

ЭМЭГТЭЙЧҮҮДИЙН ЗҮРХ СУДАСНЫ ӨВЧНИЙ ЭРСДЭЛИЙН ҮНЭЛГЭЭ-ШИНЭЧИЛСЭН ХУВИЛБАР

Peter Collins¹, Carolyn M. Webb¹, Tobie De Villiers², John Stevenson¹, Nicholas Panay³, Rod Baber⁴

¹National Heart and Lung Institute, Imperial College London and Royal Brompton Hospital, London, UK

²Department of Obstetrics and Gynecology, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa

³Department of Obstetrics and Gynaecology, Queen Charlotte's & Chelsea and Westminster Hospitals, Imperial College London, UK

⁴Obstetrics and Gynaecology, Sydney Medical School North, University of Sydney, Sydney, Australia

Peter Collins¹, Carolyn M. Webb¹, Tobie De Villiers², John Stevenson¹, Nicholas Panay³, Rod Baber⁴

Хураангуй

Цэвэршилтийн дараах насны эмэгтэйчүүдийн нас баралтын тэргүүлэх шалтгаанд зүрх судасны өвчлөл орж байна. Хэдийгээр зүрх судасны өвчин насжилттай холбоотой үүсдэг боловч эхлэл нь амьдралын эрт шатанд тавигддаг. Тиймээс залуу наснаас эхэлж урьдчилан сэргийлэлтийг хийж эхлэх шаардлагатай ба насан туршдаа хяналтаа үргэлжлүүлэх шаардлагатай юм. Цэвэршилтийн үе ба цэвэршилтийн эрт үед зүрх судасны өвчний эрсдэлийг үнэлэх, цаашдын менежментийг төлөвлөхөд хамгийн тохиромжтой үе юм. Энэ үед эмэгтэйчүүд ерөнхий мэргэжлийн эмч эсвэл зүрх судасны бус мэргэжилтнүүдэд ханддаг. Энэхүү судалгааны тоймд эмэгтэй хүний өвөрмөц зүрх судасны өвчний эрсдэлт хүчин зүйлийн тухай хэлэлцэнэ. Дунд ба түүнээс дээш насны эмэгтэйчүүдтэй харьцдаг бүх эрүүл мэндийн тусламж үйлчилгээ үзүүлдэг ажилтнууд зүрх судасны эрсдэлт хүчин зүйлсийг мэдэх, эмэгтэй хүнд өвөрмөц урьдчилан сэргийлэлтийг эхлүүлэх, шаардлагатай бол зүрх судасны нарийн мэргэжлийн эмчид илгээх чадвартай байх нь чухал юм.

Оршил

Зүрх судасны өвчин (ЗСӨ) нь цэвэршилтийн дараах насны эмэгтэйчүүдийн нас баралтын тэргүүлэх шалтгаан болж байна¹. Эрэгтэйчүүдтэй харьцуулахад эмэгтэйчүүдэд зүрхний титэм судасны хатуурлын шинж тэмдэг 9-10 жилээр хожуу илэрдэг² ба ихэвчлэн биений юм хаагдсанаас хойш хэдэн жил өнгөрснөөс шууд хамааралтай байдаг. Мөн цэвэршилтийн шилжилтийн үед эстроген дааврын түвшний буурлын зэрэг бас нөлөөлдөг^{3,4}. Эмэгтэйчүүдийн ЗСӨ-д өртөгдөх эрсдэл нь эмэгтэй бэлгийн дааврын хэлбэлзэл, бусад хавсарсан өвчний явц эмэгтэй хүнд өвөрмөц хэлбэрээр явагдах зэргээс шалтгаалах тул эмэгтэйчүүдийн ЗСӨ-ий урьдчилан сэргийлэлт болон

эмчилгээнд хүйсийн хувьд өвөрмөц менежмент хийх нь зөв юм. Энэхүү тоймд бидний одоо хэрэглэж байгаа ЗСӨ-ий эрсдэлт хүчин зүйлийн тухай болон эмэгтэй хүнд настай хамааралтай гарах ЗСӨ-ий эрсдэлт хүчин зүйлийн тухай тодруулан хэлэлцэнэ. Эмэгтэйчүүдэд ЗСӨ-ий менежментийг хийхийн тулд эмч нар дунд насны эмэгтэй бүрт ЗСӨ-ний эрсдэлийн үнэлгээ хийж, зохистой эмчилгээ хийхийг зөвлөж байна.

1. ЗСӨ-НИЙ ТҮГЭЭМЭЛ ЭРСДЭЛТ ХҮЧИН ЗҮЙЛ

Эмэгтэй хүн ЗСӨ-ний эрсдэлт хүчин зүйлийн тухай мэдлэгтэй байж өөрт тулгарч буй эрсдэл, түүнийг бууруулах, өөрийгөө хянах чадвартай байх ёстой. Бүх насны эмэгтэйчүүдэд зүрхэнд ээлтэй амьдралын хэв маягийг төлөвшүүлэхийг чармайх ёстой. Эрүүл мэндийн ажилтан, үндэсний болон олон улсын эрүүл мэндийн нийгэмлэг, эрүүл мэндийн цахим хуудаснуудаас хувь хүн бүр өөрийн “зүрхний эрүүл мэнд ба наслалтыг” мэддэг байх ингэснээр өөрийн эрүүл мэндэд хариуцлага хүлээх сэдэл төрүүлэх ёстой (<http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/heart-age-calculator/>).

• Тамхидалт

ЗСӨ-ний судас хатуурлын хамгийн гол бөгөөд сэргийлж болох хүчин зүйлд тамхидалт орсоор байна. Дэлхий дахинд ихэнх улсад эрэгтэйчүүд эмэгтэйчүүдээс илүү тамхи татдаг ч, АНУ, европын улсуудад хүйсийн ялгаа бараг байхгүй болсон (<http://www.who.int/topics/tobacco/en/>). Дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллага (ДЭМБ)-ын тайланд залуу хөвгүүд (13-15 нас) ба охидын тамхидалт дэлхийн улсуудын тэн хагаст ижил болсон ба нийгмийн өөрчлөлтөнд эрүүл зан үйл хамгийн амархан эвдэгддэг болохыг нотолж байна. (<http://www.who.int/topics/tobacco/en/>). Тамхидалт ба судас хатуурлын хоорондын эмгэг жамын тухай тодорхой ойлголт байхгүй ч, тамхи нь судасны үйл ажиллагааг алдагдуулдаг болох нь батлагдсан^{5,6} ба судас хатуурлын хүчин зүйлийг хүчжүүлдэг болох нь тогтоогдсон⁷.

• Даралт ихсэлт

Эмэгтэй эрэгтэй хүмүүст даралт ихсэлт ижил хэмжээгээр ЗСӨ-ний эрсдэлт хүчин зүйл болдог ба ихэвчлэн дутуу үнэлэгдсэнээс онош тавигдахгүй, зохистой эмчилгээ хийгддэггүй^{8,9}. Хөгжингүй орнуудад нийт насанд хүрсэн эмэгтэйчүүдийн 30%-д нь даралт ихсэлт байдаг бол бага болон дундаж орлоготой орнуудад 53% хүртэл тохиолддог^{10,11}. Систолын буюу агшилтын даралт 20 ммуб, диастолын буюу сулралын даралт 10 ммуб-аар тус бүр ихсэх тутамд 40-89 настай эрэгтэй эмэгтэй хүмүүст титэм судасны өвчинд өртөгдөх болон цус харвалтаар нас барах эрсдэл тус бүр 2 дахин нэмэгддэг^{10,11}. Хэдийгээр залуу эмэгтэйд ахимаг настай эмэгтэйтэй харьцуулахад ЗСӨ-ний туйлын эрсдэл бага байдаг¹ ч үүнээс болж хийгдвэл зохих илрүүлэг, эмчилгээг орхигдуулж болохгүй. Ялангуяа эмч нар жирэмсэн үеийн даралт ихсэлт

оношилогдож байсан эмэгтэйд даралт ихсэлтийг заавал үнэлж байх хэрэгтэй¹³. Цэвэршилтийн өмнөх насны эмэгтэйчүүдтэй харьцуулахад цэвэршилтийн дараах насанд даралт ихсэлтийн тархалт 2 дахин их байдаг¹⁴. Бүх насны эмэгтэйчүүдэд даралт ихсэлтийг хэмжиж хянах нь зайлшгүй бөгөөд цэвэршилтээс өмнөх, цэвэршилтийн шилжилтийн үе, цэвэршилтийн дараах эрт шатанд эмэгтэйчүүдэд даралтыг үр дүнтэй хянах нь хожуу насанд ЗСӨ үүсэхээс сэргийлнэ. Эмэгтэйчүүд эрэгтэйчүүдийг бодвол илүү ихээр даралтын хэлбэлзэлтэй байж (тогтмол эрүүл болон эмгэгийн зааг даралттай байх <140/90 мммуб) судасны үйл ажиллагааны алдагдлыг үүсгэхэд хялбар байдаг¹⁵.

Менежмент

Эмэгтэйчүүдийн даралт ихсэлтийн эмчилгээ нь ижил насны эрэгтэйчүүдийн даралт ихсэлтийн эмчилгээтэй харьцуулахад эмчилгээний илүү үр дүнтэй байдаг⁸. Одоогийн байдлаар буурай, хөгжиж буй орнууд гэлтгүй хөгжингүй орнуудад ч даралт ихсэлттэй эмэгтэйчүүдийн даралт ихсэлтийн оношилгоо болон эмчилгээ хангалтгүй байгаа ба^{10,11} оношилгоо, эмчилгээ, хяналт ердөө 10%-тай байна¹¹. Үүгээр маш их хэмжээний ЗСӨ-ний урьдчилан сэргийлэх боломж алдагдаж байгааг харж болно. Европын Даралт Ихсэлтийн Нийгэмлэг, Европын Зүрх Судасны Нийгэмлэгээс гаргасан сүүлийн үеийн даралт ихсэлтийн эмчилгээний удирдамжид эмэгтэйчүүдийн даралт ихсэлтийн эмнэлзүйн явцаас шалтгаалсан төрөлжсөн эмчилгээ болон менежментийг зааж, даралт ихсэлттэй эмэгтэйн эмчилгээний стратегийг боловсруулсан байна¹³. Дүгнэхэд, даралт ихсэлтийн эмчилгээнд өргөн хэрэглэгддэг АСЕ-хориглогч, кальцийн сувгийн хориглогч, ангиотензины рецепторын хориглогч, диуретик, бета-адреноблокер нь эмэгтэйчүүдэд эрэгтэйчүүдтэй ижил үр дүнтэй боловч нөхөн үржихүйн насны эмэгтэйчүүдэд АСЕ-хориглогч ба ангиотензин рецептор хориглогчыг хэрэглэхгүй байхаар заасан^{13,16}. Жирэмсэн үеийн даралт ихсэлтийн эмчилгээг тусгай бүлэгт тусгасан болно.

- **Өөх тосны солилцоо**

АНУ, Их Британид 50-аас дээш насны эмэгтэйчүүдийг эрэгтэйчүүдтэй харьцуулахад нийт холестеролын хэмжээ ≥ 6.5 mmol/L-ээс ихсэх тохиолдол илүү өндөр байдаг (WHO Global Infobase; <https://apps.who.int/infobase/Indicators.aspx>). ЗСӨ-ний хамаарлын судалгаагаар өөх тосны харьцааны алдагдлаас шалтгаалсан ЗСӨ-ний тохиолдолд хүйсийн ялгаа байдаг. Эмэгтэйчүүдэд нийт холестерол, бага нягтралтай липопротеины түвшин ба ЗСӨ-ний эрсдэлийн хамаарал эрэгтэйчүүдтэй харьцуулахад бага ба эмэгтэйчүүдэд өндөр нягтралтай липопротеины хэмжээ ЗСӨ-ний нас баралтын хамаарлыг илүүтэй тодорхойлдог¹⁷⁻¹⁹. Триглицеридийн ихсэлт нь эмэгтэйчүүдийн ЗСӨ-ний нас баралтын тэргүүлэх эрсдэлт хүчин зүйлийн нэг болдог ба ялангуяа ӨНЛП багатай эмэгтэйчүүдэд давхар хүчин зүйл болдог²⁰.

Менежмент

Эмэгтэйчүүдийн ЗСӨ-ний урьдчилан сэргийлэлтэд өөх тосыг бууруулах ач холбогдлын судалгаа бага хийгдсэн байдаг. Сүүлд хийгдсэн мета-анализ судалгаагаар өөх тос бууруулах эмчилгээний үр дүн эрэгтэй эмэгтэй хүмүүст ижил гарсан ба зөвхөн зүрхний титэм судасны өвчний урьдчилан сэргийлэлд үр дүнтэй бөгөөд ерөнхийд нь ЗСӨ-ний эрсдэлийг багасгахад нөлөөлдөггүй болох нь тогтоогдсон²¹. JUPITER туршилтаар статины хэрэглээг эрүүл боловч С урвалжит уургийн түвшин ихэссэн эмэгтэйчүүдэд статиныг хэрэглэснээр нийт нас баралтын хэмжээ 12% буурсан ба эмчилгээний үр дүн эрэгтэй эмэгтэй хүмүүст ижил байсан²². Европоос гаргаж байгаа өөх тосны солилцооны алдагдлын эмчилгээний удирдамжид JUPITER судалгааны үр дүн ба судалгааны мета-анализыг нэгтгэн тусгаж, ЗСӨ-ний өндөр эрсдэлтэй эмэгтэйчүүдэд статиныг анхдагч урьдчилан сэргийлэлт²¹⁻²³, ЗС-ны өвчлөл явагдсан тохиолдолд хоёрдогч урьдчилан сэргийлэлт болгож эрэгтэйчүүдтэй ижил эмчилгээний зорилго тавьж хэрэглэхийг зөвлөсөн²³. Өөх тосны солилцоонд нөлөөлдөг өөр олон бүлгийн эм байдаг ч одоогийн байдлаар эмэгтэйчүүдэд статин нь зүрх хамгаалах илүү үр дүнтэй болохыг судалгаагаар батлаад байна²³. Цэвэршилтийн дараах даавар эмчилгээний зарим нь өөх тосны солилцоонд эерэг нөлөөтэй ба бага нягтралтай липопротеиныг бууруулах байдал нь статинаас бага байдаг²⁴. Гэхдээ даавар нөхөх эмчилгээгээр (ДНЭ-ээр) ӨНЛП-ийн хэмжээ илэрхий нэмэгддэг бол статинд ийм үйлчлэл бага. Тиймээс ДНЭ-г цэвэршилтийн дараах эмэгтэй, хөнгөн ба дунд зэргийн холистеремитэй бол хэрэглэх тухай бодолцож болно. Гэхдээ ДНЭ нь зүрх судасны тогтолцоонд өөх тосны солилцоонд нөлөөлөхөөс гадна хэд хэдэн механизмаар үйлчилдэг. Гаж нөлөөтэй холбоотой мэдээлэл ба судалгаа дутмагаас болж жирэмсэн болон хөхүүл эмэгтэйчүүдэд өөх тос бууруулах эмчилгээг зөвлөдөггүй²³.

- **Чихрийн шижин өвчин**

Чихрийн шижин өвчний (ЧШӨ) үр дагавраар зүрх судасны эмгэг болон хүндэрч нас барах эрсдэл эрс нэмэгддэг^{25,26}. Гэхдээ ЧШӨ-ий ЗСӨ-ий эрсдэл эмэгтэйчүүдэд эрчүүдтэй харьцуулахад өндөр байна²⁷. Цэвэршилтийн дараах ЧШӨ-тэй эмэгтэйчүүдэд цэвэршилтийн өмнөх эмэгтэйчүүдээс ЗСӨ-ий эрсдэл илүү байдаг²⁸⁻³⁰ ба энэ нь цэвэр насжилттай холбоотой юу эсвэл эстроген дааврын бууралттай холбоотой юу гэдэг нь тодорхойгүй³¹. ЧШӨ-тэй эмэгтэйчүүдэд хийсэн дааврын эмчилгээгээр ЗСӨ-ий эрсдэл буураагүй бөгөөд өндгөвчний даавар шууд нөлөөлдөггүй байж болохыг харуулсан³². ЧШӨ-тэй хүмүүст ЗСӨ-ий эрсдэлт хүчин зүйлийн хүйсийн ялгааг харуулсан²⁷ бусад судалгаагаар эмэгтэйчүүдэд өөх тосны үзүүлэлт муу²⁷, үрэвслийн маркерийн концентрац^{33,34}, эмэгтэйчүүдийн ЧШӨ-ий эмчилгээг тууштай хийдэггүй^{35,36}, эмэгтэйчүүдэд ЗСӨ-ий олон эрсдэлт хүчин зүйл хавсардаг³⁷ зэргээр тайлбарлаж болох юм. Хооллосны дараах сахарын хэмжээ ЧШӨ-тэй

эмэгтэйчүүдэд ЗСӨ-ий эрсдэлийг эрэгтэйчүүдийнхээс илүү тодорхойлдог ба HbA1c-ээр ЧШӨ-тэй эмэгтэйчүүдэд эрэгтэйчүүдээс илүүтэйгээр цус харвалтыг тодорхойлох боломжтой байжээ³⁸⁻⁴⁰.

Менежмент

ЧШӨ-ий удирдамжинд одоогоор хүйсийн ялгаатай менежментийг тусгаагүй ба энэ нь хүйсийн ялгаатай судалгаа хийгдээгүйтэй холбоотой⁴¹. Бөөрний үйл ажиллагаа алдагдаагүй илүүдэл жинтэй, 2-р хэлбэрийн ЧШӨ-тэй хүмүүст сахар бууруулах эхний сонголтын эм метформин хэвээр байгаа боловч ихэнх тохиолдолд сахарын бай түвшинд хүрэхийн тулд хавсарсан эм шаардагддаг⁴¹. Бид эмэгтэйчүүдэд инсулин мэдрэгшүүлэх бэлдмэл болох метформин дангаараа ЗСӨ-ий эрсдэлийг бууруулах чадвартай эсэхийг тодорхойсон судалгаа одоогоор хангалтгүй байна. ЧШӨ-ий менежменттэй холбоотой ялангуяа ЗСӨ-ий урьдчилан сэргийлэх зэргийн тухай маргаан, нарийн төвөгтэй зүйл их байгаа тул өөр бүлэгт бичсэн ⁴¹.

2.НӨХӨН ҮРЖИХҮЙН НАСАНД ЗСӨ-НИЙ ЭРСДЭЛ

Анхны биений юм ирсэн нас (менархе) ба ЗСӨ-ий эрсдэлийн хамаарал

Дэлхий дахинаа амьдралын хэв маягийн өөрчлөлт, орчны хорт бодисын нөлөөлөл ихэссэнтэй холбоотой анхны биений юм ирэх нас залуужсан^{42,43}. Анхны БЮ ирсэн нас ба ЗСӨ-ий эрсдэлийн хамаарлын тухай судалгаануудын зөрчилтэй баримтууд байна ⁴⁴⁻⁴⁶. Сүүлийн үеийн мета-анализаар анхны БЮ-ны нас ба бүх төрлийн шалтгаант үхлийн хооронд урвуу хамаарал байгааг харуулсан ба тухайлбал БЮ эрт ирсэн (< 12 нас) эмэгтэйчүүдэд нас баралтын эрсдэл 23% нэмэгдсэн боловч БЮ хожуу ирснээр хамгаалахгүй болохыг харуулсан ⁴⁶. Тамхи татдаггүй эсвэл тамхи бага татаж байсан эмэгтэйчүүдэд БЮ ирсэн нас ба зүрхний шигдээс өвчний (ЗШӨ) шалтгаант нас баралтын хооронд урвуу хамаарал (хамгийн эрт менархе болсон хүмүүст ЗШӨ-ий шалтгаант нас баралтын RR 24%-өндөр байсан) байсан ч ЗСӨ-ий нас баралт ба менархе болсон насны хооронд үнэмшилтэй хамаарал тодорхойлогдоогүй⁴⁶. Их Британид хийгдсэн том хэмжээний проспектив судалгаанд БЮ хэт эрт (≤10 нас) эсвэл хэт хожуу (≥17 нас) ирэх нь аль аль нь судасны эмгэгийн эрсдэлийг нэмэгдүүлж, тархины судасны эмгэг, даралт ихсэлттэй сул хамааралтай болох нь тогтоогдсон⁴⁷. Удамшлын хүчин зүйл, таргалалт, тамхидалт нь бүгд тодорхой хэмжээнд ЗСӨ-ий эрсдэл ба анхны БЮ-ны насны хамаарлыг тодорхой хэмжээгээр тайлбарладаг^{48,49}.

Бусад хүчин зүйл

Нөхөн үржихүйн насанд тохиолддог бусад хүчин зүйлээс дундаж насны ЗСӨ-ий эрсдэл үүсгэж болох зүйлст өндгөвчний олон уйланхайт хам шинж (ӨОУХШ)-ийн түүхтэй эмэгтэйчүүд онцгой анхаарал татдаг. Учир нь энэ үед инсулин

тэсвэржилт үүссэнтэй холбоотой сахарын тэсвэржилт цаашилбал ЧШӨ, өөх тосны солилцооны эмгэг үүсэх эрсдэл нэмэгдэж ЗСӨ-өөр өвчлөмтгий судасны хатуурал үүсгэх шалтгаан болдог байж болох талтай⁵⁰. ӨОУХШ-тэй бөгөөд сахарын тэсвэржилт алдагдсан эмэгтэйд метформин ач холбогдолтой байж болно⁵¹. Гэхдээ ӨОУХШ-ийн үед ЗСӨ-ий эрсдэлт хүчин зүйлс багцлагдаж байгаагаас ЗС-ий эмгэг үүсэх нь ихсэж байгаа нь тодорхойгүй хэвээр байна.

Жирэмсний даралт ихсэлт, жирэмсний ЧШӨ үүсч байгаа эмэгтэйчүүдэд умай, эхийн цусны эргэлтэнд судасны эсийн үйл ажиллагааны алдагдал үүссэнээс судас хатуурал үүсдэг⁵²⁻⁵⁵. Тархалтын судалгаагаар манас таталтын урьдал ба ЗСӨ-ий эрсдэлийн хооронд эерэг хамаарал байгааг тогтоосон⁵⁶. Жирэмсэн үеийн ЧШӨ нь дундаж насанд ЧШӨ ба бодисын солилцооны хамшинж үүсэх эрсдэлийг 4-7 дахин нэмэгдүүлдэг^{57,58}. Жирэмслэлттэй хамааралтай эмгэг нь ЗСӨ үүсэх эрсдэлийг урьдчилан тодорхойлж, ЗСӨ-өөс эрт хамгаалах арга хэмжээ авах боломжийг нэмэгдүүлсэн ба 2011 оны АНУ-ын Зүрхний Нийгэмлэг ба 2014 оны цус харвалтын удирдамжинд орсон байдаг^{9,59}.

3.ЦЭВЭРШИЛТ БА ЦЭВЭРШСЭНИЙ ДАРААХ НАСАНД ЗСӨ-ИЙН ЭРСДЭЛ

Цэвэршсэн нас ба ЗСӨ-ий эрсдэлийн хамаарал

Цэвэршилтийн дундаж нас 51 байдаг. Байгалиараа эсвэл мэс заслын улмаас эрт цэвэршилт (< 40 нас) болох нь ЗСӨ-ий эрсдэлийг нэмэгдүүлдэг^{3,60-62}. Мэс заслын улмаас эрт цэвэршсэн эмэгтэйчүүдэд эстроген эмчилгээ хийснээр зүрхний шигдээс өвчнийг илэрхий бууруулсан⁶². Эстроген эмчилгээний үр дүн мэс заслаас хойш 1 жил дотор эмчилгээг эхэлсэн бөгөөд одоо хэрэглэж байгаа хүмүүст илт тодорхой харагдаж байсан⁶². 40 наснаас эрт цэвэршсэн, буюу өндгөвчний анхдагч дутмагшилтай (ӨАД⁶³) эмэгтэйчүүдийн 1%-д ЗСӨ-ий эхлэл эрт эхэлж байсан^{3,64}. Хэдийгээр удаан хугацааны дагасан судалгааны материал хомс боловч сүүлийн үеийн мета-анализаар ӨАД нь ЗСӨ-ий эрсдэлийг мэдэгдэхүйц нэмэгдүүлдэг (HR 1.61, 95% CI 1.22-2.12) ба цус харвалтанд нөлөөлөхгүй болох нь тогтоогдсон⁶⁵. ӨАД-тай эмэгтэйчүүдээс гадна хавдрын эрсдэлээр урьдчилан сэргийлэх зорилгоор 2 талын өндгөвч авахуулсан эмэгтэйчүүдэд ЗСӨ-ий эрсдэл ихэссэн байсан^{62,66}.

Цэвэршилтийн хамшинжийн тод илрэл ба ЗСӨ-ий эрсдэлийн хамаарал

Цэвэршилтийн шилжилтийн үеийн сонгодог ургал мэдрэлийн шинж тэмдгүүд болох халуу оргих, шөнө хөлрөх зэрэг шинж тэмдэг нь цэвэршилтийн насны эмэгтэйчүүдийн 40%-д нь тохиолддог⁶⁷. Сүүлийн үеийн ном зүйд цэвэршилтийн ургал мэдрэлийн хамшинж ба ЗСӨ-ий эрсдэлийн хооронд хамаарал байж болохыг харуулж байна. 46-57 настай 5523 эмэгтэйд хийгдсэн Cohort судалгаагаар цэвэршилтийн шинж тэмдэг хүнд илэрч байгаа эмэгтэйчүүдэд даралт ихсэлт, нийт холестеролын хэмжээ ихэссэн, ЗСӨ-ий тохиолдол шинж тэмдэг бага эсвэл огт илэрдэггүй эмэгтэйчүүдтэй харьцуулахад их тохиолдож

байсан⁶⁸. Цэвэршилтийн насны 10000 эрүүл эмэгтэйд 10 жил дагаж судлахад шөнө хөлрөлт нь зүрхний титэм судасны эмгэгтэй бага зэргийн хамааралтай болох нь тогтоогдсон⁶⁹. 8 жил хийсэн судалгаагаар халуу оргилт нь инсулин тэсвэржилт, сийвэнгийн сахарын ихсэлттэй шууд хамааралтай байсан (БЖИ, сийвэнгийн эстрадиол, ФСД-ын түвшингээс хамааралгүй байсан⁷⁰). Зарим судалгаагаар субклиник судас хатуурлын шинж тэмдэг нь хүнд хэлбэрийн ургал мэдрэлийн шинж тэмдэгтэй эмэгтэйчүүдэд илүү их давтамжтай байсан^{7,71-75}.

Цэвэршилтийн вазомотор шинж тэмдэг нь симпатик мэдрэлжүүлэлт ихэссэн, парасимпатик мэдрэлжүүлэлт буурсантай холбоотой үүсдэг ба ингэснээр ЗСӨ-ий тохиолдлыг нэмэгдүүлдэг байх боломжтой^{70,76}. Ялангуяа хүнд хэлбэрийн зүрхний хэм алдагдалтай эмэгтэйчүүдэд халуу оргилт илүү хавсардаг^{76,77}.

Даавар орлуулах эмчилгээ ба ЗСӨ-ий эрсдэл

- **Зүрхний титэм судасны эмгэг**

ДНЭ-ийг титэм судасны эмгэгийн урьдчилан сэргийлэлтэд хэрэглэх эсэх нь одоо ч маргаантай хэвээр байна. Эмнэлзүйн заалтаар ДНЭ-г хийлгэж байгаа эмэгтэйчүүдэд ЗСӨ-ий тохиолдол^{78,79}, ЗСӨ-ий шалтгаант нас баралт⁸⁰, бүх төрлийн шалтгаант нас баралтын^{81,82} тохиолдол байнга бага байдаг. ДНЭ-ий сайн үр дүн ба эстрогений ЗСӨ-ий эрсдэлт хүчин зүйлс болох өөх тосны үзүүлэлт, судасны үйл ажиллагаанд эерэг нөлөөтэй болохыг шинжлэх ухааны судалгаа баталдаг⁸³. Гэвч тархалтын болон ажиглалт судалгаанд зөрүү гарах магадлал ихтэй тул санамсаргүй түүвэрлэлтийн судалгааг шаардаж эхэлсэн. Зүрх Эстроген/Прогестин Орлуулах судалгаа (HERS) болон Судас Хатууралтад Эстроген Орлуулах судалгаа (ERA)-г хоёрдогч урьдчилан сэргийлэлтийг үнэлэх зорилготой ЗСӨ-тэй 60 орчим настай эмэгтэйчүүдэд хийж эхэлсэн ч хавсарсан холбоот эстроген (CEE) ба медроксипрогестерон эсвэл CEE дангаараа судас хатууралтыг зогсооход ямар ч үр дүнгүй болох нь батлагдсан^{84,85}. Хамгийн том санамсаргүй түүвэрлэлтийн судалгаа нь Эмэгтэйчүүдийн эрүүл мэндийн санаачлага (Women's Health Initiative WHI) хэмээх даавар эмчилгээний судалгаа байсан ба плацебо хяналттайгаар ДНЭ-г анхдагч ЗСӨ-ий урьдчилан сэргийлэлт, ясны сийрэгжилтийн шалтгаант хугарал, хөхний хавдрын эрсдэлийг тооцох зорилгоор хийгдсэн. WHI судалгааг хугацаанаас өмнө CEE (conjugated equine estradiol)+MPA (medroxyprogesterone acetate) хэрэглэж байгаа эмэгтэйчүүдэд хөхний хорт хавдар ихэссэн тул зогсоосон ба дэлхий дахинд ДНЭ-г зогсоох эсвэл эхлүүлэхгүй байх ёстой гэсэн буруу ойлголтыг эрүүл мэндийн мэргэжилтнүүдэд хүргэсэн^{32,86,87}. Гэвч цаг хугацаа ба бусад нотолгоогоор эмч нарт өнөөдөр өвчтнөө эмчлэх заавар гарч ирсэн.

ДНЭ-ий ЗСӨ-ий сэргийлэх үйлдлийг тодорхойлоход нэг гол хүчин зүйл бол ДНЭ-г эхлэх хугацаа буюу “цаг хугацааг тодорхойлох таамаглал” юм. Women Health Initiative (WHI) хүрээлэнгээс хийсэн судалгааны ДНЭ-г эхэлсэн дундаж нас нь цэвэршилтээс хойш 13 жил байсан, WHI-ийн эргэн шинжилгээгээр ДНЭ-г

цэвэршилтээс хойш 10 жилийн дараа эхлэх⁸⁸ нь ЗСӨ-ийн эрсдэлд нөлөөлөхгүй байсан бол 60 наснаас өмнө дан эстроген эмчилгээг эхэлсэн эмэгтэйчүүдэд плацебо бүлэгтэй харьцуулахад урт хугацааны хяналтын явцад ЗСӨ-ий тоо илэрхий бага байсан⁸⁹. Мөн 23 судалгааны мета-анализаар цэвэршилтийн дараах эмэгтэйчүүдэд 60 наснаас өмнө эмчилгээг эхэлсэн үед ЗСӨ-ийн тоо буурсан байсан⁹⁰. Сонирхолтой нь 60-аас дээш насанд эмчилгээг эхэлж байгаа эмэгтэйчүүдэд даавар эмчилгээний эхний нэг жилд ЗСӨ-ийн тоо ихэссэн бол 2 ба түүнээс дээш жилийн хугацаанд ЗСӨ-ий тоо буурсан байдаг⁹⁰. Хамгийн сүүлийн Cohain тоймд цэвэршсэнээс хойш 10 жил дотор эхлүүлсэн даавар эмчилгээ нь ЗСӨ-ийг бууруулдаг болохыг баталсан⁹¹. Кронос Эрт Эстроген Урьдчилан сэргийлэлт Судалгаа (KEEPS) –ийн проспектив судалгаагаар ЗСӨ-ий бага эрсдэлтэй эмэгтэйчүүдэд даавар эмчилгээг эрт эхлүүлэхэд цэвэршилтийн шинж тэмдэг багассан ба ЗСӨ-ий зарим маркер буурсан ч 4 ба түүнээс олон жилийн эмчилгээгээр плацеботой харьцуулахад судас хатуурлыг бууруулах нөлөө байгаагүй⁹². Данийн Ясны Сийрэгжилтийн урьдчилан сэргийлэлтийн судалгаа (DOPS)-д цэвэршилтээс хойш 7 сарын дараа эстрадиолыг норэтистеронын хамт эсвэл дангаар, эсвэл эмчилгээ хийхгүй бүлэгт хуваан судалсан⁹³. 10 жилийн дараах үр дүнд нас баралт, зүрхний шигдээс, зүрхний дутагдлын шалтгаант эмнэлэгт хэвтэлтэд илэрхий багасалт ажиглагдсан бол хавдрын (хөхний хавдрыг оруулаад), нас баралтын үзүүлэлтэд ихсэлт ажиглагдаагүй⁹³. 16 жилийн дараа, хөхний эсвэл цус харвалтын эрсдэл ихсэлтгүйгээр эдгээр ач тус хадгалагдсан хэвээр байсан⁹³. Эстрадиолын эрт эсвэл хожуу урьдчилан сэргийлэлт туршилт (ELITE) судалгаагаар дааврыг эхлүүлэх хугацааг тодорхойлох зорилготой хийгдсэн ба саяхан цэвэршилтээс хойш 6 жилийн дотор ДНЭ-г эхэлсэн эмэгтэйчүүдийн каротидын судасны дотор ханын зузаан плацебо болон 10 жилийн дараа эхлүүлсэн бүлэгтэй харьцуулахад нимгэн байсан⁹⁴. Эдгээр нотолгоонууд хамтдаа цэвэршилтийн дараа аль болох эрт ДНЭ-г эхлүүлэх нь ЗСӨ-өөс сэргийлэхэд ач тустай болохыг харуулж байна.

“Эхлэх хугацаа тодорхойлах таамаглалаар” нь ДНЭ-ий нас баралтад нөлөөлөх нөлөөллийг тооцоход чухал. WHI- судалгаагаар 63 настай эмчилгээг эхлүүлсэн эмэгтэйчүүдэд эмчилгээ хийсэн бүлэгт нас баралт нэмэгдээгүй байсныг энд дурьдах нь зүйтэй (HR: 0.98, 95% CI:0.70-1.37)⁸⁶. Цэвэршилтийн дараах насны эмэгтэйчүүдэд хийгдсэн 19 санамсаргүй түүвэрлэлтийн судалгаанд хийсэн мета-анализаар 60 наснаас доош эмэгтэйчүүдэд ДНЭ хийгдсэн бүлэгт нас баралт илэрхий буурсан байсан⁹⁵. Энэхүү үр дүн саяхан хийгдсэн 29,000 даавар эмчилгээ хэрэглэгчдэд хийгдсэн ажиглалт судалгаагаар залуу ДНЭ хэрэглэгчдийн дунд ЗСӨ-ийн шалтгаант нас баралт бага байснаар батлагдсан⁹⁶. Цаашилбал, Cohain тоймд цэвэршилтээс хойш 10 жил дотор ДНЭ хийлгэж байгаа эмэгтэйчүүдэд бүх шалтгаант нас баралт багассан байсан⁹¹. 2002 онд хийгдсэн WHI-ийн нийтлэлийн дараах “эстрогенээс зайлсхийх” үзэл баримтлалын улмаас АНУ-д шинээр цэвэршсэн (50-59) настай эмэгтэйчүүдийн дунд 60,000 илүү нас баралт тохиолдсон гэж тооцоолж байна⁹⁷.

Финландын хүн амын дунд хийгдсэн ажиглалт судалгаагаар цэвэршилтийн дараах ДНЭ-г зогсоосон эмэгтэйчүүдэд ЗСӨ-ийн эрсдэл түр зуур нэмэгддэг болох нь тогтоогдсон⁹⁸.

- **Цус харвалт**

Одоогийн байдлаар ДНЭ-г цус харвалтаас сэргийлэх ач холбогдлын талаар маш бага мэдээлэл байна. Ихэнх мэдээллийн ЗСӨ-ийн хоёрдогч эсвэл аюулгүй төгсгөлийн цэг байдлаар цус харвалтыг авсан судалгаанаас авч байна. Сүүлийн үеийн ажиглалт судалгаагаар ДНЭ-г заалтаар хийлгэж байгаа эмэгтэйчүүдийн дунд цус харвалтын шалтгаант нас баралтын эрсдэл буурсан байна⁸⁰. ЗСӨ-тэй эмэгтэйчүүдэд хийгдэж байгаа судалгаагаар HERS, Эмэгтэйд Цус харвалтаас сэргийлж Эстроген өгөх (WEST) судалгаагаар ДНЭ хийлгэж байгаа болон плацебо хэрэглэсэн эмэгтэйчүүдийн дунд цус харвалтын тохиолдол ижил тохиолдсон^{85, 89}. WHI-д оролцсон ЗСӨ-ний тохиолдолгүй эмэгтэйчүүдэд цус хомсдолын шалтгаант цус харвалт ихэссэн гэсэн шалтгаанаар судалгааг зогсоосон боловч урт хугацааны давтан үзлэгийн явцад ДНЭ цус харвалтад ямар нэг сөрөг нөлөөгүй гэж тогтоогдсон⁸⁹. DOPS-ийн судалгаанд цус харвалтыг хоёрдогч төгсгөлийн цэг болгож авсан байдаг ба эстрадиолыг норэтистероны хүчилтэй хамт болон дангаар хэрэглэж байгаа эмэгтэйчүүдэд цус харвалтын эрсдэл нэмэгдээгүй⁹³. ДНЭ-ий хэрэглэх зам цус хомсдлын шалтгаант цус харвалтын эрсдэлд нөлөөлөх магадлалтай тухай нотолгоо байгаа ба ууж хэрэглэдэг ДНЭ нь наалт хэлбэрийн ДНЭ-тэй харьцуулахад эрсдэл илүү өндөр байх магадлалтай¹⁰⁰. Гэхдээ энэ чиглэлээр судалгаа одоогоор хийгдээгүй. 2014 оны АНА-аас гаргасан удирдамжид зөвхөн цус харвалтаас сэргийлэх зорилгоор ДНЭ хийхийг зөвлөхгүй гэсэн байдаг ч бусад шалтгаанаар ДНЭ хийх шаардлагатай эмэгтэйд цус харвалтын шалтгаанаар хийхээс татгалзах шаардлагагүй гэсэн байдаг⁵⁹.

Мэдээллийн нэгтгэл

ЗСӨ-ий эрсдэл болон нас баралтад ДНЭ-ний ач холбогдлыг эрсдэл ач тусаар нь үнэлж үзсэн байх. Энэхүү тоймоор ДНЭ-ий зарим хэлбэрийн эрсдэлийг эсвэл энэ эмчилгээний бусад ач тусын тухай тодорхойлоогүй. Эмчилгээний тухай зөвөлгөөг шинж тэмдэг, ЗСӨ-ий эрсдэлийг үнэлж хувь хүн бүрийн онцлогт тохируулах шаардлагатай¹⁰¹⁻¹⁰³.

Дүгнэлт

Барууны орнуудад ЗСӨ нь эмэгтэйчүүдийн нас баралтын тэргүүлэх шалтгаан болж байна. Үүнээс урьдчилан сэргийлэхдээ эрэгтэйчүүдийн ЗСӨ-ийн сэргийлэлтийн адилаар эмэгтэйчүүдийн ЗСӨ-ийг эрт үнэлэх, тамхидалтыг бууруулах, зүрхэнд ээлтэй амьдралын хэв маягийг дэмжих, эрүүл хооллолт, байнгын хөдөлгөөнийг дэмжих нь нэн чухал. Зүрхний нарийн мэргэжлийн эмч, эмэгтэйчүүд, ЗСӨ-д нөлөөлөх эмэгтэй хүйс өвөрмөц хүчин зүйлсийн талаар

мэдлэгтэй байх, ЗСӨ-ий менежмент нь эрэгтэй, эмэгтэй хүмүүст ижил бөгөөд эмэгтэйчүүд эрчүүдтэй ижил хэмжээгээр эрсдэлт хүчин зүйлийг зайлуулж татгалздаг байх хэрэгтэй.

Зөвлөмж

- Бүх насны эмэгтэйчүүдэд зүрхэнд ээлтэй амьдралын хэв маягийг дэмжих. Эмэгтэй бүр өөрийн “зүрхний насаа” мэддэг байх (<http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/heart-age-calculator/>)
- Эмэгтэйчүүдийн нас баралтын тэргүүлэх шалтгаан нь ЗСӨ болж байгаа талаар мэдээллэдэг байх
- ЗСӨ-ий эрсдэлт хүчин зүйлсийн талаар эмэгтэй мэддэг байж эрсдэлийг бууруулах тал дээр санаачлага гаргаж арга хэмжээ авах, өөрийн эрүүл мэндийн байдалд зөв үнэлгээ өгөхийг зөвлөх
- Эмэгтэй дунд ба түүнээс дээш наснаас эхэлж тогтмол хяналтанд хамруулах, ЗСӨ-ийн эрсдэлд үнэлгээ хийж байх
- Эмэгтэйчүүдийн ЗСӨ-ий хүйс өвөрмөц илрэл, эмчилгээ ба үзүүлэх түслэмжийн талаар мэдлэг, мэдээлэлтэй байх.

References

- (1) Perk J, De BG, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M *et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33(13):1635-701.
- (2) Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH *et al.* Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008;29(7):932-40.
- (3) 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(2):265-79.
- (4) Witteman JC, Grobbee DE, Kok FJ, Hofman A, Valkenburg HA. Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. *BMJ* 1989;298(6674):642-4.
- (5) Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J *et al.* Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88(5 Pt 1):2149-55.
- (6) Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995;92(5):1094-100.

- (7) Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34(3):509-15.
- (8) Boggia J, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K *et al.* Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. *Hypertension* 2011;57(3):397-405.
- (9) Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM *et al.* Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(11):1243-62.
- (10) Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365(9455):217-23.
- (11) Lloyd-Sherlock P, Beard J, Minicuci N, Ebrahim S, Chatterji S. Hypertension among older adults in low- and middle-income countries: prevalence, awareness and control. *Int J Epidemiol* 2014;43(1):116-28.
- (12) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903-13.
- (13) Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M *et al.* 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159-219.
- (14) Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1989;3(6):427-33.
- (15) Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB *et al.* Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345(18):1291-7.
- (16) Turnbull F, Woodward M, Neal B, Barzi F, Ninomiya T, Chalmers J *et al.* Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29(21):2669-80.
- (17) Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;114(2):413-9.
- (18) Kannel WB, Wilson PW. Risk factors that attenuate the female coronary disease advantage. *Arch Intern Med* 1995;155(1):57-61.
- (19) Bass KM, Newschaffer CJ, Klag MJ, Bush TL. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women. *Arch Intern Med* 1993;153(19):2209-16.
- (20) LaRosa JC. Triglycerides and coronary risk in women and the elderly. *Arch Intern Med* 1997;157(9):961-8.

- (21) Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N *et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-81.
- (22) Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ *et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195-207.
- (23) Reiner Z, Catapano AL, De BG, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32(14):1769-818.
- (24) Maclaren K, Stevenson JC. Primary prevention of cardiovascular disease with HRT. *Women's Health* 2012; 8: 63-74.
- (25) Woodward M, Zhang X, Barzi F, Pan W, Ueshima H, Rodgers A *et al.* The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes Care* 2003;26(2):360-6.
- (26) Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332(7533):73-8.
- (27) Anagnostis P, Majeed A, Johnston DG, Godsland IF. Cardiovascular risk in women with type 2 diabetes mellitus and prediabetes: is it indeed higher than men? *Eur J Endocrinol* 2014;171(6):R245-R255.
- (28) Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1991;265(5):627-31.
- (29) Barrett-Connor E, Wingard DL. Sex differential in ischemic heart disease mortality in diabetics: a prospective population-based study. *Am J Epidemiol* 1983;118(4):489-96.
- (30) Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979;2(2):120-6.
- (31) Bittner V. Menopause, age, and cardiovascular risk: a complex relationship. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(25):2374-5.
- (32) Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL *et al.* Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349(6):523-34.
- (33) Williams K, Tchernof A, Hunt KJ, Wagenknecht LE, Haffner SM, Sniderman AD. Diabetes, abdominal adiposity, and atherogenic dyslipoproteinemia in women compared with men. *Diabetes* 2008;57(12):3289-96.
- (34) Saltevo J, Kautiainen H, Vanhala M. Gender differences in adiponectin and low-grade inflammation among individuals with normal glucose tolerance, prediabetes, and type 2 diabetes. *Gen Med* 2009;6(3):463-70.

- (35) Kautzky-Willer A, Kamyar MR, Gerhat D, Handisurya A, Stemer G, Hudson S *et al.* Sex-specific differences in metabolic control, cardiovascular risk, and interventions in patients with type 2 diabetes mellitus. *Gend Med* 2010;7(6):571-83.
- (36) Manteuffel M, Williams S, Chen W, Verbrugge RR, Pittman DG, Steinkellner A. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. *J Womens Health (Larchmt)* 2014;23(2):112-9.
- (37) Steingart RM, Packer M, Hamm P, Coglianesi ME, Gersh B, Geltman EM *et al.* Sex differences in the management of coronary artery disease. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *N Engl J Med* 1991;325(4):226-30.
- (38) Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. Predicting coronary heart disease in middle-aged and older persons. The Framington study. *JAMA* 1977;238(6):497-9.
- (39) Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014;383(9933):1973-80.
- (40) Walden CE, Knopp RH, Wahl PW, Beach KW, Strandness E Jr. Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *N Engl J Med* 1984;311(15):953-9.
- (41) Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N *et al.* ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34(39):3035-87.
- (42) Hulsegge G, Picavet HS, Blokstra A, Nooyens AC, Spijkerman AM, van der Schouw YT *et al.* Today's adult generations are less healthy than their predecessors: generation shifts in metabolic risk factors: the Doetinchem Cohort Study. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21(9):1134-44.
- (43) McDowell MA, Brody DJ, Hughes JP. Has age at menarche changed? Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *J Adolesc Health* 2007;40(3):227-31.
- (44) Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, Luben R, Bingham SA, Khaw KT *et al.* Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(12):4953-60.
- (45) Mueller NT, Odegaard AO, Gross MD, Koh WP, Yuan JM, Pereira MA. Age at menarche and cardiovascular disease mortality in Singaporean Chinese women: the Singapore Chinese Health Study. *Ann Epidemiol* 2012;22(10):717-22.
- (46) Charalampopoulos D, McLoughlin A, Elks CE, Ong KK. Age at menarche and risks of all-cause and cardiovascular death: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014;180(1):29-40.

- (47) Canoy D, Beral V, Balkwill A, Wright FL, Kroll ME, Reeves GK *et al.* Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort. *Circulation* 2015;131(3):237-44.
- (48) Carty CL, Spencer KL, Setiawan VW, Fernandez-Rhodes L, Malinowski J, Buyske S *et al.* Replication of genetic loci for ages at menarche and menopause in the multi-ethnic Population Architecture using Genomics and Epidemiology (PAGE) study. *Hum Reprod* 2013;28(6):1695-706.
- (49) Kivimaki M, Lawlor DA, Smith GD, Elovainio M, Jokela M, Keltikangas-Jarvinen L *et al.* Association of age at menarche with cardiovascular risk factors, vascular structure, and function in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Am J Clin Nutr* 2008;87(6):1876-82.
- (50) Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71(8):599-604.
- (51) Jayasena CN, Franks S. The management of patients with polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(10):624-36.
- (52) Agatista PK, Ness RB, Roberts JM, Costantino JP, Kuller LH, McLaughlin MK. Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286(4):H1389-H1393.
- (53) Chambers JC, Fusi L, Malik IS, Haskard DO, De SM, Kooner JS. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA* 2001;285(12):1607-12.
- (54) Rao R, Sen S, Han B, Ramadoss S, Chaudhuri G. Gestational diabetes, preeclampsia and cytokine release: similarities and differences in endothelial cell function. *Adv Exp Med Biol* 2014;814:69-75.
- (55) Knock GA, McCarthy AL, Lowy C, Poston L. Association of gestational diabetes with abnormal maternal vascular endothelial function. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(2):229-34.
- (56) Ahmed R, Dunford J, Mehran R, Robson S, Kunadian V. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: a review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(18):1815-22.
- (57) Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9677):1773-9.
- (58) Noussitou P, Monbaron D, Vial Y, Gaillard RC, Ruiz J. Gestational diabetes mellitus and the risk of metabolic syndrome: a population-based study in Lausanne, Switzerland. *Diabetes Metab* 2005;31(4 Pt 1):361-9.
- (59) Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL *et al.* Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45(5):1545-88.
- (60) 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(4):556-62.

- (61) 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(9003):714-8.
- (62) Lokkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Pedersen AT. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of Hormone Therapy. *Maturitas* 2006;53(2):226-33.
- (63) Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360(6):606-14.
- (64) Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, Kazakos N, Kravariti M, Calis KA *et al.* Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3907-13.
- (65) Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2014.
- (66) Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z *et al.* Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstet Gynecol* 2009;113(5):1027-37.
- (67) Freeman EW, Sherif K. Prevalence of hot flushes and night sweats around the world: a systematic review. *Climacteric* 2007;10(3):197-214.
- (68) 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(6):1492-8.
- (69) Gast GC, Pop VJ, Samsioe GN, Grobbee DE, Nilsson PM, Keyzer JJ *et al.* Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease. *Menopause* 2011;18(2):146-51.
- (70) Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, Crandall CJ, Sternfeld B, Joffe H *et al.* Vasomotor symptoms and insulin resistance in the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(10):3487-94.
- (71) Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation* 2008;118(12):1234-40.
- (72) Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Powell LH, Matthews KA. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause* 2011;18(4):352-8.
- (73) Tuomikoski P, Ebert P, Groop PH, Haapalahti P, Hautamaki H, Ronnback M *et al.* Evidence for a role of hot flushes in vascular function in recently postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2009;113(4):902-8.
- (74) Tuomikoski P, Ebert P, Groop PH, Haapalahti P, Hautamaki H, Ronnback M *et al.* Effect of hot flushes on vascular function: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009;114(4):777-85.

- (75) Wolff EF, He Y, Black DM, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI *et al.* Self-reported menopausal symptoms, coronary artery calcification, and carotid intima-media thickness in recently menopausal women screened for the Kronos early estrogen prevention study (KEEPS). *Fertil Steril* 2013;99(5):1385-91.
- (76) Hoikkala H, Haapalahti P, Viitasalo M, Vaananen H, Sovijarvi AR, Ylikorkala O *et al.* Association between vasomotor hot flashes and heart rate variability in recently postmenopausal women. *Menopause* 2010;17(2):315-20.
- (77) Buber J, Mathew J, Moss AJ, Hall WJ, Barsheshet A, McNitt S *et al.* Risk of recurrent cardiac events after onset of menopause in women with congenital long-QT syndrome types 1 and 2. *Circulation* 2011;123(24):2784-91.
- (78) Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38(3):199-210.
- (79) Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B *et al.* Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;335(7):453-61.
- (80) Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, Korhonen P, Hoti F, Vattulainen P *et al.* Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause* 2015;22(9):976-83.
- (81) Bush TL, Cowan LD, Barrett-Connor E, Criqui MH, Karon JM, Wallace RB *et al.* Estrogen use and all-cause mortality. Preliminary results from the Lipid Research Clinics Program Follow-Up Study. *JAMA* 1983;249(7):903-6.
- (82) Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M *et al.* Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997;336(25):1769-75.
- (83) Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999;340(23):1801-11.
- (84) Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE *et al.* Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343(8):522-9.
- (85) Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B *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;280(7):605-13.
- (86) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-33.
- (87) Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D *et al.* Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289(24):3243-53.

- (88) Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297(13):1465-77.
- (89) Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL *et al.* Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310(13):1353-68.
- (90) Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21(4):363-6.
- (91) Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Figuls M, Bonfill C, X *et al.* Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD002229.
- (92) Harman SM, Black DM, Naftolin F, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI *et al.* Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;161(4):249-60.
- (93) Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L *et al.* Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
- (94) Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J *et al.* Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221-31.
- (95) Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004;19(7):791-804.
- (96) Tuomikoski P, Lyytinen H, Korhonen P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M *et al.* Coronary heart disease mortality and hormone therapy before and after the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2014;124(5):947-53.
- (97) Sarrel PM, Njike VY, Vinante V, Katz DL. The mortality toll of estrogen avoidance: an analysis of excess deaths among hysterectomized women aged 50 to 59 years. *Am J Public Health* 2013;103(9):1583-8.
- (98) Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, Korhonen P, Hoti F, Vattulainen P *et al.* Increased Cardiovascular Mortality Risk in Women Discontinuing Postmenopausal Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(12):4588-94.
- (99) Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345(17):1243-9.
- (100) Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:c2519.
- (101) de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD *et al.* Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas* 2013;74(4):391-2.

- (102) Lobo RA, Davis SR, de Villiers TJ, Gompel A, Henderson VW, Hodis HN *et al.* Prevention of diseases after menopause. *Climacteric* 2014;17(5):540-56.
- (103) Shapiro S, de Villiers TJ, Pines A, Sturdee DW, Baber RJ, Panay N *et al.* Risks and benefits of hormone therapy: has medical dogma now been overturned? *Climacteric* 2014;17(3):215-22.