

## **Reproduktivne prekretnice tijekom životnog vijeka i rizik za kardiovaskularne bolesti kod žena**

C. A. Stuenkel

Department of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, UC San Diego School of Medicine, La Jolla, California, USA

Preveo i obradio izv.prof.dr.sc. Ivan Fističić, prim.dr.med.  
Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci

## Sažetak

Kardiovaskularna bolest (KVB) podjednako je vodeći uzrok smrti u razvijenom svijetu i zemljama u razvoju. Osim tradicionalnih čimbenika kardiovaskularnog rizika, prepoznat je niz reproduktivnih prekretnica. Cilj je ove Bijele knjige, koju je izdalo Međunarodno društvo za menopauzu u povodu Svjetskog dana menopauze 2023., istaknuti reproduktivne prekretnice kod žena u smislu potencijalnoga kardiovaskularnog rizika i analizirati postojeće preporuke za minimiziranje tog rizika. Primarne prekretnice u životu žene odnose se na menstrualni ciklus, nepovoljne ishode trudnoće, liječenje raka dojke i menopauzu. Svaka od tih kategorija ima niz permutacija koje su u opservacijskim studijama pokazale povezanost s povećanim kardiovaskularnim rizicima. U kliničkoj praksi potiče se prepoznavanje tih reproduktivnih prekretnica kako bi se pacijenti mogli informirati i motivirati na ranije uključivanje u primarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti. Opcije za specifično ciljanu skrb sa specijalističkim timovima osmišljene su kako bi poboljšale uspjeh u identifikaciji rizika, probiru i mogućem otkrivanju KVB-a te optimalno primarnoj ili sekundarnoj prevenciji KVB-a. Promicanje kardiovaskularnog zdravlja žena ima dalekosežne učinke za njih same, njihove obitelji i njihovo potomstvo. Vrijeme je da zdravlje kardiovaskularnog sustava žena postane prioritet

**Ključne riječi:** rizik za kardiovaskularnu bolest; reprodukcijaska dob; nepovoljan ishod trudnoće; menopauza; estrogen

Unatoč napretku u dijagnozi i liječenju, kardiovaskularne bolesti (KVB) i dalje su prvi uzrok smrti žena u razvijenom svijetu i zemljama u razvoju. Prema Svjetskoj federaciji za srce (engl. *World Heart Federation* - WHF), kardiovaskularne bolesti, uključujući bolesti srca i moždani udar, najčešće su nezarazne bolesti u svijetu, odgovorne za gotovo 20,5 milijuna smrti, od kojih se više od tri četvrtine javlja u zemljama s niskim dohotkom.<sup>1</sup> Kardiovaskularne bolesti odgovorne su za 35% smrti žena svake godine – 13 puta više od stope raka dojke i više od svih vrsta malignih bolesti zajedno.<sup>2</sup>

Umanjiti i kontrolirati pojavnost kardiovaskularnih bolesti u žena glavni je cilj koji je još 2021. godine zacrtalo Povjerenstvo za kardiovaskularne bolesti u žena (engl. *Women and Cardiovascular Disease Commission, Lancet*), a namjera je realizirati projekt do 2030. godine.<sup>3</sup> Taj međunarodni tim ističe da su „kardiovaskularne bolesti i dalje nedovoljno proučene, nedovoljno prepoznate, nedovoljno dijagnosticirane i nedovoljno liječene“. Jedan od njihovih ciljeva bio je potaknuti globalnu svijest o razlikama vezanim uz spol i rod u KVB-u.<sup>3</sup> Istovremeno i *American Heart Association* (AHA) poziva na akciju za povećanje svijesti o KVB-u kod žena.<sup>4</sup> Obje skupine ističu zabrinutost zbog usporavanja povoljnog pada smrtnosti od KVB-a uočenog tijekom posljednja četiri desetljeća, uključujući koronarnu bolest srca (engl. *Coronary Heart Disease* - CHD) i moždani udar.<sup>3, 4</sup>

## **Povećanje svijesti o rizicima za KVB u žena**

Nažalost, žene nedovoljno percipiraju činjenicu da je u smanjenju rizika za KVB ključna prevencija.<sup>5</sup>

<sup>6</sup> Primjerice, usporedbom s desetljećem ranije, 2019. godine je vjerojatnost da će žene prepoznati srčanu bolest kao vodeći uzrok smrti bila čak 74% manja,<sup>7</sup> a dvostruko je porasla percepcija rizika za rak dojke (16,5% prema 7,9%).<sup>7</sup>

Čimbenici rizika za KVB kod žena mogu se podijeliti u tri kategorije: etablirani čimbenici rizika, nedovoljno prepoznati čimbenici rizika i čimbenici rizika specifični za spol.<sup>3</sup> Konvencionalni rizici uključuju medicinska stanja – hipertenziju, dislipidemiju i dijabetes – zajedno s problemima vezanim uz način života – pretilost, nezdrava prehrana, sjedilački način života te pušenje ili korištenje duhana. Hipertenzija je „vodeći globalni čimbenik rizika za KVB i najveći je, ali zanemaren zdravstveni rizik u žena“.<sup>3</sup> Žene imaju veći rizik od muškaraca za akutni infarkt miokarda (AIM) povezan s hipertenzijom, dislipidemijom i dijabetesom.<sup>3</sup>

Pretilost je najvažniji promjenjivi čimbenik rizika za hipertenziju i značajno pridonosi smrtnosti žena. Podcijenjeni čimbenici uključuju psihosocijalne rizike (depresija i anksioznost), zlostavljanje i partnersko nasilje (izazivaju kronični stres), socioekonomski i kulturni status, rasu i siromaštvo te lošu zdravstvenu pismenost i rizike iz okoliša (zagađenje zraka). Čimbenici rizika specifični za spol u središtu su pozornosti posljednjih godina. Uključuju preuranjenu menopauzu, gestacijski dijabetes, hipertenzivne poremećaje trudnoće, prijevremeni porod, sindrom policističnih jajnika te sistemske upalne i autoimune poremećaje.<sup>3</sup>

Akutni se koronarni sindrom razlikuje između muškaraca i žena, iako su zajednički tipična bol ili nelagoda u prsima.<sup>8</sup> Uz tipičnu bol, u žena se mogu javljati dispneja, slabost, umor i probavne smetnje.<sup>8</sup> Nedavno je istraživanje pokazalo da žene rjeđe no muškarci prepoznaju klasične simptome koji su uobičajeni znakovi ishemijske miokarda i srčanog udara – bol u prsima, obamrlost, bol u čeljusti ili stezanje u prsima.<sup>7</sup> Nепrepoznavanje simptoma i odgađanje traženja i primanja skrbi pridonose toj nejednakosti.<sup>4</sup>

Razlike u skrbi (u odnosu na muškarce) koje su postojale 1990-ih i danas postoje. Među pacijentima s akutnim koronarnim sindromom (ACS), žene < 65 godina imale su manju vjerojatnost da će unutar 90 minuta postići tzv. vrijeme od vrata do balona\*.<sup>4</sup> Manje je vjerojatno da će žene s istom anamnezom kao i muškarci biti upućene na kateterizaciju srca.<sup>4</sup> Među bolesnicima s MI-jem mortalitet je veći u žena, osobito u onih mlađe dobi.<sup>4</sup> Također, nakon revaskularizacijskih postupaka, smrtnost je veća u žena.<sup>4</sup> Među pacijentima koji su imali ishemijski moždani udar, manje je vjerojatno da će žene hitna služba prevesti u bolnicu, manje je vjerojatno da će dobiti slikovnu pretragu unutar 25 minuta i primiti tkivni aktivator plazminogena unutar dva sata.<sup>4</sup>

Unatoč tim dokazima, gotovo 20% specijalizanata navodi da nisu dovoljno educirani u prepoznavanju medicinskih koncepata koji razlikuju spol i zato postdiplomski/klinički kurikulumi moraju naglasiti specifične čimbenike rizika ili one koji se pretežno javljaju u žena. Također, nužna je interdisciplinarna suradnja liječnika specijalista. Uz to, potrebna su istraživanja, angažman zajednice, zagovaranje javnih politika i zakonodavnih intervencija. Kampanje za podizanje svijesti moraju naglašavati širok raspon dobiti prevencije i optimizacije kardiovaskularnog zdravlja tijekom cijelog života.<sup>4</sup> Riječ je o ambicioznim i izazovnim projektima koji su globalno prepoznati, ali nedovoljno implementirani u praksu.<sup>3</sup>

\**Door-to-balloon time* je vrijeme od dolaska pacijenta s infarktom miokarda s elevacijom ST segmenta (STEMI) na odjel hitnog prijama do trenutka kada žica vodilica katetera dohvati mjesto lezije u miokardu

### **Čimbenici rizika specifični za žene**

Pojavnost srčanog i moždanog udara u žena naglo eskalira nakon sedamdesete godine života. Međutim, desetljećima ranije pruža se mogućnost za ranu detekciju rizika te pravodobnu intervenciju.<sup>9</sup> Tijekom proteklih pet godina, identificiran je velik broj spolno specifičnih čimbenika koji pomažu u prepoznavanju i procjeni rizika od KVB-a kod žena (tablica 1).<sup>10-17</sup> Između ostalog, utvrđena je genetska povezanost kardiometaboličkih poremećaja i rizika specifičnih za spol.<sup>18</sup> Stoga je prijeko potrebna integracija specifičnih čimbenika rizika specifičnih za žene u kvantitativnu procjenu cjeloživotnog rizika za KVB.<sup>4</sup> Uz tradicionalne čimbenike rizika, WHF prepoznaje visoki krvni tlak ili dijabetes tijekom trudnoće i menopauze kao čimbenike rizika za KVB.<sup>2</sup> Povijest preeklampsije i prijevremene menopauze (dob < 40) službeno su priznati od AHA i *American College of Cardiology* (ACC) kao čimbenici koji povećavaju rizik,<sup>19</sup> ali ostale rizike specifične za spol tek treba uključiti u kalkulaciju.

Cilj je ove Bijele knjige, koju je izdalo Međunarodno društvo za menopauzu (IMS) u sklopu Svjetskog dana menopauze 2023., istaknuti reproduktivne prekretnice kod žena u smislu potencijalnoga kardiovaskularnog rizika i analizirati aktualne preporuke za smanjenje rizika od KVB-a kod žena. Već niz godina Bijela knjiga IMS-a apostrofira teme specifične za menopauzalnu tranziciju i postmenopauzu.

Uvjerljivi, novi dokazi da kardiovaskularno zdravlje žena u srednjoj životnoj dobi i nakon nje odražava ranije događaje specifične za reproduktivnu dob dovoljan su razlog da ovogodišnja Bijela knjiga obradi upravo navedenu problematiku. Radi se o nizu događaja povezanih s menstrualnim ciklusom, nepovoljnim ishodima trudnoće, rakom dojke i menopauzom.

## **Menstrualni ciklus**

Godine 2006. Američko društvo za ginekologiju i opstetriciju (ACOG) objavilo je smjernice „Menstruacija kod djevojčica i adolescenata: korištenje menstrualnog ciklusa kao vitalnog znaka”.<sup>20</sup> Podaci o menarhi i karakteristikama menstruacija moraju biti integralni dio svake anamneze, ne samo ginekološke.

Saznanje o abnormalnosti menstrualnih karakteristika u adolescenciji može pomoći u ranoj identifikaciji potencijalnih zdravstvenih problema u budućem životu. Značajke menstrualnog ciklusa povezane s kardiovaskularnim rizikom uključuju ranu i kasnu menarhu te neredovite mjesečnice, sindrom policističnih jajnika i funkcionalnu hipotalamičku amenoreju. Još uvijek nisu do kraja istraženi eventualni rizici koje nosi hormonska kontracepcija.

## **Rana menarha**

Gotovo sve rasprave o spolno specifičnim čimbenicima rizika za KVB uključuju ranu ili preuranjenu menarhu, koju neki definiraju kao dob manju od 12, a drugi kao dob manju od 10 godina.<sup>10-15, 17</sup> U *Nurses' Health Study*, multivarijabilno prilagođeni KV rizik za ranu menarhu  $\leq 10$  godina bio je 1,22 (1,09-1,36),<sup>21</sup> a u preglednom članku, koji je analizirao 33 studije, omjer rizika (HR) za kompozitnu kardiovaskularnu bolest bio je 1,15 (95% interval pouzdanosti (CI) 1,02-1,28)<sup>22</sup> (tablica 2). Preuranjena menarha povezana je s razvojem metaboličkog sindroma te povećanjem indeksa tjelesne mase (BMI) i visceralne adipoznosti.<sup>15</sup>

## **Nepravilnosti menstrualnog ciklusa**

Rezultati iz *Nurses' Health Study* također pokazuju da je nepravilnost menstrualnog ciklusa tijekom cijeloga reproduktivnog životnog vijeka povezana s preuranjenom smrtnošću (< 70 godina).<sup>23</sup> Više od 24 godine praćeni su duljina i redovitost menstrualnog ciklusa u 79.505 žena u predmenopauzi s negativnom anamnezom kardiovaskularnih, malignih bolesti ili dijabetesa. One čiji je ciklus uvijek bio neredovit ili uopće nisu menstruirale izložene su povećanom riziku od prerane smrti (< 70 godina) zbog KVB-a i maligne bolesti. Dob u kojoj se javlja nepravilnost ciklusa značajno mijenja projekciju rizika za KVB: nepravilnost ciklusa ili amenoreja u dobi od 14 do 17 godina nosi povećani relativni rizik (RR) za preuranjenu smrt od 1,22 ( $p = 0,006$ ), za menstrualne nepravilnosti u dobi od 18 do 22 godine rizik je dodatno povećan (RR 1,39;  $p = 0,004$ ), a za menstrualne nepravilnosti u dobi od 29 do 46 godina javlja se najveći rizik od prerane smrti (RR 1,50;  $p = 0,001$ ).<sup>23</sup> Značajno povećani rizik od prijevremene smrtnosti ostao je isti nakon prilagodbe za BMI, tjelesnu aktivnost, čimbenike stila života i isključivanja onih s hirzutizmom i jasnim znakovima sindroma policističnih jajnika (PCOS).<sup>23</sup>

## **Sindrom policističnih jajnika**

Povišeni kardiovaskularni rizik u žena s PCOS-om (hiperandrogenizam, pretilost, inzulinska rezistencija, dislipidemija i hipertenzija) posljedica je češće pojavnosti metaboličkog sindroma i njegovih komponenti u toj populaciji.<sup>24</sup>

Rezultati nedavne metaanalize pokazuju da je rizik (*odds ratio*) za ishemijsku bolest srca 2,77 (95% interval pouzdanosti (CI) 2,12-3,61).<sup>25</sup> S druge strane, Nacionalni institut za srce, pluća i krv u SAD-u (NHLBI) zaključuje da dokazi o povezanosti PCOS-a i KVB-a nisu uvjerljivi.<sup>26</sup> Nasuprot tome, Međunarodne smjernice za liječenje sindroma policističnih jajnika iz 2023. preporučuju da se PCOS mora uključiti u alate za procjenu rizika od KVB-a, da se žene s PCOS-om trebaju smatrati izloženima povećanom riziku od kardiovaskularnih bolesti i potencijalno KV smrtnosti te da ih u tom smislu treba redovito kontrolirati. Ukratko, preventivne strategije trebale bi biti prioritet.<sup>27</sup>

## **Hormonska kontracepcija**

Ranija povezanost oralnih kontraceptiva (OK) s povećanim kratkoročnim KVB rizicima (tromboza, moždani udar i ishemijska bolest srca) pripisuje se višim dozama etinilestradiola od onih koje se trenutno propisuju (< 35 µg i često < 20 µg).<sup>15</sup> Primjerice, povećani rizik od moždanog udara (HR 2,49; 95% CI 1,44-4,30) primijećen je prvenstveno tijekom prve godine korištenja.<sup>32</sup> Zato bi žene koje puše i imaju > 35 godina, ili one s nekontroliranom hipertenzijom ili trombofilijom, trebale izbjegavati oralnu hormonsku kontracepciju.<sup>15</sup> Uz OK, žene s migrenom imaju povećan rizik od moždanog udara, a one s dislipidemijom povećan rizik od MI-ja i moždanog udara.<sup>22</sup> Žene s poviješću visokoga krvnog tlaka u trudnoći, koje su kasnije koristile kombinirani OK (KOK), imale su veći rizik od infarkta miokarda i venske tromboembolije (VTE) od korisnica KOK bez takve anamneze.<sup>33</sup> Za žene s KVB-om ili visokim rizikom od KVB-a, poželjniji su kontraceptivi koji sadrže samo progestin<sup>14</sup> jer progestini ne utječu značajno na vaskularno zdravlje.<sup>34</sup> Ipak, čini se da je u žena s KVB-om rizik od tromboze manji ako koriste preparate koji sadrže norgestrel ili levonorgestrel u usporedbi s onima koji sadrže desogestrel ili gestoden; rizik može biti veći kod preparata koji sadrže drospirenon.<sup>35</sup> Možda će dodatna istraživanja odgovoriti na pitanje nosi li KOK dugoročne rizike ili dobiti za KVB.<sup>36</sup>

## **Neploidnost**

U prospektivnoj kohortnoj studiji *Nurses' Health Study II* (N = 103.729), 27,6% sudionica bilo je neplodno.<sup>37</sup> Ispitanice s poviješću neplodnosti imale su veći rizik od koronarne bolesti (HR 1,13; 95% CI 1,01-1,26), osobito one kod kojih je neplodnost dijagnosticirana u ranijoj dobi (≤ 25 godina) (HR 1,26; 95% CI 1,09-1,46). Uzroci neplodnosti bili su pretežno ovulacijski poremećaji (HR 1,28; 95% CI 1,05-1,55) ili endometrijoza (HR 1,42; 95% CI 1,09-1,85). Nije navedeno jesu li žene imale PCOS ili umanjenu rezervu jajnika, kao ni jesu li koristile lijekove za indukciju ovulacije ili imaju anamnezu

urogenitalne upale. Neovisno o tradicionalnim čimbenicima kardiovaskularnog rizika, studija *Women's Health Initiative* (WHI) također povezuje neplodnost s povećanim rizikom od zatajenja srca, posebno u žena s očuvanom ejakcijskom frakcijom (HR 1,27;  $p = 0,002$ ).<sup>38</sup> Važno je napomenuti da su peripartalne kardiovaskularne komplikacije (preeklampsija, zatajenje srca, aritmije, moždani udar, plućni edem i venska tromboembolija) učestalije u žena koje su začele uz potpomognutu oplodnju.<sup>39</sup>

### **Nepovoljni ishodi trudnoće**

Od 2018. ACOG i AHA usko surađuju i potiču akcije za identifikaciju rizika od kardiovaskularnih bolesti u žena.<sup>40</sup> Neželjeni ishodi trudnoće (*adverse pregnancy outcomes* - APO) – preeklampsija, gestacijski dijabetes, rođenje djeteta premalog za gestacijsku dob, niska porođajna težina, zastoj u rastu i prijevremeni porod – češći su u žena s čimbenicima rizika prije trudnoće – hipertenzija, intolerancija glukoze, hiperlipidemija i pretilost. Svi navedeni nepovoljni ishodi trudnoće najavljuju buduću kardiovaskularnu bolest.<sup>41</sup>

U nedavno objavljenom preglednom članku<sup>22</sup> koji je uključio 24 metaanalize i osam sustavnih pregleda s medijanom praćenja 8-10 godina, analizirani su čimbenici povezani s plodnošću i nepovoljnim ishodima trudnoće u odnosu na buduću KVB (kompozitni KV ishodi – moždani udar, infarkt miokarda, smrt; ishemijska bolest srca; periferna bolest arterija; moždani udar i zatajenje srca). Žene s rekurentnom preeklampsijom imale su najveći rizik – trostruki porast kongestivnog zatajenja srca. Preeklampsija je bila povezana s dvaput većim rizikom kompozitnih KV ishoda, uključujući ishemijsku bolest srca i moždani udar. Gestacijska hipertenzija, abrupcija posteljice i ponavljani pobačaj bili su povezani s 1,5-1,9 puta većim rizicima. Rana menarha, prijevremeni porod i PCOS povećali su rizik  $< 1,5$  puta.

Druga je analiza pokazala da je hipertenzija u prvoj trudnoći usko povezana sa značajno povećanim rizikom od KVB-a (koronarna bolest – CHD ili moždani udar) (HR 1,6).<sup>42</sup> Preeklampsija je bila povezana s 2,2 puta većim rizikom od CHD-a, a gestacijska hipertenzija s 1,6 puta većim rizikom od moždanog udara.<sup>42</sup> Potencijalni fiziološki mehanizmi koji povezuju hipertenzivne poremećaje u trudnoći s KVB-om uključuju endotelnu disfunkciju i upalu.<sup>14</sup> Randomizacijska analiza je otkrila da je bilo koji hipertenzivni poremećaj u trudnoći povezan s CHD-om i ishemijskim moždanim udarom.<sup>43</sup>

Odnedavno je u središtu pozornosti istraživanje mogućih učinaka hipertenzije u trudnoći na fetus.<sup>44</sup> Analiza danskih nacionalnih zdravstvenih registara otkriva da djeca koju su rodile majke s hipertenzivnim poremećajima u trudnoći imaju povećani rizik za nastanak šećerne bolesti u budućem životu.<sup>45</sup>

Povijest nepovoljnih ishoda trudnoće predstavlja poseban izazov. Uvažavajući potrebu za suradnjom kardiologa i opstetričara za promicanje identifikacije rizika i smanjenja KVB-a,<sup>40</sup> predloženo je obavezno savjetovanje prije trudnoće, praćenje tijekom trudnoće, pozorno planiranje poroda te dugotrajnije postporođajno praćenje uz odgovarajuću multidisciplinarnu skrb.<sup>44,46-49</sup> U SAD-u, gdje su stope smrtnosti majki među najvišima u razvijenim zemljama, neki su akademski centri uspostavili kardio-opstetričke jedinice kako bi olakšali postizanje tih ciljeva.<sup>46</sup> Istu mjeru preporučuje i *Lancet Commission*.<sup>3</sup>

## **Rak dojke**

Rak dojke i KVB imaju zajedničke čimbenike rizika: dob, prehrana, obiteljska anamneza, unos alkohola, nadomjesci hormona, pretilost/prekomjerna tjelesna težina, tjelesna aktivnost i uporaba duhana.<sup>50</sup> Iako rak dojke ne predstavlja „reproduktivnu prekretnicu“, proces liječenja često remeti reproduktivnu funkciju i ugrožava endokrinološku funkciju jajnika. Kardioonkologija je nova disciplina koja se javila usporedno s procesom podizanja svijesti o dalekosežnim kardiovaskularnim implikacijama maligne bolesti i njena liječenja. Analiza potekla iz podataka unesenih u Američki registar za rak (*Surveillance, Epidemiology, and End Results cancer registry*), u koju su uključene žene koje su preživjele pet i više godina nakon dijagnoze lokaliziranog raka dojke, pokazala je da je mortalitet od nemaligne bolesti sedam puta viši od mortaliteta povezanog s malignom bolesti. S 30% pojavnosti kardiovaskularne bolesti su bile najčešći uzrok smrti.<sup>51</sup>

Različiti modaliteti liječenja maligne bolesti – kemoterapija, terapija zračenjem i endokrina terapija – različito utječu na KV rizik. Kemoterapija pridonosi induciranom zatajenju jajnika, dok lijekovi kao što su antraciklini i trastuzumab izravno pridonose KV bolesti, povećavajući rizik od kongestivnog zatajenja srca<sup>50</sup>. Zračenje toraksa povećava ishemijsku bolest srca, valvularnu i perikardijalnu ozljedu i kardiomiopatiju.<sup>11, 50, 52, 53</sup> U studiji *Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology* (WECARE) mlađih žena (< 55 godina) s rakom dojke, lijevostrana radioterapija toraksa bila je povezana sa značajnim, 2,5 puta većim KVB događajima u usporedbi sa zračenjem desne strane toraksa.<sup>54</sup> Druga je studija pokazala da je u žena koje su liječene zračenjem izraženija pojavnost zatajenja srca i fibrilacije atrijske tijekom prvog desetljeća nakon radioterapije.<sup>55</sup>

U petogodišnjoj studiji iz Ujedinjenog Kraljevstva, koja je uspoređivala stope kardiovaskularnih događaja nakon početka endokrine terapije (inhibitori aromataze (AI) prema tamoksifenu), stopa infarkta miokarda ili moždanog udara bila je slična u obje grupe, dok je stopa zatajenja srca i kardiovaskularna smrtnost bila značajno viša u grupi koja je koristila AI (86% zatajenje srca, 50% kardiovaskularna smrtnost) u odnosu na tamoksifen.<sup>52</sup> U drugoj analizi, u grupi koja je u terapiji



koristila selektivne modulatorie estrogenskih receptora, dominirali su trombotski događaji, dok su kod AI prevladavali metabolički sindrom, hipertenzija i dislipidemija uz višu stopu KV incidenata.<sup>56</sup>

Ukratko, za žene koje se liječe od raka dojke prioriteta su probir i identifikacija čimbenika rizika za KVB te promicanje zdravog načina života. Za žene s poviješću liječenog raka dojke te mjere trebaju trajno implementirati u svoj životni stil. Konzultacija kardiološkog je nužna s obzirom na specifične tretmane, razvoj simptoma i kliničku prezentaciju.<sup>3, 50, 53</sup>

## **Menopauza**

Za razliku od navedenih reproduktivnih prekretnica, menopauza je univerzalni događaj za reproduktivno kompetentne osobe rođene s jajnicima koje žive dovoljno dugo. Prijelaz u menopauzu može se smatrati prijelazom u drugu polovicu života, pružajući priliku za ponovnu procjenu načina života, prepoznavanje trenutnih i potencijalnih zdravstvenih problema i poticanje proaktivnog pristupa budućem životu, osobito kardiovaskularnom zdravlju.<sup>57</sup> U posljednje vrijeme složenost kardiometaboličkih promjena tijekom prijelaza u menopauzu pobuđuje znatno zanimanje.<sup>13, 16, 58</sup> Četiri su ključna aspekta s potencijalom utjecaja na KVB rizik: kardiometaboličke zdravstvene promjene, simptomi menopauze, karakteristike reproduktivnog životnog vijeka i hormonsko liječenje u menopauzi.

## **Kardiometaboličke zdravstvene promjene**

Tijekom prijelaza u menopauzu zabilježena je povećana prevalencija metaboličkog sindroma praćena subkliničkom aterosklerozom.<sup>16, 58</sup> Klinički, dolazi do povećanja tjelesne težine (zbog starenja) i redistribucije masnog tkiva u stijenku abdomena (zbog menopauze), a povećava se i volumen visceralnog masnog tkiva.<sup>58</sup> Povećana inzulinska rezistencija, pogoršanje lipidnog profila (povećanje lipoproteina niske gustoće i triglicerida) te promjene u sastavu i metabolizmu skeletnih mišića također mogu pridonijeti nepovoljnom kardiometaboličkom profilu koji je povezan menopauzalnom tranzicijom.<sup>16, 58</sup>

## **Vazomotorni simptomi**

Među bezbrojnim simptomima prijelaza u menopauzu, kardiovaskularni rizik je posebice povezan s vazomotornim simptomima (VMS), poremećajima spavanja i depresijom. Prospektivna longitudinalna *Study of Women Across the Nation* (SWAN) prvi put naglašava različite obrasce VMS-a tijekom prijelaza u menopauzu.<sup>59</sup> Rani početak VMS-a, bilo da traje ili se smanjuje nakon menopauze, bio je povezan sa zadebljanjem karotidnog endotela (intima-media).<sup>59</sup> Potvrđena je i povezanost nepovoljnih KVB rizika s ranim početkom VMS-a u žena u predmenopauzi.<sup>60</sup> Pokazalo se da žene s VMS-om imaju lošiju funkciju endotela, povećanu kalcifikaciju aorte, povećanu kalcifikaciju koronarne arterije (CAC), veću debljinu intima-medie i karotidni plak, akutno smanjenje srčane vagalne kontrole, češće

s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilošću, i rani početak VMS-a (40-53 godine).<sup>61</sup> Povezanost VMS-a i KVB rizika potvrđena je u više kohortnih studija uključujući SWAN, WISE, *Healthy Woman Study*, *MsHeart*<sup>61</sup> i studiju Konzorcija Međunarodne suradnje za životni pristup reproduktivnom zdravlju i kroničnim bolestima.<sup>62</sup> Rana pojava VMS-a jedan je od najjačih prediktora subkliničkog KVB-a, snažniji od razine spolnih hormona.<sup>61</sup> Istraživači SWAN-a također su identificirali gotovo dvaput veći rizik od kliničkih kardiovaskularnih događaja kod žena u kojih VMS traje dva desetljeća.<sup>63</sup> VMS očigledno postaje novi faktor rizika za KVB specifičan za žene.<sup>63</sup> Također, izgleda da je anamneza hipertenzivnih poremećaja u trudnoći i gestacijskog dijabetesa usko povezana s ranijim VMS-om.<sup>64, 65</sup> Za sada ostaje nepoznanica hoće li liječenje VMS-a smanjiti rizik od kardiovaskularnih bolesti.

### **Reproduktivni životni vijek**

Reproduktivni životni vijek proteže se od menarhe do menopauze s približnim trajanjem od 40 godina. Za žene koje dožive menopauzu < 40 godina, s reproduktivnim životnim vijekom < 30 godina, povećava se rizik za KVB.<sup>11</sup> Metaanaliza 15 opservacijskih studija iz pet zemalja na 301.438 ispitanica identificirala je povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti u žena u kojih je menopauza nastupila < 40 godina.<sup>66</sup> Stopa neželjenih KV događaja bila je 4,1/1000 osoba godišnje (HR 1,55 (95% CI 1,38-1,73)), u skladu je s procjenama iz drugih studija.<sup>22, 67, 68</sup> Skraćeni reproduktivni životni vijek povezan je s povećanim rizikom za ishemijsku bolest srca,<sup>21</sup> kongestivno zatajenje srca<sup>69</sup> i dijabetes.<sup>70</sup> Studije koje su u tijeku odgovorit će na pitanje jesu li navedene povezanosti posljedice preranog starenja zbog genetskih karakteristika, životnog stila i rizika iz okoliša ili se jednostavno mogu pripisati preuranjenom nedostatku estrogena.<sup>71-73</sup>

### **Hormonska terapija u menopauzi (*Menopausal hormone therapy - MHT*)**

Tijekom 1980-ih, mnoštvo opservacijskih studija izvijestilo je o dobrobiti estrogenske terapije u smislu redukcije/kontrole surogat-markera kardiovaskularnog rizika.<sup>74</sup> Studija *Postmenopausal Estrogen and Progestin Intervention* (PEPI) pokazala je da su učinci konjugiranoga konjskog estrogena (CEE) i medroksiprogesteron acetata (MPA) ili mikroniziranog progesterona (MP) na čimbenike rizika od KVB-a u rasponu od neutralnih do korisnih.<sup>75</sup> Naknadne randomizirane kontrolirane studije uključile su korisnice hormonskog liječenja u dobi od 50 do 79 godina. Cilj je bio procijeniti sekundarne (*Heart and Estrogen Progestin Replacement Study - HERS*)<sup>76</sup> i primarne (*Women's Health Initiative - WHI*)<sup>77, 78</sup> prevencije KVB-a. Rezultati su razočarali. Naime, u WHI-u su rizici (srčani udar, moždani udar, venska tromboza i rak dojke) premašili korist (smanjenje prijeloma kostiju i raka debelog crijeva).<sup>78</sup> Ishodi iz grupe koja je koristila samo CEE-a uspoređeni su s rezultatima ispitivanja kombinirane terapije (CEE plus MPA). U grupi ispitanica koje su koristile kombinirano liječenje pojavnost

kardiovaskularnih incidenata i raka dojke bila je značajno viša no u grupi koja je koristila samo konjugirani estrogen (CEE).<sup>78</sup> Također, u grupi mlađih žena koje su koristile samo CEE smrtnost je bila značajno niža.<sup>79, 80</sup> Nedavno je objavljen pregledni članak u kojem je analizirano 60 sustavnih pregleda, 102 metaanalize randomiziranih kontroliranih studija i 38 metaanaliza opservacijskih studija. Rezultati su pokazali dobrobit za KVB mortalitet uz terapiju samo estrogenom, a štetne učinke MHT-a na pojavnost moždanog udara i KVB-a.<sup>81</sup>

Stratificirane analize ishoda WHI studije prema dobnim dekadama ispitanica i godinama proteklim od menopauze pružaju klinički relevantniju procjenu rizika i koristi.<sup>77, 78</sup> S obzirom na to da mlađe žene (u dobi od 50 do 59 godina) imaju veću vjerojatnost za izraženiji VMS, ohrabrujuće je saznanje da su rizici za KVB manji nego u žena u dobi  $\geq 60$  godina.<sup>78</sup> Većina ekspertnih grupa koje se bave menopausalnim tematikama preporučuje precizniju evaluaciju za procjenu prikladnosti i sigurnosti MHT-a.<sup>57, 82-85</sup> To uključuje analizu indikacija i kontraindikacija, standardiziranu procjenu rizika za KVB i raka dojke te potvrdu urednoga ginekološkog statusa. Za žene koje su spremne razmotriti hormonsku terapiju, odsutnost kontraindikacija i niski osnovni rizici od KVB-a i raka dojke omogućuju korištenje širokoga spektra hormonske terapije. Za one sa srednjim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, preporučuje se transdermalno liječenje estradiolom i mikroniziranim progesteronom ako postoji potreba zaštite endometrija.

Transdermalni pripravci estradiola imaju manji učinak na čimbenike zgrušavanja, krvni tlak, trigliceride, C-reaktivni protein i globulin koji veže spolne hormone te su u nižim dozama poželjniji za žene s rizikom od venske tromboembolije, hipertenzijom, hipertrigliceridemijom, pretilošću, metaboličkim sindromom, dijabetesom i kolecistopatijom.<sup>57</sup> S druge strane, za one s visokim rizikom od kardiovaskularnih bolesti treba razmotriti nehormonske opcije za ublažavanje simptoma VMS-a. Čini se da oralni mikronizirani progesteron ima male ili nikakve štetne učinke na lipide.<sup>75</sup> Nalazi opservacijskih studija (ESTHER, E3N, *Million Women Study*) sugeriraju da je, u odnosu na druge progestine, rizik za trombotičke događaje viši u žena koje koriste MPA.<sup>86-88</sup> Mikronizirani derivati progesterona i pregnana smatraju se neutralnima u odnosu na rizike za trombozu.<sup>86</sup>

### **Kardiovaskularna bolest – rizici i dobrobit hormonskog liječenja u menopauzi**

U žena mlađih od 60 godina ili u onih u kojih je prošlo manje od 10 godina od početka menopauze, omjer koristi i rizika je povoljan za liječenje vazomotorne simptomatologije i prevenciju gubitka koštane mase i prijeloma. Ako je dob iznad 60 godina ili je prošlo više od 10 godina od početka menopauze, veći su apsolutni rizici od srčanog i moždanog udara, tromboze i demencije.<sup>85</sup> Donosi li MHT dobrobit u smislu smanjenja rizika za KVB – i dalje ostaje kontroverza.

## Hipoteze o pravodobnom korištenju MHT-a

Negativni ishodi primarne i sekundarne prevencije koronarne bolesti srca (CHD) u ispitanica koje su u prosjeku najmanje deset godina starije od uobičajene dobi za menopauzu ponovno su u fokus postavili hipotezu o pravodobnom početku MHT-a koju je prvobitno predložio Thomas Clarkson u svojim studijama na primatima.<sup>89</sup> Njegovi su rezultati sugerirali da terapija estrogenom započeta već tijekom menopauzalne tranzicije, u žena s urednim vaskularnim profilom, može spriječiti CHD. U WHI-u neki su nalazi bili u skladu s hipotezom o vremenu početka liječenja. Naime, u žena koje su počele liječenje samo estrogenom u dobi između 50 i 59 godina, a liječenje je trajalo 7,2 godine, značajno je niža stopa pojavnosti srčanog udara i kalcifikacija koronarnih arterija (CAC) uz bolju revaskularizaciju.<sup>78</sup> Danska studija prevencije osteoporoze (*Danish Osteoporosis Prevention Study - DOPS*) osmišljena je za procjenu učinaka hormonske terapije na zdravlje kostiju žena u perimenopauzi i ranoj postmenopauzi. DOPS, studija s nizom metodoloških promašaja, izvijestila je da su smrtnost i broj hospitalizacija zbog MI-ja i zatajenja srca značajno viši nakon 10 godina MHT-a.<sup>90</sup> U daljnjim nastojanjima da se potvrdi hipoteza o vremenu, pokrenuta su dva randomizirana placebo kontrolirana ispitivanja u kojima su surogat marker za KVB bili CAC i debljina karotidne intime. Studija *Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)* analizirala je efekte dvije vrste estrogena: nižu dozu konjugiranih konjskih estrogena nego što je korišteno u WHI-u i transdermalni estradiol u dozi sličnoj CEE od 0,625 mg. Obje grupe su koristile i oralni mikronizirani progesteron. Na kraju studije, progresija ateroskleroze bila je podjednaka u obje skupine ispitanica u odnosu na placebo.<sup>91</sup> Ispitivanje ranog u odnosu na kasni početak liječenja estradiolom u postmenopauzi (*The Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol - ELITE*) procjenjivalo je efekte oralnog estradiolau kombinaciji s vaginalnim progesteronom u žena < 6 godina i > 10 godina od menopauze. Nakon pet godina praćenja progresija subkliničke ateroskleroze bila je značajno smanjena među ženama koje su počele s estrogenom < 6 godina od menopauze, ali ne i među ženama koje su bile 10 ili više godina nakon menopauze kada su započele HT.<sup>92</sup>

Uzroci neujednačenosti rezultata navedenih studija mogu biti u razlikama u dobi ispitanica, njihovom zdravstvenom profilu, dozi estrogena, načinu primjene ili istodobnoj izloženosti progestagenu. Ta nekonzistentnost značajno umanjuje percepciju nekih da je estrogen vrijedan u prevenciji koronarne srčane bolesti,<sup>3,57,85</sup> dok drugi<sup>13,82</sup> smatraju da rana primjena estrogena može biti korisna za vaskularno zdravlje. Studije koje su pružaju dokaze u prilog hipotezi o važnosti dobi u kojoj je započeto hormonsko liječenje slične su po tome što uključuju oralne pripravke estrogena u dozama jednakim ili većim od CEE 0,625 mg s malo ili bez izloženosti progestagenu, u trajanju  $\geq 5$  godina, mlađim ženama (< 60 godina) koje su vremenski blizu menopauze ( $\leq 6$  godina).<sup>74</sup> Na temelju tih nalaza, neke skupine

– uključujući IMS – upućuju na mogućnost primarne prevencije KVB-a iako HT nije odobren za tu indikaciju.<sup>82</sup>

### **Trajanje liječenja**

Nedovoljno su jasni odgovori na pitanja u vezi trajanja hormonskog liječenja, odnosno ponovnim pokretanjem hormonske terapije ako se VMS opet pojavi nakon prekida.<sup>93</sup> Nažalost, nedostatak smjernica utemeljenih na dokazima o sigurnosti prekidanja i ponovnog započinjanja ili nastavka terapije tijekom duljeg razdoblja za žene koje su započele hormonsku terapiju u vrijeme menopause dovodi u pitanje vjerodostojnost davanja čvrstih preporuka. Za sada postoji konsenzus u preporukama kojima se dopušta nastavak MHT-a u zdravih žena starijih od 65 godina bez kontraindikacija.<sup>57, 82-85</sup> Trend u preporukama je propisivanje nižih doza te uporaba transdermalnih naspram oralnih estrogenskih pripravaka.<sup>93</sup> U slučaju pojave činitelja koji značajno mijenjaju zdravstveni profil žene, odnosno povisuju rizike, tada je najrazboritije, u liječenju simptomatologije, zamijeniti hormonske pripravke nehormonskim.<sup>93</sup>

### **Rana menopauze ili preuranjena insuficijencija jajnika**

Iako nakon 18 godina praćenja rezultati derivirani iz podataka WHI-a ne pokazuju povećanje mortaliteta ni za jednu dobnu skupinu,<sup>75</sup> mortalitet je ipak niži u žena s ranom menopauzom zbog bilateralne salpingooforektomije (BSO). Uz samo CEE (nakon histerektomije) i BSO u dobi od 50 do 59 godina, smrtnost je smanjena za 32%, a za one s BSO < 45 godina smrtnost je smanjena za 40%.<sup>80</sup> Za žene s preuranjenom insuficijencijom jajnika (*premature ovarian insufficiency* - POI) ili ranom menopauzom, univerzalne preporuke uključuju – ako nema kontraindikacija ili povećanog rizika od kardiovaskularnih bolesti ili raka dojke – početak hormonske terapije odmah nakon dijagnoze i nastavak do očekivane dobi prirodne menopauze kada je preporučljivo ponovno procijeniti potrebu za nastavkom liječenja.<sup>57, 83, 85, 94-99</sup>

Većina studija otkrila je povezanost preuranjene insuficijencije jajnika s rizikom od kardiovaskularnih bolesti.<sup>22, 68, 100, 101</sup> U kanadskoj longitudinalnoj studiji o starenju, žene s POI-jem imale su viši desetogodišnji Framinghamov indeks rizika od onih s prirodnom menopauzom, a koji je usporediv s rizikom za žene s kirurškom menopauzom.<sup>102</sup> Iako većina podupire tezu o povećanom riziku od KVB u žena s POI-jem,<sup>103</sup> Mendelska studija koja je otkrila povećane rizike od kardiovaskularnih bolesti (fibrilacije atrijske, bolesti koronarnih arterija, zatajenja srca i moždanog udara) s ranijom dobi prvog rođenja, brojem živorođene djece i ranijom dobi menarhe, nije pronašla povezanost s dobi u menopauzi.<sup>104</sup> Ta su izvješća provokativna i naglašavaju potrebu za dodatnim istraživanjima kako bi se utvrdio rizik od kardiovaskularnih bolesti i potvrdile preporuke iz prakse.

## **Primarna prevencija kardiovaskularnih bolesti**

U posljednjih pet godina, preporuke za primarnu prevenciju KVB-a u žena naglašavaju potrebu za probirom na spolno specifične čimbenike rizika,<sup>11, 105, 106</sup> što će zacijelo utjecati na kliničku praksu. Nadamo se da će u budućnosti spolno specifični rizici biti uključeni u standardizirane kalkulatore rizika za KVB. Pomno praćenje i rana modifikacija prepoznatih kardiometaboličkih čimbenika ključne su strategije koje će barem djelomično ublažiti povećani kardiovaskularni rizik koji donose reproduktivni čimbenici.

Naravno, i dalje stoje univerzalne preporuke za modifikaciju životnog stila u prevenciji KVB-a (tjelovježba, prehrana, kontrola tjelesne težine i prestanak pušenja). Osim tih mjera, WHF također preporučuje izbjegavanje alkohola i stresa. Kontrola krvnog tlaka, šećera i kolesterola u krvi daljnje su preporuke koje ističe WHF.

Univerzalno je prihvaćena strategija koja se sastoji od poticanja pet zdravstvenih preporuka: hranite se bolje, budite više fizički aktivni, prestanite pušiti, zdravo spavajte i kontrolirajte težinu. Uz to, potrebno je kontrolirati tri čimbenika rizika: lipide i glukozu u krvi te krvni tlak.<sup>107</sup> Koncept „idealnog kardiovaskularnog zdravlja“ uključuje postizanje svih tih ciljeva.<sup>107</sup> Usprkos navedenom preporukama, u SAD-u je prevalencija idealnog KV zdravlja < 1%. Broj osoba koje slijede svih pet zdravstvenih preporuka opada s godinama: samo 45% adolescenata slijedi sve preporuke, u vrhuncu generativne dobi (20-39 godina) samo 32%, u dobi od 40 do 59 godina (prijelaz u menopauzu) samo 11%, a u dobi ≥ 60 godina (kada su prisutne manifestacije KVB-a), samo 4% dostiže taj cilj.<sup>107</sup> Tzv. zdravi način života koji slijedi navedene preporuke značajno će smanjiti rizik od KVB-a događaja i smrtnosti, također će smanjiti rizik za malignu bolest, demenciju, bolesti bubrega i kroničnu opstruktivnu plućnu bolest. Očekivana je bolja kognitivna funkcija i kvaliteta života zahvaljujući duljem razdoblju punog zdravlja uz niže troškove zdravstvene skrbi.<sup>107</sup>

Općenito, postizanje zadovoljavajuće prevencije kardiovaskularnih bolesti i dalje ostaje izazov. Potrebna je promjena psiholoških, rasnih, etničkih, socioekonomskih, geografskih i okolišnih uvjeta koji dovode do razlika u pristupu medicinskoj skrbi, resursima za promicanje zdravlja i u konačnici kardiovaskularnom zdravlju.<sup>3</sup> *The Lancet Commission* je publicirala listu specifičnih uvjeta koje treba uzeti u obzir u odabranim globalnim geografskim područjima prilikom identificiranja i provedbe strategija prevencije.<sup>3</sup> Svijest kliničara o rasnim i etničkim razlikama u čimbenicima kardiovaskularnog rizika i preventivnim postupcima bitna je za učinkovitiju skrb.<sup>108</sup>

## **Osnovne preporuke povjerenstva Lancet**

1. Poboljšati nedovoljnu medinsku izobrazbu poticanjem kliničkih istraživanja uz sustavan zdravstveni nadzor
2. Povećati svijest o kardiovaskularnim bolestima kod žena
3. Usmjeriti se na dobro utvrđene, spolno specifične i nedovoljno prepoznate čimbenike rizika putem pregleda, dijagnostike i rane intervencije
4. Ojačati sustave zdravstvene skrbi i uključiti zdravstvene stručnjake iz svih izvora i institucija

## **Zaključak**

Sve veći broj reproduktivnih prekretnica povezan je s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti kod žena.

Uspostava kontrolne liste reproduktivnih prekretnica koje su povezane s povećanim rizikom od kardiovaskularne bolesti (KVB) pomogao bi liječnicima u relevantnijoj anamnezi, nadzoru tradicionalnih rizika od KVB-a i preporukama odgovarajućih preventivnih mjera.

Uključivanje činitelja KVB rizika specifičnih za spol u formalne kalkulatore rizika povećalo bi opću svijest i potvrdilo njihovu važnost. Očekuje se značajno bolji ishodi KVB-a nakon blagovremene identifikacije reproduktivnih prekretnica i ranog uvođenja preventivnih mjera.

Ponovni naglasak na preventivne mjere pri svakoj kliničkoj kontroli povećat će svijest o kardiovaskularnim bolestima kod žena.

## **Podaci za potencijalni sukob interesa**

Autorica je članica Odbora za praćenje podataka i sigurnosti za *ICON Clinical Research* u ime *Mithra Pharmaceuticals*.

Za sadržaj i način izrade rada odgovoran je isključivo autor.

Izvor financiranja - nema.

## Literatura

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\\_personal](https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/mec/appendixD.html#mec_personal). Accessed 6 Sept 2023.
34. Fabunmi OA, Dlodla 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, Fillion 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.

## **Tablica 1. Reproductivni činitelji koji utječu na kardiovaskularni rizik u žena**

---

### Menstruacijski ciklus

- Redovitost/neredovitost
- Rana menarha
- Sindrom policističnih jajnika
- Funkcionalna hipotalamička amenoreja
- Hormonska kontracepcija

### Infertilitet/liječenje infertiliteta

### Neželjeni događaji u trudnoći

- Preeklampsija
- Hipertenzija u trudnoći
- Gestacijski dijabetes

### Pobačaj

- Mrtvorodenje
- Abrupcija posteljice
- Prerani porod
- Niska porođajna težina
- Mala porođajna težina za gestacijsku dob
- Paritet ( $< 1$  ili  $\geq 5$ )

### Rak dojke

- Kemoterapija
- Radioterapija
- Specifični lijekovi

### Menopauza

- Metabolički sindrom
- Vazomotorni simptomi
- Skraćena generativna dob
- Rana menopauza i prerana insuficijencija jajnika
- Hormonsko liječenje u menopauzi

**Tablica 2. Reproduktivne prekretnice i kardiovaskularni rizik u žena**

Rizik	Composite cardiovascular outcome	Ishemijska bolest srca	Moždani udar	Zatajenje srca
Trostruki	–	–	–	Rekurentna preeklampsija
Dvostruki	preeklampsija, mrtvorodenje, prerani porod	preeklampsija, rekurentna preeklampsija, prerani porod, gestacijski dijabetes	KOK, preeklampsija, rekurentna preeklampsija	
1.5–1.9-struki	hipertenzija u trudnoći, abrupcija posteljice, POI, gestacijski dijabetes	KOK, rana menopauza POI, rekurentni pobačaji	KOK, rekurentna preeklampsija, prerani porod, gestacijski dijabetes	
< 1.5-struki	rana menarha, PCOS, rana menopauza	pobačaj, PCOS, prerani porod, menopauzalna simptomatologija	PCOS	
Smanjeni rizik	produljeno dojenje			

KOK - kombinirana oralna kontracepcija; POI - prerana insuficijencija jajnika; PCOS - sindrom policističnih jajnika

Izvor: Okoth K, et al. *BMJ* 2020 Oct 7, Tablica 1, Zaključne napomene i tekst<sup>22</sup>

Adresa za dopisivanje

Prof. dr. sc. Cynthia A Stuenkel, dr. med.

Department of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, UC San Diego School of Medicine

9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093, SAD

E-mail: castuenkel@health.ucsd.edu