadia in het proces dat uiteindelijk leidt tot hart- en vaatziekten waarmee mensen bij de dokter terechtkomen. Coronaire hartziekten ontstaan niet van de ene dag op de andere. Het begint met erfelijk bepaalde gevoeligheid, wat in combinatie met minder gezonde gewoontes, zoals roken, weinig bewegen, ongezond eten, leidt tot ongunstige veranderingen in risicofactoren, zoals bijvoorbeeld overgewicht, cholesterol en bloeddruk. Al snel daarna kun je effecten ook zien in de vaatwand, waar plaques van atherosclerose ontstaan, waardoor de wand van het bloedvat dikker wordt. Het is mogelijk om met technieken die pijnloos en zonder risico zijn, zoals met echo, of ultrageluid, de dikte van vaatwanden te meten. Dit kan heel goed gedaan worden in de grote halsslagader. Een dikkere wand van de halsslagader is een goede indicator voor het aanwezig zijn van een cardiovasculair verouderingsproces.

Een andere maat voor het aanwezig zijn van vasculaire veroudering is de stijfheid van vaten. Bloedvaten moeten met iedere hartslag kunnen verwijden en daarna weer vernauwen. Hoe ouder mensen worden, hoe stijver de vaten worden, en hoe moeilijker het verwijden en vernauwen gaat. Ook dit proces is te meten op een pijnloze en risicoloze manier. Met behulp van echoapparatuur wordt de stroomsnelheid van het bloed door de grote lichaamsslagader gemeten. Die stroomsnelheid is een indicator voor de stijfheid van de aorta.

Graag wil ik onderzoeken of vrouwen die premenopauzaal een dikkere



vaatwand van de halsslagader, of een stijvere grote lichaamsslagader hebben, ook daadwerkelijk eerder in de overgang komen dan vrouwen met een dunnere halsslagaderwand, of een soepelere grote lichaamsslagader.

Natuurlijk zou het nog veel interessanter zijn om direct in de slagaders van de eierstokken te onderzoeken of en hoeveel atherosclerose aanwezig is, en of vrouwen die meer atherosclerose in die vaten hebben eerder in de overgang komen dan vrouwen die dat niet hebben.

Literatuurstudie liet echter zien dat dit soort metingen nog niet zijn gedaan. Er is nog geen methode beschikbaar om de conditie van de vaten in de eierstokken betrouwbaar vast te stellen. Pilotonderzoek van Summastudent Martijn Schraven in samenwerking met Prof. Matthias Prokop en dr. Annemarieke Rutten liet zien dat het heel erg moeilijk is om in die kleine kronkelige vaten metingen te doen.

## *5. Algehele veroudering*

### **5.1 Achtergrond**

Het is nog niet duidelijk of het verband tussen veroudering van de ovaria en veroudering van het vaatstelsel een specifiek verband, zoals een vasculaire oorzaak voor ovariële veroudering. Het is mogelijk dat het beiden uitingen zijn van een in het hele lichaam optredend verouderingsproces. Aanwijzingen daarvoor komen uit studies bij patiënten met zeldzame verouderingsziekten, (Hutchinson Guilford progeria, Syndroom van Werner, Ataxia Telangiectasia, of Down Syndroom), die ook vaak onvruchtbaar blijken te zijn, of, wanneer ze wel vruchtbaar zijn, eerder in de overgang komen.

Ook zijn er epidemiologische studies die laten zien dat vrouwen die eerder in de overgang komen, korter leven. Of dat vrouwen die na hun 45<sup>e</sup> nog een kind krijgen, dat wil zeggen die lang vruchtbaar zijn, en dus laat in de overgang komen, langer leven. Marlies Ossewaarde heeft gebruik gemaakt van de gegevens van het eerste cohort vrouwen dat in Utrecht is verzameld, het DOM-cohort. Ze liet zien dat vrouwen die voor hun veertigste in de overgang komen gemiddeld bijna twee jaar korter leven dan vrouwen die na hun 55<sup>e</sup> in de overgang komen<sup>(15)</sup>. Dit zou kunnen betekenen dat ovariële veroudering een uiting is van een algeheel verouderingsproces in het hele lichaam, waarbij de veroudering dan niet specifiek beperkt hoeft te zijn tot het vaatstelsel.

## 5.2 Onderzoeksplannen

Om deze hypothese te kunnen bestuderen, zou gebruik kunnen worden gemaakt van studies die in het verleden zijn opgezet en waarbij van een voldoende aantal deelnemers de levensduur bekend is. Een voorbeeld van zo'n studie is de EPIC-studie, wat staat voor European Prospective Investigation into Cancer and nutrition. EPIC is een cohortstudie onder ruim een half miljoen Europeanen, waar Utrecht met het Prospectonderzoek deel van uitmaakt. Met behulp van deze gegevens zou ik willen bestuderen of vrouwen die vroeg in de overgang komen, inderdaad een kortere levensverwachting hebben dan vrouwen die laat in de overgang komen. Het grote aantal deelnemers aan de EPIC-studie biedt ook de mogelijkheid om te onderzoeken met welke oorzaken van sterfte de menopauzeleeftijd vooral verband houdt. Dit kan inzicht geven in de vraag of ovariële veroudering een uiting is van een vasculair of een algeheel verouderingsproces. Studies van voldoende omvang om de relatie menopauzeleeftijd en

sterfte, oorzaaksspecifieke sterfte en levensverwachting te bestuderen zijn niet ruim voorhanden. Een andere manier om de hypothese van ovariële veroudering als maat voor een gegeneraliseerd verouderingsproces te bestuderen is door gebruik te maken van zogenaamde ovariële verouderingsmarkers. Markers zijn bijvoorbeeld waarden in het bloed die goed meetbaar zijn en die samenhangen met ovariële veroudering. Die markers moeten dan wel voorhanden zijn.

Een mogelijke marker voor ovariële veroudering, waar op dit moment veel belangstelling voor is, is Anti-Müllarian Hormone, in de rest van het betoog kortweg AMH genoemd. AMH is een hormoon dat wordt geproduceerd in bepaalde cellen rond de follikels. Bij vrouwen heeft AMH een belangrijke functie na de geboorte in het reguleren van de groei en ontwikkeling van de follikels in de eierstokken. AMH kan worden gemeten in primaire en kleine antrale follikels, dat zijn de follikeltypen die gerelateerd zijn aan de totale follikelvoorraad bij de geboorte. Aanwezigheid van AMH is dus mogelijk een voorspeller van het optreden van de menopauze, wanneer de voorraad follikels is uitgeput. Er zijn echter ook aanwijzingen dat AMH alleen niet voldoende is voor een goede voorspelling van de menopauzeleeftijd.

Voordat AMH alleen of in combinatie met andere stoffen gebruikt kan worden als een marker voor ovariële veroudering of menopauze, zal dat verder onderzocht moeten worden. Dat kan met de gegevens van de EPIC-NL studie. De EPIC studie is al vaker genoemd, de Europese studie waarbij ruim een half miljoen Europeanen al ruim 10 jaar worden vervolgd. Utrecht draagt daaraan bij met de Prospect-studie. Het RIVM in Bilthoven draagt de Morgen-studie bij. Enkele jaren geleden hebben de hoofdonderzoekers bij het Julius Centrum en het RIVM de handen ineen geslagen, en de gegevens van beide studies bij elkaar

gevoegd, zodat er nu een Nederlands cohort is met 40.000 deelnemers, waarvan driekwart vrouw. Van deze vrouwen was een deel aan het begin van de studie nog niet postmenopauzaal, maar is dat tijdens de vervolperiode wel geworden. Dit is een uitstekende groep vrouwen om de voorspellende waarde van de gemeten concentratie AMH en andere hormonen die een maat zijn voor het optreden van de menopauze, te bestuderen. Een goede marker of set aan markers voor menopauze biedt volop mogelijkheden om verbanden met cardiovasculaire en algehele veroudering te bestuderen.

Behalve markers voor ovariële veroudering zijn ook markers voor geeneraliseerde veroudering van onschatbare waarde om veroudering te kunnen bestuderen in populaties waarin nog maar een klein deel van de deelnemers is overleden. Interessante kandidaatmarkers voor algehele veroudering zijn telomeren. Een telomeer is een stukje DNA aan het uiteinde van een chromosoom, dat is bedoeld om het DNA te beschermen tegen beschadigingen. Sommige cellen, zoals witte bloedcellen, hebben een korte levensduur en moeten vaak door nieuwe worden vervangen. Dat gebeurt door deling. Bij iedere celdeling worden telomeren een stukje korter, net zolang totdat ze zo kort zijn, dat er geen celdeling meer plaatsvindt. De lengte van telomeren is daarmee een maat voor het aantal celdelingen, maar mogelijk ook voor de veroudering van een individu. In verschillende studies is gevonden dat de telomeerlengte inderdaad is gerelateerd aan sterfterisico en overleving. Een potentieel interessante andere marker is de telomerase activiteit. Het enzym telomerase herstelt de telomeer, en verlengt het tot de oorspronkelijke lengte.

Een kleine studie liet zien dat telomeerlengte gerelateerd is aan de lengte van de vruchtbare periode van vrouwen, dat is de periode tussen de eerste en de laatste menstruatie.<sup>(16)</sup> Een andere kleine studie

liet zien dat vrouwen met zeer weinig follikels als gevolg van de aandoening Prematuur Ovarieel Falen een lage telomerase activiteit hadden.<sup>(17)</sup> Een zeer interessante bevinding is ook dat muizen bij wie de eigen eierstokken werden vervangen door eierstokken van jonge vrouwtjes, langer leefden dan niet-getransplanteerde muizen. Het krijgen van jonge eierstokken verlengt bij deze muizen kennelijk de levensduur.<sup>(18)</sup> Dit zijn de eerste, bescheiden aanwijzingen dat ovariële veroudering en generaliseerde veroudering aan elkaar gerelateerd zijn. Heel graag wil ik dit onderzoek ook in eigen gegevens en in samenwerking met andere groepen gaan doen.

## *6. Een vruchtbare omgeving*

Al dit onderzoek kan ik natuurlijk niet zelf op mijn eigen houtje uitvoeren. Het Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde van het UMC Utrecht is hierin heel erg belangrijk voor mij.

Allereerst omdat mijn collega Prof. Petra Peeters al jaren geleden is begonnen met gegevens te verzamelen bij de ruim 17.000 vrouwen voor het Prospect onderzoek. Aan de deelneemsters zijn vele vragen gesteld over de leeftijden waarop ze begonnen en weer stopten met menstrueren, of ze kinderen hebben gekregen, of ze geneesmiddelen gebruiken, en wat hun leefstijlgewoonten zijn. Deze deelnemers worden nu al meer dan 10 jaar gevolgd. Wie krijgt er een hart- of een vaatziekte, wie krijgt er kanker, wie overlijdt er, en waaraan dan? De afgelopen jaren is de samenwerking met de collega's dr. Bas Bueno de Mesquita en dr. Monique Verschuren van het RIVM verder geïntensi-

veerd, waardoor het Morgen onderzoek nu is samengevoegd met het Prospect onderzoek, en we samen beschikken over de gegevens van 40.000 Nederlanders, van wie bijna 30.000 vrouwen. Deze schat aan informatie ligt gewoon te wachten tot die verder ontgonnen wordt. Voor een deel is de informatie ook nog incompleet, en moeten nieuwe gegevens verzameld worden. Op dit moment wordt een groot onderzoek voorbereid waarvoor volgend jaar alle deelnemers die daarvoor toestemming hebben gegeven, weer een vragenlijst krijgen om nieuwe informatie te verzamelen. Ook zou ik graag mensen opnieuw vragen naar ons studieceterum te komen, om bijvoorbeeld de dikte van de halsslagader of de vaatwandstijfheid te meten.

Het onderzoek wordt eigenlijk niet uitgevoerd door mijzelf, maar vooral door een aantal goed opgeleide, slimme en gemotiveerde promovendi en post-docs, die bereid zijn mij te helpen alle ideeën om te zetten in concrete onderzoeken. Ik hoop dat de toekomstige onderzoekers net zo goed zijn als de huidige en degenen die inmiddels weg zijn. Ik zal me blijven inzetten voor de opleiding van onze promovendi, om de kwaliteit die we hebben te handhaven, en waar mogelijk nog te verbeteren.

We hebben vaak zoveel gegevens, en zoveel vragen om te beantwoorden, dat de promovendi het niet eens allemaal kunnen bewerken in de korte tijd van 3 tot 4 jaar die ze hebben. Getalenteerde en geïnteresseerde studenten zijn van onschatbare waarde om de beschikbare hoeveelheid gegevens verder te ontginnen. Ze zijn van harte welkom. Verder vind ik bij het Julius Centrum *collega's* om mee samen te werken, om onderzoeksideeën onderling te toetsen en verder aan te scherpen. Maar ook om gewoon even gezellig mee te babbelen, bij de koffie of de lunch, of op de fiets.

Voor een groot deel van de studies is *datamanagement ondersteuning of logistieke ondersteuning* van levensbelang. Gelukkig is die ondersteuning bij het Julius Centrum in ruime mate voorhanden. En als we nieuwe metingen willen doen bij vrouwen, of aanvullend onderzoek, kunnen we gebruikmaken van onze goed geoutilleerde onderzoekspolikliniek in het van Geuns gebouw. Ik hoop in de toekomst nog vaak bij datamanagers en polimedewerkers te mogen aankloppen. De gegevens in Utrecht zijn niet voldoende om alle vragen mee te kunnen beantwoorden. Daarom werken we ook nauw samen met onderzoekers die toegang hebben tot andere cohorten. Ik verheug me erop om bestaande samenwerkingen met EPIC, EPOS en WHILA voort te zetten en nieuwe, zoals met de Nurses' Health Study te initiëren, omdat het inspirerend is om met anderen samen een probleem te ontrafelen.

Een zeer verwante discipline bij dit onderzoek is de gynaecologie. Het is zeer verheugend is dat óók binnen de divisie Vrouw en Baby het epidemiologisch onderzoek in relatie tot ovariële veroudering een prominente plaats heeft gekregen, waarbij al productief wordt samengewerkt met Dr. Frank Broekmans en Marlies Voorhuis.

Om al mijn vandaag gepresenteerde plannen te kunnen uitvoeren is financiering nodig. Geld voor wetenschappelijk onderzoek krijg je in Nederland door subsidieaanvragen in te dienen bij fondsen die gevoed worden door de overheid, zoals ZonMw, of bij collectebusfondsen, zoals de Nederlandse Hartstichting. Die fondsen hebben altijd minder geld beschikbaar dan aanvragers zouden willen hebben. Onderzoekers moeten steeds meer in competitie met elkaar, en alleen de aanvragen die het meest aanspreken en de beste kwaliteit hebben, worden beloond met een subsidie. Er is dus werk voor mij aan de winkel!

## *7. Woorden van dank*

Mijnheer de rector, geachte toehoorders, ik sluit deze openbare les graag af met enkele woorden van dank.

De Raad van Bestuur van het UMC Utrecht en het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht wil ik bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen, blijkend uit mijn benoeming op een Stimuleringsleerstoel.

Mijn wetenschappelijke opvoeding begon in Wageningen en Maastricht. De Hooggeleerden Frans Kok, Evert Schouten en Gerard Hornstra dank ik voor het leggen van een degelijke basis en het enthousiasme waarmee ze dat hebben gedaan.

In Nijmegen is mijn wetenschappelijke opvoeding verder voortgezet door de Hooggeleerde André Verbeek. Je kunt er trots op zijn dat vele van je leerlingen het inmiddels zelf tot hoogleraar hebben geschopt.

De Hooggeleerde Yolanda van der Graaf is een belangrijke oorzaak voor het feit dat ik hier nu op deze plek sta. Hoewel copromotor van mijn echtgenoot, vond jij het belangrijk je ook om mijn carrière te bekommeren, en je bood mij een tijdelijke onderzoeksbaan in Utrecht aan. Je ziet wat ervan gekomen is, ik ben je er nog steeds dankbaar voor.



En dan de Hooggeleerde Rick Grobbee. Sinds jouw komst naar Utrecht heb je mij gestimuleerd om mijn grenzen te verleggen. Met jou over onderzoek praten is altijd inspirerend. Ik hoop dat we nog heel lang blijven samenwerken.

Buiten de wereld van de wetenschap dank ik mijn vriendinnen Monique Al en Nelleke de Vos voor de broodnodige ontspanning in de vorm winkeldagen, de concerten en etentjes. Dat moeten we echt nog jaren volhouden!

Mijn ouders dank ik voor de beslissing om de uitslag van de beroepskeuzetest op mijn 18e een paar jaar voor mij achter te houden, en voor nog veel meer.

Maar het meest dank ik Mattijs, Siger, Reier en Hidser, voor alles.

Ik heb gezegd.

## 8. Referenties

1. Wilson RA. *Feminine forever*. New York: M. Evans and Company, Inc; 1968.
2. Lambalk CB, van DJ, de Koning CH, Broekmans FJ. Testing ovarian reserve to predict age at menopause. *Maturitas*. 2009;63:280-291.
3. WHO. [www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf) Laatst benaderd 17-11-2009
4. Vaartjes I, van Dis SJ, Peters RJG, Visseren FLJ, Bots ML. Hart- en vaatziekten naar geslacht. In: Vaartjes I, Peters RJG, van Dis SJ, Bots ML, eds. *Hart- en vaatziekten in Nederland 2008, cijfers over ziekte en sterfte*. Den Haag: Nederlandse Hartstichting; 2008: 9-22.
5. RIVM. [www.rivm.nl/vtv/object\\_document/o1320n17964.html](http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o1320n17964.html) Laatst benaderd 17-11-2009
6. van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, Eijkemans JC, Banga JD. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet*. 1996;347:714-18.
7. de Kleijn MJ, van der Schouw YT, Verbeek AL, Peeters PH, Banga JD, van der Graaf Y. Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 2002;155:339-45.
8. 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;13:265-79.
9. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med*. 1991;20:47-63.
10. Hamerlynck JV, Middeldorp S, Scholten RJ. [From the Cochrane Library: postmenopausal hormone replacement therapy (HRT) does not protect women against cardiovascular disease but does lead to an increased risk of venous thromboembolism]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006;150:546-48.
11. Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, Keyzer JJ, Wijnands-van Gent CJ, Samsioe GN et al. Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2008;51:1492-98.
12. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA*. 2004;291:47-53.
13. van Asselt KM, Kok HS, van der Schouw YT, Grobbee DE, te Velde ER, Pearson PL et al. Current smoking at menopause rather than duration determines the onset of natural menopause. *Epidemiology*. 2004;15:634-39.
14. Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, van der Tweel I, Peeters PH, Wilson PW et al. Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1976-83.
15. Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL, Peeters PH, van der Graaf Y, Grobbee DE et al. Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology*. 2005;16:556-62.
16. Aydos SE, Elhan AH, Tukun A. Is telomere length one of the determinants of reproductive life span? *Arch Gynecol Obstet*. 2005;272:113-16.
17. Kinugawa C, Murakami T, Okamura K, Yajima A. Telomerase activity in normal ovaries and premature ovarian failure. *Tohoku J Exp Med*. 2000;190:231-38.
18. Cargill SL, Carey JR, Muller HG, Anderson G. Age of ovary determines remaining life expectancy in old ovariectomized mice. *Aging Cell*. 2003;2:185-90.

## *Colofon*

### *Uitgave*

© Universitair Medisch Centrum Utrecht/Universiteit Utrecht,  
december 2009

### *Foto cover*

Thomas Dobber

### *Vormgeving*

Atelier van GOG, Amsterdam

### *Druk*

Rijser Grafische Communicatie

### **UMC Utrecht**

Bezoekadres:  
Heidelberglaan 100  
3584 CX Utrecht

Postadres:  
Postbus 85500  
3508 GA Utrecht

**[www.umcutrecht.nl](http://www.umcutrecht.nl)**

Prof.dr.ir. Yvonne T. van der Schouw is per 1 december 2008 benoemd tot hoogleraar Epidemiologie van Chronische Ziekten aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Zij studeerde Voeding van de Mens aan de Wageningen Universiteit, en behaalde het ingenieursexamen in 1988. Haar promotie op onderzoek op het gebied van methoden en toepassingen van evaluaties van diagnostische tests vond plaats in juni 1993 aan de Radboud Universiteit Nijmegen.

Sinds haar promotie is zij werkzaam als epidemioloog in Utrecht, eerst bij de Vakgroep Epidemiologie en Sociale Geneeskunde van de Universiteit Utrecht, daarna bij de Afdeling Klinische Epidemiologie van het Academisch Ziekenhuis Utrecht en sindsdien bij de Divisie Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde van het Universiteit Medisch Centrum Utrecht. Zij heeft haar eigen onderzoeksgroep op het gebied van menopauze, geslachtshormonen en hart- en vaatziekten.

Haar huidige onderzoekinteresses liggen op het terrein van het ontrafelen van de relatie tussen ovariële veroudering en vasculaire veroudering. Zij zal zich de komende jaren bezighouden met de vraag of vasculaire veroudering een gevolg is van ovariële veroudering of juist een oorzaak. Ook de mogelijkheid dat ovariële en vasculaire veroudering uitingen zijn van een gegeneraliseerd verouderingsproces zal worden onderzocht.

