

## **A női élet reproduktív “mérőkövei” és a nők kardiovaszkuláris betegségei**

C. A. Stuenkel

UC San Diego Általános Orvosi Kar, La Jolla, California, USA

Belgyógyászati Intézet, Endokrinológia és Anyagcsere Részleg

**Kulcsszavak:** Szív-érrendszeri betegség rizikó; reproduktív élettartam; kedvezőtlen terhességi kimenetel; menopauza; ösztrogén

### **KAPCSOLATTARTÓ**

Cynthia A Stuenkel,; [castuenkel@health.ucsd.edu](mailto:castuenkel@health.ucsd.edu)

## **ABSZTRAKT**

A szív-érrendszeri megbetegedések (CVD) világszerte vezetik a nők halálozási statisztikáját mind a fejlett, mind a fejlődő országokban. A hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorok mellett mára számos, a kardiovaszkuláris rizikót befolyásoló reproduktív életeseményt (reproduktív “mérőldkövet”) ismertek fel. Ennek a Nemzetközi Menopauza Társaság (IMS) által a Menopauza Világnap 2023 alkalmából kiadott White Papernek az a célja, hogy áttekintse a női reproduktív mérőldkövek által képviselt kardiovaszkuláris rizikót, valamint hogy összefoglalja az ajánlásokat ezen szív-érrendszeri kockázatok minimalizálására. Az elsődlegesen tárgyalt mérőldkövek a menstruációs ciklusra, kedvezőtlen terhességi kimenetelre, az emlőrák kezelésére és a menopauzára vonatkoznak. Ezen kategóriák mindegyikének számos permutációja van, melyek megfigyelésen alapuló tanulmányok eredményei alapján emelkedett kardiovaszkuláris rizikóval járnak. A klinikai ellátás során a fenti reproduktív mérőldkövek felismerését azért szükséges támogatni, hogy ez lehetővé tegye a megfelelő betegtájékoztatást, valamint hogy a betegek a szív-érrendszeri betegségek korai megelőzésében váljanak motiválttá, és ne utólag ismerjük fel ezen kórképeket. A specifikus, célzott ellátást végző szakemberekből álló csapat célja, hogy a sikeres rizikófelmérést, szűrést és lehetőség szerint a szív-érrendszeri betegségek (CVD) korai felismerését segítse elő, és ideális esetben lehetővé tegye az elsődleges vagy másodlagos kardiovaszkuláris prevenciót. A nők szív-érrendszeri egészségének támogatása messzemenő kihatással van nem csak a saját életükre, de családjaikra és leszármazottaikra is. Mindezek miatt itt az ideje, hogy a női kardiovaszkuláris egészséget prioritásként kezeljük.

## **Bevezetés**

A diagnosztikában és kezelésben lezajlott előrelépések dacára a szív-érrendszeri megbetegedések mind a fejlődő, mind a fejlett világban vezető halálokat jelentenek a női lakosság körében. A Szív Világszervezet (World Heart Federation, WHF) szerint a szív-érrendszeri megbetegedések, beleértve a szívbetegségeket és a stroke-ot, a leggyakoribb nem fertőző betegségeket jelentik világszerte. A körülbelül évi 20,5 millió kardiovaszkuláris haláleset kétharmada az alacsony és közepes jövedelmű országokban következik be<sup>1</sup>. A nők körében a szív-érrendszeri megbetegedések felelnek az éves halálesetek 35%-áért - mely több, mint 13-szorosa az emlőrák által okozott haláleseteknek, és meghaladja az összes rákos betegség okozta összhálaozást.

2021-ben a *Lancet* Nők és Szív-Érrendszeri Megbetegedések Munkacsoportja célul tűzte ki, hogy 2030-ra<sup>3</sup> csökkentse a kardiovaszkuláris betegségek által jelentett globális terhelést. Ez a nemzetközi munkacsoport hangsúlyozta, hogy a ‘kardiovaszkuláris betegség továbbra is alultanulmányozott, jelentőségéhez képest kevésbé ismert, aluldiagnosztizált és alulkezelt.’ Célkitűzéseik egyike az volt, hogy globálisan tudatosítsák a születési nemhez és társadalmi nemhez kötődő egyenlőtlenségeket a kardiovaszkuláris megbetegedések vonatkozásában. A rákövetkező évben az Amerikai Kardiológiai Társaság (AHA) adott ki cselekvésre felhívó nyilatkozatot, hogy tudatosítsák a nőket érintő kardiovaszkuláris megbetegedések jelentőségét<sup>4</sup>.

Mindkét szervezet elsődleges aggálya az volt, hogy a szív-érrendszeri betegségek mortalitásának elmúlt négy évtizedben észlelt kedvező csökkenése - beleértve a koronáriabetegségek és stroke mortalitását - fokozatosan lassult<sup>3,4</sup>.

### **A fokozott tudatosság igénye**

A szív-érrendszeri megbetegedések megelőzését célzó ajánlásokkal<sup>5,6</sup> való együttműködés leginkább attól függ, hogy a nők a kardiovaszkuláris rizikónak általánosságban mennyire vannak tudatában. Ez a tudatossági arány csökkent a nők körében. 2019-ben az egy évtizeddel korábbi vizsgálatokhoz képest 74%-kal kevésbé valószínűsítették a szívbetegséget vezető halálokként<sup>7</sup>, és kétszer olyan valószínűséggel (16,5, ill. 7,9%) vélték az emlőrákot vezető haláloknak a szívbetegségekkel szemben<sup>7</sup>.

A szív-érrendszeri betegségek kockázati tényezői nőknél három kategóriába sorolhatók: hagyományos rizikófaktorok, kevésbé ismert rizikófaktorok és női nemre specifikus rizikófaktorok<sup>3</sup>. A hagyományos kockázati tényezők jelentik a gyógyszeres kezelés és életmód-változtatás legközismertebb célpontjait. Közéjük tartoznak különböző belgyógyászati betegségek, úgymint a magasvérnyomás, a dyslipidaemia és cukorbetegség, valamint életmóddal kapcsolatos kockázati tényezők, pl. obezitás, egészségtelen étrend, ülő életmód, dohányzás vagy dohánytermékek használata. A magasvérnyomás a ‘szív-érrendszeri megbetegedések vezető globális rizikófaktora és a legalapvetőbb és legelhanyagoltabb egészségügyi terhet jelenti a nők körében’<sup>3</sup>. Egy nőnek nagyobb eséllyel lesz magasvérnyomással, dyslipidémiával és diabéteszsel társult akut szívizom infarktusa, mint egy férfinak<sup>3</sup>. Az elhízás a legfontosabb befolyásolható rizikófaktor és jelentősen hozzájárul a nők halálozásához. A jelentőségükön alul kezelt

rizikófaktorok közé tartoznak a pszichoszociális rizikófaktorok (depresszió és szorongás), a bántalmazás és párkapcsolaton belüli erőszak, ideértve a krónikus stresszt, az alacsony társadalmi-gazdasági és kulturális státusz, a rassz, a szegénység, az alacsony fokú betegségtudatosság, valamint a környezeti rizikótényezők (légszennyezés). A nemhez kötött rizikófaktorok az utóbbi években kerültek a figyelem középpontjába. Ide a korai menopauzát, a terhesség alatt jelentkező cukorbetegséget, a terhességi magasvérnyomást és ehhez társult kórképeket, a koraszülést, a policisztás ovárium szindrómát és szisztémás gyulladással és autoimmun megbetegedéseket soroljuk<sup>3</sup>.

Az akut koronária szindrómák jelei eltérhetnek nőkben és férfiakban, noha az esetek többsége típusos mellkasi fájdalom vagy diszkomfort képében jelentkezik<sup>8</sup>. Nők esetében a vezető tünet lehet atípusos mellkasi fájdalom, nehézlégzés, gyengeség, fáradékonyság és emésztési bántalom is<sup>8</sup>. Egy friss felmérés során kevesebb nő azonosította a klasszikus tüneteket: a mellkasi fájdalmat, zsibbadást, állkapocs-fájdalmat vagy mellkasi szorítást a szívizom iszkémia és szívinfartus gyakori tüneteként<sup>7</sup>. A tünetek felismerésének hiánya, az ellátás késői felkeresése és ezáltal késői megkezdése hozzájárulnak a nemek közötti egyenlőtlenségek fennmaradásához<sup>4</sup>.

A férfiak és nők közötti 1990-es években létező ellátási különbségek manapság is fennállnak. Az akut koronária szindróma (ACS) miatt kezelt betegek közül a 65 évesnél fiatalabb nők kisebb valószínűséggel érték el a célként kitűzött 90 perc alatti door-to balloon időt<sup>4</sup>. A férfiakhoz képest az azonos kórelőzményi adatokkal bíró nőket kisebb valószínűséggel utalták szívkatéteres vizsgálatra<sup>4</sup>. A koszorúér-elzáródással járó myocardialis infartus miatt kezelt nők mortalitása magasabb volt a férfiakénál, különösen a fiatalabb korosztályok esetén<sup>4</sup>. Végül, a revaszkularizációt követő kórházi kezelés alatti halálozás magasabb volt nőknél, mint férfiaknál<sup>4</sup>. Az iszkémiás sztrók tüneteivel jelentkező betegek közül a nőket kisebb valószínűséggel szállították kórházba a sürgősségi ellátók, kisebb arányban készültek róluk képalkotó eljárás a 25 perces célidőn belül, valamint kisebb arányban kaptak szöveti típusú plazminogén-aktivátort 2 órán belül<sup>4</sup>.

Annak ellenére, hogy számos bizonyíték alátámasztja a kérdés fontosságát, a képzés alatt álló posztgraduális hallgatók csaknem 20%-a azt jelezte vissza, hogy vagy semmilyen, vagy csak minimális képzést kapott a nemek közötti orvosi különbségekre vonatkozóan. A klinikai képzésnek hangsúlyoznia kell a nőkre specifikus vagy elsősorban nőknél jelentkező rizikófaktorokat. A szakmák között interdiszciplináris együttműködésre, valamint kutatásra,

társadalmi együttműködésre, a közpolitikai célkitűzések és jogalkotói lépések eléréséhez hatékony érdekképviseletre van szükség. Szükség van figyelemfelhívó kampányokra, melyek hangsúlyozzák a megelőzés és élethosszig tartó kardiovaszkuláris egészség - optimalizálás széleskörű előnyeit<sup>4</sup>. Ezen ambíciózus és kihívást jelentő kötelezettségek globálisan ismertek<sup>3</sup>.

### **A nők nemre specifikus kockázati tényezői**

A nők teljes élethosszát figyelembe véve a szívinfarktus és stroke kialakulása általában 70 éves életkor felett tehető. Az ezt megelőző évtizedek azonban egy olyan időablakot jelenthetnek, amely lehetővé teszi, hogy az egyedi rizikófaktorokat azonosítsuk és beavatkozzunk<sup>9</sup>. Az elmúlt 5 évben nőtt a szív-érrendszeri betegségek nemek közötti különbségei iránti érdeklődés, ennek eredményeképpen egyre több olyan nemre specifikus faktort azonosítottak, amely a nők kardiovaszkuláris rizikójának meghatározásában segítséget nyújthat (1. Táblázat)<sup>10-17</sup>. A kardiometaabolikus rendellenességek és a nemre specifikus rizikófaktorok közt genetikai kapcsolatot is azonosítottak<sup>18</sup>. Az élethosszra vonatkozó kvantitatív rizikómeghatározásba be kell emelni a nőkre jellemző rizikófaktorokat is<sup>4</sup>. A hagyományos rizikófaktorok mellett a WHF a terhesség alatt jelentkező magasvérnyomást és diabéteszt, valamint a menopauzát is kardiovaszkuláris rizikófaktoroként azonosítja. A kórelőzményben szereplő preeclampsia és korai menopauza (életkor < 40 év) már hivatalosan is elismert élethosszig tartó kardiovaszkuláris rizikót növelő tényező az AHA és az Amerikai Kardiológusok Társasága (ACC) szerint<sup>19</sup>, de a nemhez kötött rizikófaktorok beemelése a hivatalos rizikóbecslő kalkulátorok adataiba még nem történt meg.

Ennek a Nemzetközi Menopauza Társaság (IMS) által a Menopauza Világnap 2023 alkalmából kiadott White Papernek az a célja, hogy hangsúlyozza a női reprodukív mérföldkövek által képviselt kardiovaszkuláris kockázatot, valamint hogy összefoglalja az ajánlásokat a női szív-érrendszeri betegségek rizikójának minimalizálására. Jóllehet az IMS White Paper hagyományosan a menopauzális átmenet és posztmenopauza időszakára specifikus kérdéseket tárgyal, ezen White Paper témáját azért választottuk, mert meggyőző bizonyítékok láttak napvilágot arra vonatkozóan, hogy a középkorú és idősebb nők kardiovaszkuláris egészsége az élettartamuk során bekövetkező reprodukív eseményeket tükröz. Számos reprodukív mérföldkövet tárgyalunk, kitérve a menstruációs ciklusra, kedvezőtlen terhességi kimenetelre, az emlőrák kezelésekre és a menopauzára.

### **A menstruációs ciklus**

2006-ban az ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology, Amerikai Szülészek és Nőgyógyászok Kollégiuma) kiadott egy bizottsági állásfoglalást “Menstruáció lányokban és serdülőkbén: a menstruációs ciklus, mint vitális paraméter használata” címmel<sup>20</sup>. Ennek lényege az volt, hogy ha egyszer a lányok már elkezdtek menstruálni, a klinikusok minden orvos-beteg találkozáskor kérdezzenek rá az utolsó ciklus első napjára és a vérzés rendszerességére. Azzal, hogy a menstruációs ciklust vitális paraméterként értékelik, a menstruáció fontosságát hangsúlyozzák az általános egészség részeként. A serdülőkori rendszertelen vérzés észlelése elősegítheti néhány felnőttkori egészségügyi probléma korai felismerését. A kardiovaszkuláris rizikóval kapcsolatos ciklus rendellenességek közé tartozik a korai, késői vagy rendszertelen menarche, a policisztás ovárium szindróma és a funkcionális hypothalamicus amenorrhea. Ezek mellett a hormonális fogamzásgátlók közvetítette rizikót is figyelembe veszik<sup>11</sup>.

### ***Korai menarche***

Gyakorlatilag minden nemre specifikus kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal foglalkozó tanulmány felsorolja a korai vagy idő előtti menarchét (ezt egyesek <12 évben, mások <10 évben<sup>10-15,17</sup> határozzák meg). A Nurses’ Health Study-ban, egy ápolók egészségi állapotát vizsgáló tanulmányban a többtényezős változókra korrigált CV rizikó a korai (<10 év) menarchera vonatkozóan 1.22 volt (1.09–1.36)<sup>21</sup>. Egy 33 tanulmányt áttekintő összefoglalóban az összesített kardiovaszkuláris betegség relatív kockázata (hazard ratio, HR) 1.15-nek adódott (95% -os konfidenciaintervallum 1.02–1.28)<sup>22</sup> (2. Táblázat). A korai menarche a metabolikus szindróma kialakulásával, megnövekedett testtömegindexszel (BMI) és viscerális típusú elhízással párosul<sup>15</sup>.

### ***Rendszertelen menstruációs ciklus***

A reprodukciós élettartam során észlelt rendszertelen menstruációs ciklus a Nurses’ Health Study vizsgálatban korai halálalozással (< 70 éves életkor)<sup>23</sup> párosult. Több, mint 24 éves utánkövetés alatt 79 505 premenopauzában lévő, kardiovaszkuláris megbetegedéstől, rákos megbetegedéstől vagy cukorbetegségtől mentes nő számolt be menstruációs ciklusának hosszáról és rendszerességéről. A végpontok között a korai összhalálalozást ( $\leq$  70 éves életkor) és az ok-

specifikus korai halálozást vizsgálták. Azoknak, akiknek a ciklusa mindig rendszertelen volt vagy hiányzott, fokozott volt a rizikója a kardiovaszkuláris vagy rákos megbetegedésből eredő korai (<70 év) halálózásra. Ha a rendszertelen menses vagy a havi vérzés teljes hiánya 14-17 éves korban volt jellemző, többváltozós modellekben a korai halálozás rizikója fokozott volt (relatív rizikó, RR 1.22,  $p = 0.006$ ); a 18-22 éves korban észlelt menstruációs rendellenességek esetén ez a rizikó tovább emelkedett (RR 1.39;  $p = 0.004$ ); míg a 29–46 éves korban észlelt rendszertelen havi vérzés esetén volt a legmagasabb (RR 1.50;  $p = 0.001$ )<sup>23</sup>. A szignifikánsan emelkedett korai halálozás rizikó akkor is megmaradt, ha BMI-re, fizikai aktivitásra, életmódi tényezőkre korrigálták, és a hirsutizmust, egyértelmű PCOS tüneteket mutató egyéneket kizárták<sup>23</sup>.

### ***Policisztás ovárium szindróma***

A PCOS-ben szenvedő nők lehetséges kardiovaszkuláris rizikóját jól jelzi a metabolikus szindróma, illetve komponenseinek (hyperandrogenizmus, elhízás, inzulinrezisztencia, dyslipidaemia és magasvérnyomás-betegség) gyakori kialakulása mind szubklinikai, mind klinikai kardiovaszkuláris betegség mellett<sup>24</sup>. Kohorsz tanulmányok metaanalízisében az ischaemiás szívbetegség esélyhányadosa (OR) 2.77 (95% konfidenciaintervallum (CI) 2.12–3.61)<sup>25</sup>. Mindazonáltal 2021-ben a Nemzeti Szív, Tüdő és Vér Intézet (National Heart, Lung and Blood Institute, NHLBI) műhely azt találta, hogy a PCOS és CVD közti független asszociáció nem meggyőző<sup>26</sup>. Ezzel szemben a 2023-as Nemzetközi PCOS kezelési ajánlás azt javasolja, hogy a PCOS kerüljön be kardiovaszkuláris kockázati tényezőként a rizikóbecslő programok által vizsgált paraméterek közé, hogy a PCOS-ben szenvedő nőket tekintsék fokozott kardiovaszkuláris rizikójúnak és potenciálisan fokozott kockázatúnak a kardiovaszkuláris mortalitás szempontjából, és hozzáteszi, hogy az ilyen betegeknel fel kell mérni a kardiovaszkuláris rizikófaktorok meglétét. A preventív stratégiákat prioritásként kell kezelni<sup>27</sup>.

### ***Functionalis hypothalamicus amenorrhoea***

Az, hogy a funkcionális hypothalamicus amenorrhoea (FHA), amely klinikai rendellenességek egész spektrumát jelentheti - az extrém kalóriamegvonástól (anorexia nervosa) a fokozott energiafelhasználásig (athletikus triád) vagy a stressz-indukálta amenorrhoeáig - együtt jár-e fokozott kardiovaszkuláris rizikóval, még bizonytalan<sup>28,29</sup>. A stressz-indukált amenorrhoea főemlős modellben abnormis koszorúér vazoreaktivitással és korai atherosclerosisokkal járt<sup>30</sup>. A Women's

Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) tanulmány FHA-s betegeknel endoteliális diszfunkcióról számolt be<sup>31</sup>. A hosszútávú kardiovaszkuláris megbetegedés rizikó megerősítéséhez további tanulmányok szükségesek.

### ***Hormonális fogamzásgátlás***

Az orális kontraceptívumok (OC) korai asszociációja a fokozott rövid távú kardiovaszkuláris rizikóval (thrombózis, stroke, ischaemiás szívbetegség) még magasabb ethinilösztadiol adagok mellett került leírásra, mint a manapság alkalmazott adagok (< 35 µg, sőt, gyakran már < 20 µg)<sup>15</sup>. Egy a UK Biobank által nemrégiben végzett analízis szerint a megnövekedett stroke rizikó leginkább a használat első évében volt megfigyelhető (HR 2.49; 95% CI 1.44–4.30)<sup>32</sup>. Az ajánlások javasolják az OC kerülését dohányos nőkben, 35 év felett, vagy kontrollálatlan magasvérnyomás, thrombophilia esetén<sup>15</sup>. Migrénes nők stroke rizikója OC szedése esetén fokozott; azoknál pedig, akiknél hyperlipidaemia áll fenn, mind a myocardialis infarktus, mint a stroke gyakrabban fordul elő<sup>22</sup>. Azok a nők, akiknek a kórelőzményében terhesség alatt fellépő magas vérnyomás szerepel, és akik ezt követően kombinált orális anticoncipienst (COC) szedtek, magasabb szívinfarktus és vénás thromboembólia-rizikóval bírtak, mint az olyan COC-használók, akiknél ez az anamnesztikus adat nem szerepelt<sup>33</sup>. Emelkedett kiindulási kardiovaszkuláris rizikó vagy meglévő szív-érrendszeri megbetegedés esetén a hosszú hatású reverzibilis kontraceptívumok valamint a csak-progesztin tartalmú készítmények ajánlottak<sup>14</sup>. A progesztineknek független hatásai lehetnek a vaszkuláris egészségre<sup>34</sup>. A trombózisrizikó norgestrel- vagy levonorgestrel-tartalmú OC-k esetén alacsonyabb a desogestrel vagy gestoden tartalmú készítményekhez képest; ez a rizikó drospirenon esetén még magasabb<sup>35</sup>. A kérdés, hogy a COC-k közvetítenek-e hosszútávú kardiovaszkuláris rizikót vagy lehetséges előnyt, még további tanulmányozást kíván<sup>36</sup>.

### **Infertilitás**

A Nurses Health Study II prospektív kohorsz vizsgálatban (n= 103 729) a résztvevők 27,6%-a számolt be infertilitásról<sup>37</sup>. Azoknál, akiknek a kórelőzményében infertilitás szerepelt, nagyobb volt a koronária betegség (coronary heart disease, CHD) esélye (HR 1.13; 95% CI 1.01–1.26), és ez kifejezettebb volt a fiatalabb korban (≤ 25 év) jelentkező infertilitás esetén (HR 1.26; 95% CI 1.09–1.46). Az infertilitás okai elsősorban ovulációs rendellenességek (HR 1.28; 95% CI 1.05–



1.55) vagy endometriosis (HR 1.42; 95% CI 1.09–1.85) voltak. Az nem szerepelt konkrétan a vizsgálatban, hogy a nőknél fennállt-e PCOS vagy csökkent ovariális rezerv, mint ahogy az sem, hogy kaptak-e ovulációindukciós gyógyszeres kezelést vagy fennállt-e gyulladás. A Women's Health Initiative (WHI) prospektív utánkövetéses vizsgálata során azt találták, hogy ha infertilitás szerepelt az anamnézisben a kiinduláskor, akkor nagyobb eséllyel következett be szívelégtelenség, különösen a megtartott ejekciós frakcióval járó forma (HR 1.27;  $p = 0.002$ )<sup>38</sup>. Ez az összefüggés a klasszikus kardiovaszkuláris rizikótényezők fennállásától függetlenül fennállt. Kiemelendő, hogy az asszisztált reprodukciós technikák segítségével fogant terhességek esetén több peripartum kardiovaszkuláris szövődményről (preeclampsia, szívelégtelenség, aritmiák, stroke, tüdőödéma és vénás thromboembolia) számoltak be<sup>39</sup>.

### **Szülészeti szövődmények**

2018-ban az ACOG és az AHA vezetősége együttműködést jelentett be a CVD-k azonosítása és megelőzése vonatkozásában<sup>40</sup>. A szülészeti szövődmények (adverse pregnancy outcome, APO), úgymint preeclampsia, gesztációs diabétesz, intrauterine növekedési lemaradás (SGA és IUGR), alacsony születési súly és koraszülés gyakrabban fordulnak elő olyan nőkben, akiknél már a terhesség előtt kardiovaszkuláris rizikófaktorok voltak jelen: hypertonia, glükóz intolerancia, hyperlipidaemia és obezitás. Mindegyik APO előre jelzi a jövőbeli CVD-k megjelenését<sup>41</sup>.

Egy nagy összefoglaló review megvizsgálta a fiatal nők reprodukciós faktorai, valamint a később kialakuló CVD-k asszociációját<sup>22</sup>. Ez az összefoglaló 24 metaanalízist és 8 szisztematikus review eredményeit elemezte, amelyekben a medián betegkövetés 8-10 év volt, és a fertilitással összefüggő faktorok, illetve a szülészeti szövődmények jövőbeli CVD-vel (összesített CV kimenetel, ischaemiás szívbetegség, perifériás artériás betegség, stroke és szívelégtelenség) fennálló asszociációját elemezte. A recidív preeclampsziában szenvedő nők esetén találták a legmagasabb rizikót – a congestív szívelégtelenség vonatkozásában 3-szoros volt a rizikónövekedés. A preeclampsia az összesített CV kimenetel vonatkozásában (beleértve az ischaemiás szívtegeséget és a stroke-ot) 2-szeres rizikónövekedéssel járt. A gesztációs hypertonia, a lepényleválás és a visszatérő vetélés 1,5-1,9-szeres rizikónövekedést eredményezett. A korai menarche, a koraszülés és a PCOS <1,5-szörös kockázatnövekedéssel járt.

Egy másik vizsgálatban azt találták, hogy az első terhességben jelentkező magasvérnyomás szignifikánsan megnövelte a CVD (CHD és stroke) rizikóját (HR 1.6)<sup>42</sup>. Amikor különválasztották

a preeclamsiát és a gestatiós hypertoniát, azt találták, hogy a preeclampsia 2,2-szeres CHD rizikónövekedéssel, míg a gestatiós hypertonia 1,6-szeres stroke rizikónövekedéssel társult<sup>42</sup>. A terhességi magasvérnyomásokat és a CVD-ket összekapcsoló fiziológias mechanizmus az endothelialis diszfunkció és a gyulladás lehet<sup>14</sup>. Egy mendeli randomizációs analízis azt találta, hogy a terhességi magasvérnyomás bármely típusa asszociációt mutat a CHD-vel és az ischaemiás stroke-kal<sup>43</sup>.

Az utóbbi időben ugyancsak figyelmet kapott a kockázati tényezők generációkon átívelő hatásainak felismerése és vizsgálata<sup>44</sup>. A dán nemzeti egészségügyi regiszterek adataiból készült összefoglaló rámutatott, hogy megnövekszik a cukorbetegség kockázata azoknál, akiknek az édesanyja a terhesség során magasvérnyomásban szenvedett<sup>45</sup>.

A terhelő szülészeti előzmény különös kihívást jelent. Ha elfogadjuk, hogy szükség van a kardiológus és a szülész együttműködésére ahhoz, hogy azonosítsuk és csökkentjük a CVD-k rizikóját, hangsúlyozni kell a teherbe esés előtti konzultációk, a terhesség alatti monitorizálás, a szülés megfelelő tervezése, és a szülést követő elnyújtott utánkövetés fontosságát, mégpedig egy megfelelő szintű multidisciplinaris ellátás keretében<sup>44,46-49</sup>. Az Egyesült Államokban, ahol a fejlett országok között az egyik legmagasabb az anyai halálozás, néhány klinikai centrumban kardio-szülészeti egységeket hoztak létre, hogy elősegítsék ezen célok megvalósulását<sup>46</sup>, amint azt a Lancet Commission is javasolta<sup>3</sup>.

### **Emlőrák**

Az emlőrák és a CVD-k rizikófaktorai részben megegyeznek: életkor, értend, családi halmozódás, alkoholfogyasztás, hormonpótlás, obezitás/túlsúly, fizikai aktivitás, dohányhasználat<sup>50</sup>. Bár maga az emlődaganat nem egy reproduktív „mérőföldkő”, kezelése gyakran szétzilálja a reproduktív működést és a petefészkek hormontermelését. Mind elterjedtebb az ún. kardio-onkológia annak a felismerésnek az eredményeként, hogy maga a daganatos betegség és annak kezelése is messze ható cardiovascularis vonatkozásokkal bír. A Surveillance, Epidemiology and End Result rákregiszterből kiválasztott kohorsz olyan nőket foglalt magába, akiknél lokalizált emlőrák miatt történt definitív kezelés és akik még életben voltak 5 évvel a kezdeti diagnózist követően. Körükben a nem-emplőrák eredetű kumulatív mortalitás közel hétszeresen haladta meg az emlőrákhoz köthető kumulatív mortalitást. A leggyakoribb halálok a CVD volt, mely az esetek 30%-ában jelentkezett<sup>51</sup>.

Ha a daganatkezelések irányából közelítjük meg a kérdést – kemo-, radio- és endokrin terápia –, ezek más-más módon befolyásolják a CV rizikót. A kemoterápia hozzájárul a petefészekműködés csökkenéséhez, míg az anthraciklinek és a trastuzumab közvetlen CV károsodást okoz, így növelve a pangásos szívelégtelenség kockázatát<sup>50</sup>. A mellkasfal sugárkezelése (radiation therapy, RT) fokozza az ischaemiás szívbetegséget, billentyű és pericardialis károsodást, valamint a cardiomyopathiát<sup>11,50,52,53</sup>. A fiatal, <55 éves, emlőrákos nők bevonásával készült Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology (WECARE) vizsgálat kimutatta, hogy a bal oldali RT 2,5-szörösre növelte a CVD események kockázatát a jobb oldali RT-hoz képest<sup>54</sup>. Egy másik vizsgálatban azt találták, hogy a szívelégtelenség és a pirvarfibrilláció / pitvari flutter gyakrabban jelentkezett a sugárkezelést követő első évtizedben<sup>55</sup>. Egy az Egyesült Királyságban végzett 5 éves vizsgálatban, ahol a CV események előfordulását vizsgálták endokrin terápia (aromatáz inhibitor, AI, vs. tamoxifen) elkezdését követően azt találták, hogy a myocardialis infarctus és a stroke előfordulása azonos volt a kezelési csoportok között, de a szívelégtelenség előfordulása 86%-kal, a CV mortalitás pedig 50%-kal magasabb volt az AI csoportban a tamoxifennel kezeltékhez képest<sup>52</sup>. Egy másik vizsgálatban a szelektív ösztrogénreceptor modulátor kezelések esetén a CV rizikót elsősorban a thrombotikus események jelentették, míg AI-ok alkalmazása esetén a metabolikus szindróma, hypertonia és dyslipidaemia állt az emelkedett gyakoriságú CV események hátterében<sup>56</sup>.

Összegezve megállapítható, hogy az emlőrák miatt kezelés alatt álló nők esetében a CVD rizikófaktorok szűrése és azonosítása, valamint az egészséges életmód fontosságának hangsúlyozása kiemelt jelentőségű. A korábban emlőrák miatt kezelt nőknél pedig az ezekre való odafigyelés szükségessége megmarad. Indokolt lehet a kardiológiai kivizsgálás a konkrét kezelés típusától, a tünetek jelentkezésétől és azok klinikai manifesztációjától függően, amint azt a Lancet Commission is javasolja<sup>3,50,53</sup>.

## **Menopauza**

Szemben azokkal a fentebb bemutatott reproduktív „mérőkövekkel”, melyek csak néhányakat érintenek, a menopauza minden ovariumokkal született, reprodukcióra képes, kellően sokáig élő nőnél bekövetkezik. A menopauzális átmenet kapunak tekinthető az élet második felébe történő átlépéshez, és mint ilyen, lehetőséget ad arra, hogy újraértékeljük az életmódot, felismerjük a fennálló vagy potenciális egészségügyi kockázatokat, és bátorítsuk a proaktív hozzáállást a

jövőbeli jólléthez, különösen is a kardiovaszkuláris egészséghez<sup>57</sup>. A menopauzális átmenet kardiometabolikus változásainak komplex kérdéseiről sok szó esik mostanában<sup>13,16,58</sup>. Négy olyan kulcskérdés van, ami a CVD rizikót meghatározza: változások a kardiometabolikus egészségben, a menopauzális tünetek, a reprodukzív életszakasz hossza és a menopauzális hormonterápia.

### ***Változások a kardiometabolikus egészségben***

A menopauzális átmenet során nő a metabolikus szindróma és a szubklinikai atherosclerosis prevalenciája<sup>16,58</sup>. Klinikailag az életkor növekedéséből származó testsúlynövekedés és a menopauza miatti zsírszövet-átrendeződés, az abdominális hízás és a visceralis zsírszövet felszaporodása jellemző<sup>58</sup>. A menopauzális átmenet kedvezőtlen kardiometabolikus profiljához hozzájárul még a fokozódó inzulinrezisztencia, a romló lipid profil (növekvő LDL és triglicerid), valamint a vázizom összetételének és anyagcseréjének változása<sup>16,58</sup>.

### ***Vazomotor tünetek***

A menopauzális átmenet számtalan tünete közül a kardiovaszkuláris rizikó a vazomotoros tünetekkel (VMS), az alvászavarokkal és a depresszióval mutat összefüggést. A Study of Women Across the Nation (SWAN) vizsgálat prospektív longitudinális adatai mutattak rá először arra, hogy a menopauzális átmenet során a VMS tünetek változatos mintázatban jelentkezhetnek<sup>59</sup>. A VMS tünetek korai jelentkezése megnövekedett carotis intima-média vastagsággal (intima-media thickness, IMT) járt együtt, függetlenül attól, hogy a tünetek megszűntek vagy tartósan megmaradtak<sup>59</sup>. Később a korai perimenopauzális VMS tünetek és a kedvezőtlen CVD rizikó összefüggése megerősítést nyert<sup>60</sup>. A VMS tünetekkel jelentkező nők esetében rosszabb az endothelfünció, fokozottabb az aorta kalcifikáció, nagyobb mértékű a koronária kalcifikáció (coronary artery calcification, CAC), nagyobb a carotis IMT és carotis plakk-képződés, csökkent a cardialis vagus kontroll – mindez gyakoribb obesitás vagy túlsúly esetén, és korán (40-53 éves korban) jelentkező VMS tünetek esetén<sup>61</sup>.

A VMS és a CVD rizikó közötti összefüggéseket számos kohoszban megerősítették, úgymint a SWAN, WISE, Healthy Woman Study, MsHeart<sup>61</sup>, és az International Collaboration for a Life Course Approach to Women's Reproductive Health and Chronic Disease Events Consortium<sup>62</sup>. A korán jelentkező VMS a számtalan vizsgált tényező közül az egyik legerősebb prediktora a szubklinikai CVD-nek – erősebb, mint az ismert CVD rizikófaktorok és a szexuálsteroid

hormonszintek<sup>61</sup>. A SWAN vizsgálatban ugyancsak egy közel 2-szeres CVD esemény rizikóról számoltak be azoknál a nőknél, akiknél gyakori VMS tünetek álltak fenn két évtizeden keresztül<sup>63</sup>. A VMS egyre elismertebb mint egy új, női nemre specifikus CVD rizikófaktor<sup>63</sup>. A VMS az előzményi terhességi magasvérnyomás betegségekkel, illetve a gesztációs diabétessszel mutat összefüggést<sup>64,65</sup>. Nem ismert azonban, hogy a VMS tünetek kezelése csökkenti-e a CVD rizikót.

### ***A reprodukív életszakasz hossza***

A reprodukív életszakasz a menarchétól a menopauzáig tart, és mintegy 40 évet ölel fel. Azon nők esetében, akik 40 éves kor előtt kerülnek menopauzába, és így a reprodukív életszakaszuk hossza <30 év, a CVD rizikó növekszik<sup>11</sup>. 15 megfigyeléses vizsgálat 5 országból származó 301 438 résztvevőjének adatait elemezve kiderült, hogy a 40 éves kor alatt jelentkező menopauza növeli a CVD rizikót<sup>66</sup>. A CVD események előfordulása 4,1/1000 betegév volt; HR 1.55 (95% CI 1.38–1.73), ami összhangban van a korábbi vizsgálatok eredményeivel<sup>22,67,68</sup>. A rövidebb reprodukív életszakasz megnövekedett ischaemiás szívbetegség<sup>21</sup>, pangásos szívelégtelenség<sup>69</sup> és diabétesz kockázattal jár<sup>70</sup>. Aktív kutatás és vita zajlik azzal kapcsolatban, hogy ezek az összefüggések közös eredetre vezethetők vissza (genetikai, életmódbeli vagy környezeti kockázati tényezők), melyek korai öregedéshez vezetnek, vagy pedig egyszerűen csak a korai ösztrogénhiány hatásairól van szó<sup>71-73</sup>.

### ***Menopauzális hormonterápia***

Az 1980-as évek során számos megfigyeléses vizsgálat számolt be az ösztrogénkezelés kedvező hatásairól a közvetlen és közvetett kardiovaszkuláris rizikótényezők, valamint a klinikai CVD kimenetek vonatkozásában<sup>74</sup>. A Postmenopausal Estrogen and Progestin Intervention (PEPI) vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a konjugált equin ösztrogén (conjugated equine estrogen, CEE) és a medroxiprogesteron-acetát (MPA) vagy a mikronizált progeszteron (MP) CVD rizikótényezőkre kifejtett hatása a neutrálistól a kedvezőig terjed<sup>75</sup>. Az ezt követő randomizált kontrollált vizsgálatok viszont, amelyek az 50-79 éves korcsoportban vizsgálták a hormonkezelés szekunder (pl. Heart and Estrogen Progestin Replacement Study, HERS)<sup>76</sup> és primer (pl. Women's Health Initiative, WHI)<sup>77,78</sup> CVD prevenciós hatását, kiábrándító eredményeket hoztak. A WHI vizsgálatban a kockázatok (szívinfarktus, stroke, vénás thrombosis és emlőrák) meghaladták a preventív előnyöket (törés- és vastagbélrák-előfordulás csökkenése)<sup>78</sup>. Ha az önmagában

alkalmazott CEE kar eredményeit hasonlították össze a CEE+MPA kombinált kezelés eredményeivel, ellentétes hatásokat találtak a kardiovaszkuláris betegségek és az emlőrák vonatkozásában: több esemény következett be a kombinált kezelés esetén, kevesebb a solo-CEE kezelésnél<sup>78</sup>. A további elemzések során kiderült, hogy a csak CEE-t szedő fiatalabb korcsoportban kedvező a mortalitásra kifejtett hatás<sup>79,80</sup>. Egy friss összefoglaló review, mely 60 szisztematikus review, 102 randomizált kontrollált vizsgálatot feldolgozó metaanalízis és 38 megfigyeléses vizsgálatot feldolgozó metaanalízis eredményeit elemzi megállapítja, hogy az ösztrogén monoterápia kedvező a CVD mortalitás vonatkozásában, de kedvezőtlennek találta az MHT stroke-ra és CVD incidenciára kifejtett hatását<sup>81</sup>. A WHI eredményeit életkori dekádok és a menopauza óta eltelt idő szerint stratifikálva az előnyök és kockázatok klinikailag relevánsabb megítélése vált lehetségessé<sup>77,78</sup>. Tekintve, hogy az 50-59 éves fiatalabb nők gyakrabban jelentkeznek zavaró VMS tünetekkel, megnyugtató volt azt látni, hogy a kockázatok alacsonyabbak, mint a  $\geq 60$  éves korcsoportban. A legtöbb szakértő azt javasolja, hogy a tünetek enyhítése céljából hormonkezelést tervező nőknél több lépcsőben határozzuk meg a hormonkezelés alkalmazhatóságát és biztonságosságát<sup>57,82-85</sup>. Ezek a lépések magukban foglalják a kontraindikációk áttekintését, a CVD és emlőrák kockázat standardizált felmérését, valamint az uterus állapotának felmérését. Azoknak a nőknek a részére, akik szeretnének hormonkezelést kapni, nem állnak fenn ellenjavallatok és alacsony a CVD és emlőrák kockázat, nyitva áll a hormonkezelés teljes terápiás palettája. Az intermedier CVD kockázatba sorolható betegeknél a transzdermális ösztrogénkezelés javasolt, és ha az uterus védelme szükséges, ehhez mikronizált progeszteron a választandó gesztogén. A transzdermális ösztrogén készítmények kisebb hatást fejtenek ki az alvadási faktorokra, vérnyomásra, trigliceridekre, C-reaktív proteinre és a szexhormonkötő globulinra, ezért alacsonyabb dózisokban előnyben részesítendő a azoknál a nőknél, akiknél emelkedett a VTE rizikó, magasvérnyomás, hypertrigliceridaemia, obesitás, metabolikus szindróma, diabétesz vagy előzményi epehólyag betegség áll fenn<sup>57</sup>. Ugyanakkor viszont azoknál a nőknél, akiknél magas a CVD rizikó, a VMS tünetek csökkentésének a nem hormonális lehetőségeit kell előnyben részesíteni. Úgy tűnik, hogy az orális mikronizált progeszteronnak nincs vagy csak kis hatása van a lipidekre<sup>75</sup>. Számos megfigyeléses vizsgálat (ESTHER, E3N, Million Women Study) igyekezett felmérni a thrombosis kockázatot és ezek azt találták, hogy az MPA kockázatonövelő hatása kifejezettebb, mint az egyéb progesztineké<sup>86-88</sup>. A

mikronizált progeszteron és a pregnán származékok a thrombosis szempontjából neutrálisnak tekinthetők<sup>86</sup>.

### **A menopauzális hormonterápia kardiovaszkuláris kockázatai és előnyei**

Mi az aktuális ajánlás a CVD rizikó vonatkozásában hormonkezelés indításakor? Ha az életkor <60 év vagy a menopauza kezdetétől számítva <10 év telt el, az előny-kockázat arány kedvező ahhoz, hogy a tünetek kezelésére és a csontvesztés és a törési rizikó csökkentésére alkalmazzuk. Ha az életkor >60 év vagy >10 év telt el a menopauza kezdete óta, a szívinfarktus, stroke, thrombosis és demencia abszolút kockázata nagyobb<sup>85</sup>. Mi az aktuális álláspont a hormonkezelés CVD előnyeivel kapcsolatban? Ez a kérdés továbbra is vitatott.

### ***Még egyszer a “timing (időzítés) hipotézis”-ről***

Válaszul a primer és szekunder CHD prevenciót elemző vizsgálatokra, melyek negatív eredményeket hoztak, de amelyekbe átlagosan legalább egy évtizeddel idősebb betegeket vontak be, mint a menopauza bekövetkeztének átlagos életkora, az eredetileg Thomas Clarkson által a főemlősökön végzett megfigyelések alapján javasolt ún. “timing (időzítés) hipotézis” ismét előtérbe került<sup>89</sup>. Az ő eredményei arra utaltak, hogy az ösztrogénkezelés meg tudja előzni a CHD-t akkor, ha időben a menopauzához közel, fiatalabb, egészséges érrendszerű nőknél indítják el. A WHI vizsgálatban néhány eredmény összhangban is volt a „timing hipotézis”-sel. Az 50-59 éves nők körében, akik csak ösztrogén kezelést kaptak 7,2 éven keresztül, jelentősen csökkent a MI és a CAC a vizsgálat végére, és csökkent a revaszkularizációk aránya<sup>78</sup>. A DOPS (Danish Osteoporosis Prevention Study) vizsgálatot eredetileg arra tervezték, hogy felmérjék a hormonterápia csontegészségre kifejtett hatását perimenopauzális és korai posztmenopauzában levő nők esetében. A DOPS open-label vizsgálat volt és ugyan számos módszertani kritikát kapott, de az eredmények azt mutatták, hogy az előre meghatározott CV biztonságossági kimeneti változóban (myocardialis infarktus vagy szívelegtelenség miatti hospitalizáció vagy halálozás) csökkenés volt kimutatható a 10 éves kezelési periódus végére a hormonterápiát kapó csoportban<sup>90</sup>. A „timing hipotézis” további igazolása céljából két randomizált placebo kontrollált vizsgálat indult, melyek CVD-specifikus végpontként a CAC-t és a carotis intima vastagságot használta. A KEEPS vizsgálat (Kronos Early Estrogen Prevention Study) két ösztrogén készítményt tanulmányozott: egy a WHI vizsgálatnál kisebb dózisu konjugált equin ösztrogént és

egy transzdermális ösztrogént 0,625 mg CEE-hez hasonló adagban, mindkettőt orális mikronizált progeszteronnal kombinációban. A vizsgálat végén az atherosclerosis progresszió nem különbözött a hormonkezelt és a placebo csoport között<sup>91</sup>. Az ELITE vizsgálat (Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol) orális ösztadiol és vaginalis progeszteron hatását vetette össze <6 éve és >10 éve menopauzában levő nők esetében. 5 év utánkövetés után a carotis intima-media vastagság nem progrediált annyira a menopauza után <6 évvel kezelést kezdő nők csoportjában; a CAC hasonló volt a két csoportban<sup>92</sup>.

A vizsgálatok inkonzisztens eredményeinek oka lehet különbség az alanyok életkorában, a kiindulási egészségi állapotukban, az ösztrogén dózisában, magában a készítményben, az adagolásban vagy az egyidejűleg alkalmazott progesztagénben, de mindenesetre ez egyeseket eltántorított attól, hogy ösztrogént javasoljanak CHD prevenció céljából<sup>3,57,85</sup>, míg mások úgy gondolják, hogy a korai ösztrogénkezelés igenis járhat vaszkuláris előnyökkel<sup>13,82</sup>. Azok a vizsgálatok, amelyek alátámasztják a „timing hipotézist” hasonlítanak abban, hogy olyan orális ösztrogén készítményeket alkalmaznak, melyek legalább 0,625 mg CEE-vel ekvivalens dózist tartalmaznak, kevés vagy semennyi progesztagénnel kombinálva, legalább 5 éven keresztül, fiatalabb (<60 éves) nőknél, közelebb a menopauza időpontjához ( $\leq 6$  év)<sup>74</sup>. Ezen eredmények alapján egyes szakmai csoportok, beleértve az IMS-t is, nem zárja ki a primer prevenció hatás lehetőségét, noha a hormonterápia alkalmazása ilyen indikációban jelenleg nincs jóváhagyva<sup>82</sup>.

### ***A kezelés időtartama***

Megválaszolendő kérdés, hogy meddig folytassuk a hormonterápiát az életkor előrehaladtával, illetve újrakezdjük-e a hormonkezelést, ha az abbahagyást követően visszatérnek a VMS tünetek<sup>93</sup>. Sajnos kevés az evidencián alapuló iránymutatás, így nehéz határozott ajánlásokat megfogalmazni azzal kapcsolatban, hogy mennyire biztonságos a leállás és újrakezdés, vagy a huzamos ideig történő kezelés olyan nők esetében, akik a hormonterápiát a menopauza bekezdésekor kezdték el a VMS tünetek enyhítése céljából. A klinikai szakmai ajánlások megengedhetőnek tartják a  $\geq 65$  éves korban történő hormonkezelés folytatását is akkor, ha nem állnak fenn ellenjavallatok és évente megtörténik az előnyök és kockázatok, valamint az egyéni egészségi állapot ismételt felmérése<sup>57,82-85</sup>. Általános megfontolások alapján észszerűnek tűnik a dózis csökkentése és a transzdermális ösztrogén készítmények orális készítményekhez képest történő előtérbe helyezése<sup>93</sup>. Ha olyan változás következik be az egészségi állapotban, ami megváltoztatja az MHT



biztonságosságát, észszerű döntés lehet nem-hormonális kezelésre váltani a tünetek csökkentése érdekében<sup>93</sup>.

### **Megfontolások korai menopauza vagy korai petefészek-elégtelenség esetén**

Bár a WHI 18 éves utánkövetése nem igazolt megnövekedett mortalitást egyik életkori csoportban sem, felmerült, hogy kedvezőbb lehet a mortalitásra kifejtett hatás a bilaterális salpingo-oophorectomia (BSO) miatt korai menopauzába kerülő betegek esetében. A hysterectomizált, BSO-n 50-59 éves kor között áteső betegeknél a solo CEE kezelés a mortalitást 32%-kal csökkentette, míg ugyanez 40%-os csökkenés volt a <45 éves korban BSO-n áteső betegek esetében<sup>80</sup>. A korai petefészek-elégtelenségben (premature ovarian insufficiency, POI) vagy korai menopauzában szenvedő betegek esetében az ajánlások szerint, amennyiben nem áll fenn kontraindikáció, emelkedett CVD vagy emlőrák rizikó, a diagnózis felállítása után mielőbb javasolt a hormonpótlás elkezdése, és javasolt folytatni a természetes menopauza szokásos időpontjáig, amikor is újraértékelendő a hormonterápia folytatása<sup>57,83,85,94-99</sup>. A legtöbb tanulmány összefüggést talált a POI és a középkorú életkorban jelentkező CVD rizikó között<sup>22,68,100,101</sup>. A Canadian Longitudinal Study on Aging nevű vizsgálatban a POI-ban szenvedő nőknek nagyobb volt a 10 éves Framingham Rizikó Pontszáma mint azoknak, akiknél a szokásos életkorban következett be a menopauza, és azokéval volt összevethető, akiknél műtéti úton következett be a menopauza<sup>102</sup>. A legtöbb szakértő, még ha nem is az összes, egyetért abban, hogy a POI-ban szenvedő nők CVD kockázata emelkedett<sup>103</sup>. Ugyanakkor egy mendeli randomizációs vizsgálat, amely azt találta, hogy fiatalabb életkorban történő első szülés esetén, az élveszülések számának növekedésével, és a korábban bekövetkező menarche esetén emelkedik a CVD kockázat (pitvarfibrilláció, koronáriabetegség, szívelégtelenség és stroke), nem talált összefüggést a menopauza bekövetkeztékori életkorral<sup>104</sup>. Ezek az eredmények figyelemfelkeltőek és aláhúzzák, hogy további vizsgálatokra van szükség a CVD rizikó vonatkozásában ahhoz, hogy gyakorlati ajánlásokat lehessen megfogalmazni.

### **A kardiovaszkuláris betegségek primer prevenciója**

Az előző 5 év női CVD prevencióra vonatkozó frissített ajánlásai hangsúlyozzák a nem-specifikus rizikófaktor szűrés fontosságát<sup>11,105,106</sup>. Ha szem előtt tartjuk a nők teljes életívét és ennek részeként figyelmet fordítunk a nők fontos reprodukzív eseményeire („mérőföldköveire”), amint azt

ez az IMS White Paper is felvázolja, az segítheti a gyakorlati klinikai munkát. Remélhetőleg a jövőben a nemekre specifikus rizikótényezők is bekerülnek a standardizált CVD rizikó kalkulátorokba. A szoros monitorizálás és a felismert kardiometabolikus faktorok korai módosítása kulcsfontosságú, és ez legalább részben csökkenteni tudja az ezen reprodukív tényezők által megemelt CVD rizikót.

Az életmód szempontjából (mozgás, étrend, testsúly kontroll, dohányzás abbahagyása) a preventív ajánlások univerzálisak. Mindezekon túl a WHF, amely küldetésének tekinti minden nemzet és etnikum megszólítását, ajánlja még az alkohol és a stressz kerülését. A vérnyomás, vércukor és szérum koleszterin ellenőrzése és kezelése szempontjából a WHF ajánlásai megegyeznek az Egyesült Államokban és más fejlett országokban megfogalmazott ajánlásokkal.

Az egyik elfogadott stratégia öt egészséges magatartásforma erősítése (egyél jobban, légy fizikailag aktívabb, hagy abba a dohányzást, aludj eleget és figyelj a súlyodra), emellett pedig három rizikótényező kordában tartása: lipidek, vércukor és vérnyomás<sup>107</sup>. Az 'ideális kardiovaszkuláris (CV) egészség' fogalma mindezek együttes elérését jelenti<sup>107</sup>. Az Egyesült Államokban viszont az ideális CV egészség prevalenciája <1%. Azon egyének száma, akik  $\geq 5$  elem vonatkozásában elérik az ideális szintet, csökken az életkor előrehaladtával: serdülőknél és pubertáskor 45%, 20-39 évesen, a gyermekvállalás legfőbb időszakában, csak 32%, 40-59 évesen, a menopauzális átmenet időszakában, mindössze 11%, és  $\geq 60$  éves korban, amikor a CVD betegségek megjelennek, csupán 4% éri el ezt a célt<sup>107</sup>. Az ideális CV egészségre történő törekvés előnyei jól ismertek. Amellett, hogy jelentősen csökken a CVD események kockázata és mortalitása, csökken a daganatos megbetegedések, demencia, végstádiumú veseelégtelenség és a krónikus obstruktív tüdőbetegség kockázata. Így jobb a várható kognitív funkció és életminőség, több az egészségben eltöltött életévek száma, és kisebbek az egészségügyi kiadások<sup>107</sup>.

Globális perspektívából szemlélve a helyzetet, a megfelelő CVD prevenció biztosítása mindenki számára nagy kihívás. Foglalkozni kell azokkal a pszichológiai, faji, etnikai, szocioökonómiai, földrajzi és környezeti körülményekkel, amik egyenlőtlenségeket eredményeznek az egészségügyi ellátáshoz, egészséges életmódhoz és kardiovaszkuláris jólléthez szükséges erőforrásokhoz való hozzáférés vonatkozásában<sup>3</sup>. A Lancet Commission összefoglalta azokat a speciális körülményeket, amikkel foglalkozni kell akkor, amikor egyes földrajzi területeken azonosítunk és bevezetünk prevencióstratégiákat<sup>3</sup>. A hatékony ellátásnak nélkülözhetetlen eleme, hogy a klinikusok a saját országukban tisztában legyenek a kardiovaszkuláris rizikótényezők és preventív

lehetőségek helyi faji és etnikai különbségeivel<sup>108</sup>. A Lancet Commission végső összefoglaló ajánlása a következőket tartalmazza:

- (1) Tudjunk meg minél többet megfelelő minőségű klinikai vizsgálatok és egészségmonitorizáló rendszerek segítségével,
- (2) Fejlesszük a nők kardiovaszkuláris betegségekkel kapcsolatos tudását az oktatás révén,
- (3) Célozzuk meg az igazolt, nem-specifikus és kevés figyelmet kapó rizikótényezőket szűrés, felismerés és korai intervenció útján,
- (5) Erősítsük meg az egészségügyi ellátórendszereket és vonjuk be az egészségügyi szakembereket.

### **LEGFONTOSABB PONTOK**

- Egyre több női reproduktív életeseményről („mérőföldkőről”) bizonyosodik be, hogy fokozott kardiovaszkuláris kockázattal járnak.
- Ha rendelkezésre áll egy check-lista a CVD-kel összefüggő reproduktív „mérőföldkövekről”, ez segíti a gyakorló orvosokat a kórelőzmény megfelelő feltárásában, fokozza a klasszikus CVD rizikótényezők felismerését, és lehetővé teszi megfelelő megelőző lépések megtételét.
- A CVD-k nem-specifikus rizikótényezőinek beillesztése a CVD rizikókalkulátorokba tudatosíthataná ezek szerepét és igazolhatná ezek fontosságát.
- A reproduktív „mérőföldkő” kezdeti felismerésekor megvalósítható a preventív lépés mielőbbi megtétele, ami így javíthatja a CVD kimenetelt.
- Ha minden orvosi vizit során megerősítjük a preventív lépést, ez tudatosítja a CVD rizikó jelenlétét a betegben és bátorítja a megelőző erőfeszítések megtételére.

***Conflict of interest:*** A szerző a következő bizottság tagjaként dolgozik: Data and Safety Monitoring Board for ICON Clinical Research on behalf of Mithra Pharmaceuticals

A szerző egy személyben felelős a cikk tartalmáért és megírásáért.

***Anyagi támogatás:*** nem volt

**Irodalomjegyzék**

1. World Heart Federation. What is cardiovascular disease? Available at <https://world-heart-federation.org/what-is-cvd/>; accessed 6/24/23.
2. World Heart Federation. Women & CVD. Available at <https://world-heart-federation.org/what-we-do/women-cvd/>; accessed 6/24/23.
3. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021 Jun 19;397(10292):2385-2438. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X.
4. Wenger NK, Lloyd-Jones DM, Elkind MSV, et al. American Heart Association. Call to Action for Cardiovascular Disease in Women: Epidemiology, Awareness, Access, and Delivery of Equitable Health Care: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Jun 7;145(23): e1059-e1071. doi: 10.1161/CIR.0000000000001071.
5. Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation*. 2005 Feb 1;111(4):499-510. doi: 10.1161/01.CIR.0000154568.43333.82.
6. Leifheit-Limson EC, D'Onofrio G, Daneshvar M, et al. Sex Differences in Cardiac Risk Factors, Perceived Risk, and Health Care Provider Discussion of Risk and Risk Modification Among Young Patients with Acute Myocardial Infarction: The VIRGO Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Nov 3;66(18):1949-1957. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.859.
7. Cushman M, Shay CM, Howard VJ, et al. American Heart Association. Ten-Year Differences in Women's Awareness Related to Coronary Heart Disease: Results of the 2019 American Heart Association National Survey: A Special Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Feb 16;143(7): e239-e248. doi: 10.1161/CIR.0000000000000907.
8. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. Acute myocardial infarction in women. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133:916–947.
9. Stuenkel CA. Do we have new preventive strategies for optimizing cardiovascular health in women? *Climacteric*. 2019 Apr;22(2):133-139. doi: 10.1080/13697137.2018.1561665.
10. Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, et al. Sex Differences in Ischemic Heart Disease: Advances, Obstacles, and Next Steps. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018 Feb;11(2): e004437. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004437.

11. Agarwala A, Michos ED, Samad Z, et al. The Use of Sex-Specific Factors in the Assessment of Women's Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2020 Feb 18;141(7):592-599. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043429.
12. Elder P, Sharma G, Gulati M, Michos ED. Identification of female-specific risk enhancers throughout the lifespan of women to improve cardiovascular disease prevention. *Am J Prev Cardiol*. 2020 Jun 6; 2:100028. doi: 10.1016/j.ajpc.2020.100028.
13. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021 Mar 7;42(10):967-984. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1044. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Jul 1;43(25):2372.
14. O'Kelly AC, Michos ED, Shufelt CL, et al. Pregnancy and Reproductive Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. *Circ Res*. 2022 Feb 18;130(4):652-672. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319895.
15. Kim C, Catov J, Schreiner PJ, et al. Women's Reproductive Milestones and Cardiovascular Disease Risk: A Review of Reports and Opportunities from the CARDIA Study. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e028132. doi: 10.1161/JAHA.122.028132.
16. Nappi RE, Chedraui P, Lambrinoudaki I, Simoncini T. Menopause 1. Menopause: a cardiometabolic transition. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10:442-456.
17. Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu LS, Badimon L, et al. Women, lipids, and atherosclerotic cardiovascular disease: a call to action from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2023 Aug 23: ehad472. doi: 10.1093/eurheartj/ehad472.
18. Xiao B, Velez Edwards DR, Lucas A, et al. Regeneron Genetics Center. Inference of Causal Relationships Between Genetic Risk Factors for Cardiometabolic Phenotypes and Female-Specific Health Conditions. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e026561. doi: 10.1161/JAHA.121.026561.
19. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Jun 18;139(25): e1082-e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625. Erratum in: *Circulation*. 2019 Jun 18;139(25): e1182-e1186.

20. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. *Obstet Gynecol.* 2015 Dec;126(6): e143-e146. doi: 10.1097/AOG.0000000000001215.
21. Ley SH, Li Y, Tobias DK, et al. Duration of Reproductive Life Span, Age at Menarche, and Age at Menopause Are Associated with Risk of Cardiovascular Disease in Women. *J Am Heart Assoc.* 2017 Nov 2;6(11): e006713. doi: 10.1161/JAHA.117.006713.
22. Okoth K, Chandan JS, Marshall T, et al. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. *BMJ.* 2020 Oct 7;371:m3502. doi: 10.1136/bmj.m3502. Erratum in: *BMJ.* 2020 Oct 14;371:m3963.
23. Wang YX, Arvizu M, Rich-Edwards JW, et al. Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality: prospective cohort study. *BMJ.* 2020 Sep 30;371:m3464. doi: 10.1136/bmj.m3464.
24. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med.* 2020 Oct;30(7):399-404. doi: 10.1016/j.tcm.2019.08.010.
25. Zhang J, Xu JH, Qu QQ, Zhong GQ. Risk of Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Polycystic Ovarian Syndrome Women: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Front Cardiovasc Med.* 2020 Nov 12; 7:552421. doi: 10.3389/fcvm.2020.552421.
26. Cardiovascular Risk Across the Lifespan for Polycystic Ovary Syndrome Workshop, October 22, 2021 <https://www.nhlbi.nih.gov/events/2021/cardiovascular-risk-across-lifespan-polycystic-ovary-syndrome-workshop>. Accessed 26 Jun 2023.
27. Teede HJ, Thien Tay C, Laven JJE, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2023 Aug 15: dgad463. doi: 10.1210/clinem/dgad463
28. Shufelt CL, Torbati T, Dutra E. Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med.* 2017 May;35(3):256-262. doi: 10.1055/s-0037-1603581.
29. Kuehn BM. Rising Heart Risks for Young Women Linked to Low Estrogen. *Circulation.* 2019 Jan 22;139(4):549-550. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038754.
30. Kaplan JR, Manuck SB, Anthony MS, Clarkson TB. Premenopausal social status and hormone exposure predict postmenopausal atherosclerosis in female monkeys. *Obstet Gynecol.* 2002; 99:381–8.

31. Bairey Merz CN, Berga S, Cook-Weins G, et al. OR19-6 Functional Hypothalamic Amenorrhea and Preclinical Cardiovascular Disease. *J Endocr Soc*. 2022 Nov 1;6(Suppl 1): A249. doi: 10.1210/jendso/bvac150.512.
32. Johansson T, Fowler P, Ek WE, et al. Oral Contraceptives, Hormone Replacement Therapy, and Stroke Risk. *Stroke*. 2022 Oct;53(10):3107-3115. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.038659.
33. US Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016 (US MEC). Source: Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Last Reviewed: March 27, 2023. [https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/mec/appendixD.html#mec\\_person](https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/mec/appendixD.html#mec_person). Accessed 6 Sept 2023.
34. Fabunmi OA, Dlundla PV, Nkambule BB. Investigating cardiovascular risk in premenopausal women on oral contraceptives: Systematic review with meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Apr 25; 10:1127104. doi: 10.3389/fcvm.2023.1127104.
35. UpToDate. Combined estrogen-progestin contraception: Side effects and health concerns. Last updated 27 Mar 2023. [https://www.uptodate.com/contents/combined-estrogen-progestin-contraception-side-effects-and-health-concerns/print?search=risks%20and%20benefit%20of%20progestogens%20in%20oral%20contraceptives&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/combined-estrogen-progestin-contraception-side-effects-and-health-concerns/print?search=risks%20and%20benefit%20of%20progestogens%20in%20oral%20contraceptives&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2). Accessed 6 Sep 2023.
36. Barsky L, Shufelt C, Lauzon M, et al. Prior Oral Contraceptive Use and Longer-Term Mortality Outcomes in Women with Suspected Ischemic Heart Disease. *J Womens Health (Larchmt)*. 2021 Mar;30(3):377-384. doi: 10.1089/jwh.2020.8743.
37. Farland LV, Wang YX, Gaskins AJ, et al. Infertility and Risk of Cardiovascular Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e027755. doi: 10.1161/JAHA.122.027755.
38. Lau ES, Wang D, Roberts M, et al. Infertility and Risk of Heart Failure in the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Apr 26;79(16):1594-1603. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.020.
39. Zahid S, Hashem A, Minhas AS, et al. Cardiovascular Complications During Delivery Admissions Associated with Assisted Reproductive Technology (from a National Inpatient Sample Analysis 2008 to 2019). *Am J Cardiol*. 2023 Jan 1; 186:126-134. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.08.037.

40. Brown HL, Warner JJ, Gianos E, et al. American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Promoting Risk Identification and Reduction of Cardiovascular Disease in Women Through Collaboration with Obstetricians and Gynecologists: A Presidential Advisory from the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Circulation*. 2018 Jun 12;137(24): e843-e852. doi: 10.1161/CIR.0000000000000582.
41. Hauspurg A, Ying W, Hubel CA, et al. Adverse pregnancy outcomes and future maternal cardiovascular disease. *Clin Cardiol*. 2018 Feb;41(2):239-246. doi: 10.1002/clc.22887.
42. Stuart JJ, Tanz LJ, Rimm EB, et al. Cardiovascular Risk Factors Mediate the Long-Term Maternal Risk Associated with Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 17;79(19):1901-1913. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.335.
43. Rayes B, Ardissino M, Slob EAW, et al. Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy with Future Cardiovascular Disease. *JAMA Netw Open*. 2023 Feb 1;6(2): e230034. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0034.
44. Khan SS, Brewer LC, Canobbio MM, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Optimizing Prepregnancy Cardiovascular Health to Improve Outcomes in Pregnant and Postpartum Individuals and Offspring: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Feb 14;147(7): e76-e91. doi: 10.1161/CIR.0000000000001124.
45. Yang L, Huang C, Zhao M, et al. Maternal hypertensive disorders during pregnancy and the risk of offspring diabetes mellitus in childhood, adolescence, and early adulthood: a nationwide population-based cohort study. *BMC Med*. 2023 Feb 16;21(1):59. doi: 10.1186/s12916-023-02762-5.
46. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Cardiovascular Considerations in Caring for Pregnant Patients: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*.



- 2020 Jun 9;141(23): e884-e903. doi: 10.1161/CIR.0000000000000772. Erratum in: *Circulation*. 2020 Jun 9;141(23): e904. Erratum in: *Circulation*. 2021 Mar 23;143(12): e792-e793.
47. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Stroke Council. Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021 May 4;143(18): e902-e916. doi: 10.1161/CIR.0000000000000961.
48. Jowell AR, Sarma AA, Gulati M, et al. Interventions to Mitigate Risk of Cardiovascular Disease After Adverse Pregnancy Outcomes: A Review. *JAMA Cardiol*. 2022 Mar 1;7(3):346-355. doi: 10.1001/jamacardio.2021.4391. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2023 Jun 14.
49. Graves CR, Woldemichael RM, Davis SF. Cardio-Obstetrics: Moving Beyond Programming to Action. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e028141. doi: 10.1161/JAHA.122.028141.
50. Mehta LS, Watson KE, Barac A, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Feb 20;137(8): e30-e66. doi: 10.1161/CIR.0000000000000556. Erratum in: *Circulation*. 2019 Aug 27;140(9): e543.
51. KC M, Fan J, Hyslop T, et al. Relative Burden of Cancer and Noncancer Mortality Among Long-Term Survivors of Breast, Prostate, and Colorectal Cancer in the US. *JAMA Netw Open*. 2023 Jul 3;6(7): e2323115. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.23115.
52. Khosrow-Khavar F, Filion KB, Bouganim N, et al. Aromatase Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Outcomes in Women with Breast Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2020 Feb 18;141(7):549-559. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044750.
53. Barish R, Lynce F, Unger K, Barac A. Management of Cardiovascular Disease in Women with Breast Cancer. *Circulation*. 2019 Feb 19;139(8):1110-1120. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039371.
54. Carlson LE, Watt GP, Tonorezos ES, et al. WECARE Study Collaborative Group. Coronary Artery Disease in Young Women After Radiation Therapy for Breast Cancer: The WECARE Study. *JACC CardioOncol*. 2021 Sep 21;3(3):381-392. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.008.

55. Jacobs JEJ, L'Hoyes W, Lauwens L, et al. Mortality and Major Adverse Cardiac Events in Patients with Breast Cancer Receiving Radiotherapy: The First Decade. *J Am Heart Assoc*. 2023 Apr 18;12(8): e027855. doi: 10.1161/JAHA.122.027855.
56. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW, et al. American Heart Association Cardio-Oncology Subcommittee of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Impact of Hormonal Therapies for Treatment of Hormone-Dependent Cancers (Breast and Prostate) on the Cardiovascular System: Effects and Modifications: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2021 Jun;14(3): e000082. doi: 10.1161/HCG.0000000000000082.
57. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):3975-4011. doi: 10.1210/jc.2015-2236.
58. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. American Heart Association Prevention Science Committee of the Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Dec 22;142(25): e506-e532. doi: 10.1161/CIR.0000000000000912.
59. Tepper PG, Brooks MM, Randolph JF Jr, et al. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause*. 2016 Oct;23(10):1067-74. doi: 10.1097/GME.0000000000000676.
60. Choi HR, Chang Y, Kim Y, et al. Ideal Cardiovascular Health Metrics and Risk of Incident Early-Onset Vasomotor Symptoms Among Premenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Aug 18;107(9):2666-2673. doi: 10.1210/clinem/dgac327.
61. Thurston RC. Vasomotor symptoms: natural history, physiology, and links with cardiovascular health. *Climacteric*. 2018 Apr;21(2):96-100. doi: 10.1080/13697137.2018.1430131.
62. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Dec;223(6): 898.e1-898.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2020.06.039.

63. Thurston RC, Aslanidou Vlachos HE, Derby CA, et al. Menopausal Vasomotor Symptoms and Risk of Incident Cardiovascular Disease Events in SWAN. *J Am Heart Assoc.* 2021 Feb 2;10(3): e017416. doi: 10.1161/JAHA.120.017416.
64. Cortés YI, Conant R, Catov JM, et al. Impact of nulliparity, hypertensive disorders of pregnancy, and gestational diabetes on vasomotor symptoms in midlife women. *Menopause.* 2020 Dec;27(12):1363-1370. doi: 10.1097/GME.0000000000001628.
65. Faubion SS, King A, Kattah AG, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and menopausal symptoms: a cross-sectional study from the data registry on experiences of aging, menopause, and sexuality. *Menopause.* 2020 Aug 17;28(1):25-31. doi: 10.1097/GME.0000000000001638.
66. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health.* 2019 Nov;4(11): e553-e564. doi: 10.1016/S2468-2667(19)30155-0.
67. Mishra SR, Chung HF, Waller M, Mishra GD. Duration of estrogen exposure during reproductive years, age at menarche and age at menopause, and risk of cardiovascular disease events, all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2021 Apr;128(5):809-821. doi: 10.1111/1471-0528.16524.
68. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Association of Premature Natural and Surgical Menopause with Incident Cardiovascular Disease. *JAMA.* 2019 Dec 24;322(24):2411-2421. doi: 10.1001/jama.2019.19191.
69. Hall PS, Nah G, Howard BV, et al. Reproductive Factors and Incidence of Heart Failure Hospitalization in the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2017 May 23;69(20):2517-2526. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.557.
70. Appiah D, Winters SJ, Hornung CA. Bilateral oophorectomy and the risk of incident diabetes in postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2014;37(3):725-33. doi: 10.2337/dc13-1986.
71. Manson JE, Woodruff TK. Reproductive Health as a Marker of Subsequent Cardiovascular Disease: The Role of Estrogen. *JAMA Cardiol.* 2016 Oct 1;1(7):776-777. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2662.
72. Laven JSE. Genetics of Menopause and Primary Ovarian Insufficiency: Time for a Paradigm Shift? *Semin Reprod Med.* 2020 Sep;38(4-05):256-262. doi: 10.1055/s-0040-1721796.

73. Zhu D, Chung HF, Pandeya N, et al. Premenopausal cardiovascular disease and age at natural menopause: a pooled analysis of over 170,000 women. *Eur J Epidemiol*. 2019 Mar;34(3):235-246. doi: 10.1007/s10654-019-00490-w.
74. Stuenkel CA. Menopausal Hormone Therapy and the Role of Estrogen. *Clin Obstet Gynecol*. 2021 Dec 1;64(4):757-771. doi: 10.1097/GRF.0000000000000648.
75. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA*. 1995 Jan 18;273(3):199-208. Erratum in: *JAMA* 1995 Dec 6;274(21):1676.
76. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998 Aug 19;280(7):605-13. doi: 10.1001/jama.280.7.605.
77. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007 Apr 4;297(13):1465-77. doi: 10.1001/jama.297.13.1465. Erratum in: *JAMA*. 2008 Mar 26;299(12):1426.
78. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post stopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013 Oct 2;310(13):1353-68. doi: 10.1001/jama.2013.278040.
79. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. WHI Investigators. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):927-938. doi: 10.1001/jama.2017.11217.
80. Manson JE, Aragaki AK, Bassuk SS, et al. WHI Investigators. Menopausal Estrogen-Alone Therapy and Health Outcomes in Women with and Without Bilateral Oophorectomy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2019 Sep 17;171(6):406-414. doi: 10.7326/M19-0274.
81. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Medicine*. 2021;18(8): e1003731.
82. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS (International Menopause Society) recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19:109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.

83. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Guideline on menopause— Diagnosis and management. Published 12 November 2015; updated 5 December 2019). Available at [www.nice.org.uk/guidance/ng23](http://www.nice.org.uk/guidance/ng23).
84. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014 Jan;123(1):202-216. doi: 10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2016 Jan;127(1):166. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2018 Mar;131(3):604.
85. “The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2022 Jul 1;29(7):767-794. doi: 10.1097/GME.0000000000002028.
86. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840.
87. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:340.
88. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012;10:2277.
89. Clarkson TB, Melendez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause* 2013;20:342-353.
90. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
91. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women. *Ann Intern Med* 2014;161:249–260.
92. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. for the ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221–1230.
93. Stuenkel CA. Managing menopausal vasomotor symptoms in older women. *Maturitas.* 2021 Jan; 143:36-40. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.005.
94. Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017 May;129(5): e134-e141. doi: 10.1097/AOG.0000000000002044.

95. Neves-e-Castro M, Birkhauser M, Samsioe G, et al. EMAS position statement: The ten-point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas* 2015; 81:88-92. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.003.
96. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016 May;31(5):926-937.
97. Panay N, Anderson R, Nappi R, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society white paper. *Climacteric.* 2020;23(5):426-446.
98. Stuenkel CA, Gompel A, Davis SR, et al. Approach to the Patient with New-Onset Secondary Amenorrhea: Is This Primary Ovarian Insufficiency? *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Feb 17;107(3):825-835. doi: 10.1210/clinem/dgab766.
99. Stuenkel CA, Gompel A. Primary Ovarian Insufficiency. *N Engl J Med.* 2023 Jan 12;388(2):154-163. doi: 10.1056/NEJMcp2116488.
100. Liu J, Jin X, Liu W, et al. The risk of long-term cardiometabolic disease in women with premature or early menopause: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Mar 21; 10:1131251. doi: 10.3389/fcvm.2023.1131251.
101. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Type of menopause, age of menopause and variations in the risk of incident cardiovascular disease: pooled analysis of individual data from 10 international studies. *Hum Reprod.* 2020 Aug 1;35(8):1933-1943. doi: 10.1093/humrep/deaa124.
102. Price MA, Alvarado BF, Rosendaal NTA, et al. Early and surgical menopause associated with higher Framingham Risk Scores for cardiovascular disease in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause* 2021 Jan 428(5):484-490.
103. Gunning MN, Meun C, van Rijn BB, et al. CREW consortium. The cardiovascular risk profile of middle age women previously diagnosed with premature ovarian insufficiency: A case-control study. *PLoS One.* 2020; 71 Mar 5;15(3): e0229576. doi: 10.1371/journal.pone.0229576.
104. Ardissino M, Slob EAW, Carter P, et al. Sex-Specific Reproductive Factors Augment Cardiovascular Disease Risk in Women: A Mendelian Randomization Study. *J Am Heart Assoc.* 2023 Mar 7;12(5): e027933. doi: 10.1161/JAHA.122.027933.
105. Cho L, Davis M, Elgendy I, et al. ACC CVD Women's Committee Members. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 May 26;75(20):2602-2618. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.060.

106. Ivey SL, Hanley HR, Taylor C, et al. Right Care Women's Cardiovascular Writing Group. Early identification and treatment of women's cardiovascular risk factors prevents cardiovascular disease, saves lives, and protects future generations: Policy recommendations and take action plan utilizing policy levers. *Clin Cardiol*. 2022 Nov;45(11):1100-1106. doi: 10.1002/clc.23921.
107. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, et al. American Heart Association. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Aug 2;146(5): e18-e43. doi: 10.1161/CIR.0000000000001078.
108. Mehta LS, Velarde GP, Lewey J, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease and Stroke in Women and Underrepresented Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Hypertension; Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Cardiovascular Disease Risk Factors in Women: The Impact of Race and Ethnicity: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023 May 9;147(19):1471-1487. doi: 10.1161/CIR.0000000000001139.

## 1. táblázat. Kardiovaszkuláris betegségek rizikójához hozzájáruló reprodukzív faktorok nőkben.

---

### Menstruációs ciklus

- Menstruációs ciklicitás / irregularitás
- Korai menarche
- Policisztás petefészek betegség (PCOS)
- Funkcionális hypothalamicus amenorrhea
- Hormonális fogamzásgátlás

### Infertilitás miatti kezelés

### Szülészeti komplikációk

- Preeclampsia
- Gesztációs hypertonia
- Gesztációs diabétesz
- Vetélés
- Halvaszülés
- Lepényleválás
- Koraszülés
- Kis születési súly
- Small for gestational age (SGA)
- Szülések végső száma ( $< 1$  or  $\geq 5$ )

### Emlőrák

- Kemoterápia
- Sugárterápia
- Endokrin terápia

### Menopauza

- Metabolikus szindróma
- Vasomotoros tünetek
- Rövidebb reprodukzív életszakasz
  - Korai menopauza és korai petefészek-elégtelenség
- Menopauzális hormonterápia



**2. táblázat. Reproductív “mérőkövek” és kardiovaszkuláris betegség rizikó nőkben.**

Rizikó emelkedés	Összesített kardiovaszkuláris kimenetel	Ischaemiás szívbetegség	Stroke	Szívelégtelenség
3-szoros	–	–	–	Recurrens preeclampsia
2-szeres	Preeclampsia, halvaszülés, koraszülés	Preeclampsia, recurrens preeclampsia, koraszülés, terhességi cukorbetegség	COC-k, preeclampsia, recurrens preeclampsia	
1,5–1,9-szeres	Gesztációs hypertonia, lepényleválás, POI, terhességi cukorbetegség	COC-k, korai menopauza POI, habituális vetélés	COC-k, recurrens preeclampsia, koraszülés, terhességi cukorbetegség	
< 1,5-szeres	Korai menarche, PCOS, korai menopauza	Vetélés, PCOS, koraszülés, menopauzális tünetek	PCOS	
Csökken	Hosszabb szoptatás			

COC, combined oral contraceptive (kombinált orális fogamzásgátló); POI, premature ovarian insufficiency (korai petefészek-elégtelenség); PCOS, polycystic ovarian syndrome (policisztás petefészek betegség)  
Az adatok forrása: Okoth K, et al. *BMJ* 2020 Oct 7, Table 1, Summary Findings and text<sup>22</sup>

***This White Paper has been translated by:***

***Tamás Deli M.D., Ph.D. (Hungarian Menopause Society)***

***Orsolya Timár M.D., Ph.D (Hungarian Menopause Society)***

### **Rövidítések jegyzéke**

ACOG: Amerikai Szülész-Nőgyógyász Társaság (American College of Obstetricians and Gynecologists)

AHA: Amerikai Kardiológiai Társaság (American Heart Association)

AI: aromataz inhibitor

APO: kedvezőtlen szülészeti kimenetel (adverse pregnancy outcome)

BSO: bilaterális salpingo-oophorectomia

CAC: coronaria artéria meszesedés (coronary artery calcification)

CEE: konjugált kanca ösztrogén (conjugated equine estrogen)

CHD: koronária betegség (coronary heart disease)

CI: konfidencia intervallum

COC: kombinált orális anticoncipiens (combined oral contraceptive)

CV: kardiovaszkuláris (cardiovascular)

CVD: kardiovaszkuláris betegség (cardiovascular disease)  
DOPS: Danish Osteoporosis Prevention Study  
ELITE: Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol  
HERS: Heart and Estrogen Progestin Replacement Study  
HR: relatív kockázat (hazard ratio)  
IMT: intima-média vastagság (intima-media thickness)  
KEEPS: Kronos Early Estrogen Prevention Study  
MHT: Mmenopauzáliss hormonterápia  
MI: myocardialis infarktus  
MP: mikronizált progeszteron  
MPA: medroxiprogészteron-acetát  
OC: orális fogamzásgátló (oral contraceptive)  
PCOS: policisztás ovárium szindróma  
PEPI: Postmenopausal Estrogen and Progestin Intervention  
POI: premature ovarian insufficiency  
RR: relatív rizikó  
RT: sugárkezelés (radiation therapy)  
SWAN: Study of Women Across the Nation  
VMS: vazomotoros tünetek (vasomotor symptoms)  
VTE: vénás thromboembolia  
WHF: Szív Világszervezet (World Heart Federation)  
WHI: Women's Health Initiative  
WISE: Women's Ischemia Syndrome Evaluation