

Reproductieve mijlpalen gedurende de levensduur van vrouwen en het risico op hart- en vaatziekten.

C. A. Stuenkel

Department of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, UC San Diego School of Medicine, La Jolla, Californië, VS

Trefwoorden: Risico op hart- en vaatziekten; reproductieve levensduur; ongunstige zwangerschapsuitkomsten; menopauze; oestrogeen

CONTACT

Cynthia A Stuenkel, Afdeling Geneeskunde, Afdeling Endocrinologie en Metabolisme, UC San Diego School of Medicine, La Jolla, Californië, VS; castuenkel@health.ucsd.edu

ABSTRACT

Hart- en vaatziekten (HVZ) zijn de belangrijkste doodsoorzaak voor vrouwen in zowel de ontwikkelde- als de ontwikkelingslanden. Naast traditionele cardiovasculaire risicofactoren zijn een aantal reproductieve mijlpalen erkend. Het doel van deze White Paper, uitgegeven door de International Menopause Society in combinatie met World Menopause Day 2023, is om vrouwelijke reproductieve mijlpalen te benadrukken in termen van potentieel cardiovasculair risico en om de aanbevelingen te herzien voor het minimaliseren van dat risico. De belangrijkste mijlpalen die worden besproken, hebben betrekking op menstruatiecycli, ongunstige zwangerschapsuitkomsten, borstkankerbehandelingen en de menopauze. Elk van deze categorieën heeft een aantal permutaties waarvan in observationele studies is aangetoond dat ze geassocieerd zijn met verhoogde cardiovasculaire risico's. In de huidige klinische zorg is er bestaande erkenning van deze reproductieve mijlpalen, zodat patiënten kunnen worden geïnformeerd en gemotiveerd om vroeg in hun leven deel te nemen aan primaire preventie van hart- en vaatziekten in plaats van later in het leven. Opties voor specifiek gerichte zorg met gespecialiseerde teams zijn ontwikkeld om het succes te vergroten met risico-identificatie, screening en mogelijke detectie van HVZ, en optimaal, primaire of secundaire preventie van HVZ. Het bevorderen van de cardiovasculaire gezondheid van vrouwen heeft verstrekkende gevolgen voor henzelf, hun families en hun nageslacht. Het is de hoogste tijd om van de cardiovasculaire gezondheid van vrouwen een prioriteit te maken.

Introductie

Ondanks de vooruitgang in diagnose en behandeling, blijft hart- en vaatziekten (HVZ) de nummer één doodsoorzaak bij vrouwen in de ontwikkelde en ontwikkelingslanden. Volgens de World Heart Federation (WHF) is HVZ, inclusief hartaandoeningen en beroertes, wereldwijd de meest voorkomende niet-overdraagbare ziekte, verantwoordelijk voor bijna 20,5 miljoen sterfgevallen, waarvan meer dan driekwart voorkomt in lage- en middeninkomenslanden(1). Hart- en vaatziekten zijn verantwoordelijk voor 35% van de sterfgevallen bij vrouwen per jaar - meer dan 13 keer het aantal borstkankers en groter dan alle kankers samen (2).

In 2021 heeft de *Lancet* de Women and Cardiovascular Disease Commission de taak gesteld om de wereldwijde last van HVZ bij vrouwen tegen 2030 te verminderen. Dit internationale team benadrukte dat 'hart- en vaatziekten onderbelicht, onderkend, ondergediagnosticeerd en onderbehandeld blijven'. Een van hun doelen was om wereldwijd bewustzijn van seksegerelateerde en gendergerelateerde ongelijkheden in HVZ (3) te vergroten. In het jaar erna deed de American Heart Association (AHA) een oproep tot actie om het bewustzijn van HVZ bij vrouwen te vergroten (4). Een primaire zorg van beide groepen was dat de gunstige daling van de HVZ-mortaliteit die in de afgelopen vier decennia werd waargenomen - inclusief coronaire hartziekten (CHD) en beroertes – vertraagde (3,4).

Noodzaak tot bewustwording

De perceptie van risico's, de primaire factor die verband houdt met de naleving van de preventieve aanbevelingen voor HVZ (5,6,) is afgenomen bij vrouwen. In 2019, vergeleken met een decennium eerder, hadden vrouwen 74% *minder kans om hartaandoeningen* als een belangrijke doodsoorzaak te hebben(7), en twee keer zoveel kans (16,5% versus 7,9%) om borstkanker versus hartaandoeningen als de belangrijkste oorzaak te hebben(7).

Risicofactoren voor HVZ bij vrouwen kunnen worden onderverdeeld in drie categorieën: gevestigde risicofactoren, onderkende risicofactoren en geslachtsspecifieke risicofactoren (3). De gevestigde zijn het meest bekend als doel van medische therapieën en levensstijlaanpassingen. Ze omvatten medische aandoeningen - hypertensie, dyslipidemie en diabetes - samen met levensstijlgerelateerde problemen - obesitas, ongezonde voeding, sedentaire levensstijl en roken of tabaksgebruik. Hypertensie is 'de belangrijkste wereldwijde risicofactor voor HVZ en is de meest substantiële en verwaarloosde gezondheidslast bij vrouwen' (3). Vrouwen hebben een hoger risico op acuut myocardinfarct (AMI) geassocieerd met hypertensie, dyslipidemie en diabetes dan

mannen (3). Obesitas is de belangrijkste beïnvloedbare risicofactor voor hypertensie en levert een substantiële bijdrage aan de sterfte bij vrouwen. Ondergewaardeerde factoren zijn psychosociale risicofactoren (depressie en angst); misbruik en intiem partnergeweld (het veroorzaken van chronische stress); sociaaleconomische en culturele status, ras en armoede; slechte gezondheidsgelletterdheid; en omgevingsrisicofactoren (luchtvervuiling). Seksespecifieke risicofactoren zijn de afgelopen jaren meer onder de aandacht gekomen. Ze omvatten vroegtijdige menopauze, zwangerschapsdiabetes, hypertensieve zwangerschapsstoornissen, vroeggeboorte, polycysteus ovariumsyndroom en systemische ontstekings- en auto-immuunziekten (3).

De presentatie van acute coronaire syndromen kan verschillen bij mannen en vrouwen, hoewel de meeste zich kenmerken met typische pijn op de borst of ongemak op de borst (8). Symptomen bij vrouwen kunnen atypische pijn op de borst, kortademigheid, zwakte, vermoeidheid en indigestie zijn (8). In een recent onderzoek herkenden weinig vrouwen deze klassieke symptomen - pijn op de borst, gevoelloosheid, kaakpijn of beklemming op de borst - als veel voorkomende tekenen van myocardiale ischemie en een hartaanval (7). Ontkenning van symptoomherkenning en uitstel van het zoeken en ontvangen van zorg dragen bij aan het voortbestaan van ongelijkheden (4).

Zorgverschillen (versus mannen) die bestonden in de jaren 1990, blijven zelfs vandaag nog bestaan. Onder patiënten met acuut coronair syndroom (ACS) hadden vrouwen < 65 jaar minder kans om behandeling te ondergaan binnen de streeftijd van 90 minuten (4). Vrouwen met dezelfde klinische voorgeschiedenis als mannen hadden minder kans om te worden doorverwezen voor hartkatheterisatie (4). Onder patiënten met MI met obstructieve kransslagaders was de mortaliteit hoger voor vrouwen, vooral op jongere leeftijd (4). Ten slotte was de sterfte in het ziekenhuis hoger bij vrouwen na revascularisatieprocedures (4). Onder patiënten die zich presenteerden met ischemische beroerte, hadden vrouwen minder kans om door hulpdiensten naar het ziekenhuis te worden vervoerd, minder kans om beeldvorming te ontvangen binnen het doel van 25 minuten en minder kans om weefseltype plasminogeenactivator te ontvangen binnen het 2-uursdoel (4).

Ondanks dit bewijs van noodzaak, meldde bijna 20% van de postdoctorale medische stagiairs geen of minimale training in op seks gebaseerde medische concepten. Klinisch onderwijs moet dus de nadruk gaan leggen op risicofactoren die specifiek zijn of voornamelijk voorkomen bij vrouwen. Interdisciplinaire samenwerking tussen medisch specialisten is noodzakelijk. Onderzoek, betrokkenheid van de gemeenschap en belangenbehartiging voor openbaar beleid en wetgevende interventies zijn nodig. Bewustmakingscampagnes moeten de brede voordelen van preventie en

levenslange cardiovasculaire gezondheidsoptimalisatie benadrukken (4). Dit zijn ambitieuze en uitdagende voornemens en die worden wereldwijd erkend (3).

Geslachtsspecifieke risicofactoren bij vrouwen

Wanneer beschouwd in termen van de levensduur van vrouwen, komt het begin van een hartaanval en beroerte historisch voor op de leeftijd ≥ 70 jaar. De decennia daarvoor kunnen echter worden beschouwd als een 'venster' van kansen voor unieke risicofactoridentificatie en interventie (9). In de afgelopen vijf jaar is de interesse in sekseverschillen in HVZ geëscaleerd, met identificatie van een evoluerend aantal geslachtsspecifieke factoren om te helpen bij het herkennen en beoordelen van het HVZ-risico van vrouwen (tabel 1) ⁽¹⁰⁻¹⁷⁾. Er zijn genetische verbanden gelegd tussen cardiometabole aandoeningen en geslachtsspecifieke risico's (18). Het is noodzakelijk om vrouwenspecifieke risicofactoren te integreren in de kwantitatieve risicobeoordeling gedurende de hele levensduur van vrouwen(4).

Naast de traditionele risicofactoren herkent de WHF hoge bloeddruk of diabetes tijdens zwangerschap en menopauze als HVZ-risicofactoren (2). Een voorgeschiedenis van pre-eclampsie en vroegtijdige menopauze (leeftijd < 40 jaar) is formeel erkend door de AHA en het American College of Cardiology (ACC) als risicoverhogende factoren (19), maar geslachtsspecifieke risico's moeten nog worden opgenomen in formele risicobeoordelingscalculators.

Het doel van deze White Paper, uitgegeven door de International Menopause Society (IMS) in combinatie met World Menopause Day 2023, is om vrouwelijke reproductieve mijlpalen te benadrukken in termen van potentieel cardiovasculair risico en om aanbevelingen te herzien voor het minimaliseren van het risico op HVZ bij vrouwen. Hoewel wordt erkend dat de IMS-White Paper traditioneel de nadruk legt op kwesties die specifiek zijn voor de overgang van de menopauze en de postmenopauze, werd de focus van deze White Paper gekozen vanwege overtuigend, opkomend bewijs dat de cardiovasculaire gezondheid van vrouwen op middelbare leeftijd en daarna de reproductieve gebeurtenissen gedurende hun levensduur weerspiegelt. Een aantal reproductieve mijlpalen worden besproken, waaronder die met betrekking tot de menstruatiecyclus, ongunstige zwangerschapsuitkomsten, borstkankerbehandelingen en de menopauze.

Menstruatiecyclus

In 2006 bracht het American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) een commissieadvies uit met de titel "Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign,"

⁽²⁰⁾. De essentie was dat, zodra meisjes beginnen te menstrueren (menarche), klinici bij elk bezoek de vrouw, de eerste dag van haar laatste menstruatie en het bloedingpatroon moeten vragen. Door een evaluatie van de menstruatiecyclus als 'vitaal teken' op te nemen, wordt het belang van menstruatie in de algehele gezondheid versterkt. Identificatie van abnormale menstruatiepatronen in de adolescentie kan de vroege identificatie van potentiële gezondheidsproblemen bij volwassenen verbeteren. Menstruele cycluskenmerken gerelateerd aan cardiovasculair risico omvatten voortijdige, late of onregelmatige menarche, polycysteus ovariumsyndroom en functionele hypothalamus amenorroe. Risico's van op hormonen gebaseerde anticonceptie worden overwogen (11).

Vroege menarche

Vrijwel alle discussies over geslachtsspecifieke risicofactoren voor HVZ omvatten vroege of voortijdige menarche, gedefinieerd door sommigen als < leeftijd 12 en door anderen als \leq leeftijd 10,10-15,17. In de Nurses' Health Study was het multivariabele-gecorrigeerde HVZ-risico voor vroege menarche \leq 10-jarige leeftijd 1,22 (1,09-1,36)⁽²¹⁾. In een overkoepelend overzicht van 33 studies was de hazard ratio (HR) voor samengestelde hart- en vaatziekten 1,15 (95% betrouwbaarheidsinterval (CI) 1,02-1,28)²² (tabel 2). Voortijdige menarche is geassocieerd met de ontwikkeling van het metabool syndroom en verhogingen van de body mass index (BMI) en viscerale adipositas (15).

Onregelmatigheid van de menstruatiecyclus

Onregelmatigheid in de menstruatiecyclus gedurende de reproductieve levensduur werd aangetoond in de Nurses' Health Study geassocieerd te zijn met vroegtijdige sterfte (< leeftijd 70)⁽²³⁾. In meer dan 24 jaar follow-up rapporteerden 79.505 premenopauzale vrouwen zonder HVZ, kanker of diabetes mellitus lengte en regelmaat van menstruatiecycli. De uitkomsten omvatten sterfte door alle oorzaken en oorzakspecifieke voortijdige sterfte (\leq leeftijd van 70 jaar). Degenen van wie de cyclus altijd onregelmatig of afwezig was, hadden een verhoogd risico op vroegtijdig overlijden (< leeftijd van 70) als gevolg van HVZ en kanker. Met menstruele onregelmatigheid of afwezigheid gemeld op de leeftijd van 14-17 jaar, was in multivariate modellen het risico op vroegtijdig overlijden verhoogd (relatief risico (RR) 1,22; $p = 0,006$); voor menstruele onregelmatigheden op de leeftijd van 18-22 jaar was het risico verder verhoogd (RR 1,39; $p = 0,004$); en voor menstruele onregelmatigheden op de leeftijd van 29-46 jaar trad het hoogste risico op vroegtijdig overlijden op (RR 1,50; $p = 0,001$)⁽²³⁾. Het significant verhoogde risico op vroegtijdige sterfte bleef bestaan na correctie voor BMI, fysieke activiteit, leefstijlfactoren en het

uitsluiten van vrouwen met hirsutisme en duidelijke tekenen van polycysteus ovariumsyndroom (PCOS)⁽²³⁾.

Polycysteus ovariumsyndroom

Het potentieel voor cardiovasculair risico bij vrouwen met PCOS weerspiegelt de frequente ontwikkeling van het metabool syndroom en zijn componenten (hyperandrogenisme, obesitas, insulineresistentie, dyslipidemie en hypertensie) met bewijs van subklinische en klinische HVZ (24). In een meta-analyse van cohortstudies was de odds ratio voor ischemische hartziekte 2,77 (95% betrouwbaarheidsinterval (CI) 2,12-3,61)⁽²⁵⁾. Uit een workshop van het National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) in 2021 bleek echter dat het bewijs voor onafhankelijke associaties tussen PCOS en HVZ niet overtuigend was⁽²⁶⁾. Daarentegen beveelt de 2023 International Guideline for Management of PCOS aan dat PCOS moet worden opgenomen als een HVZ-risicofactor in risicobeoordelingsinstrumenten, en dat vrouwen met PCOS moeten worden beschouwd als hebbende een verhoogd risico op HVZ en mogelijk op HVZ-mortaliteit, en dat ze moeten worden beoordeeld op HVZ-risicofactoren. Preventieve strategieën moeten daarbij prioriteit krijgen (27).

Functionele hypothalamus amenorroe

Of functionele hypothalamische amenorroe (FHA), een spectrum van klinische aandoeningen – extreme caloriedepriëvatie (anorexia nervosa), overmatig energieverbruik (de atletische triade) of stress-geïnduceerde amenorroe – geassocieerd is met een verhoogd HVZ-risico is onzeker (28,29). Primatenmodellen van stress-geïnduceerde amenorroe toonden abnormale coronaire vasomotie en voortijdige atherosclerose (30). De Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) meldde endotheeldisfunctie bij vrouwen met FHA (31). Meer onderzoek is nodig om het HVZ-risico op lange termijn te bevestigen.

Anticonceptie op basis van hormonen

De vroegere associatie van orale anticonceptiva (OC's) met verhoogde HVZ-risico's op korte termijn (trombose, beroerte en ischemische hartziekte) betrof hogere doses ethinylestradiol dan die momenteel worden voorgeschreven (< 35 µg en vaak < 20 µg)⁽¹⁵⁾. In een recente analyse van de UK Biobank werd een verhoogd risico op een beroerte (HR 2,49; 95% BI 1,44-4,30) voornamelijk waargenomen tijdens het eerste jaar van gebruik (32). Aanbevelingen om OC's te vermijden zijn voor vrouwen die roken en > leeftijd van 35 jaar zijn, of die ongecontroleerde hypertensie of trombofilie hebben (15). Vrouwen met migraine hebben een verhoogd risico op een

beroerte met OC's; mensen met dyslipidemie hebben een verhoogd risico op myocardinfarct (MI) en beroerte (22). Vrouwen met een voorgeschiedenis van hoge bloeddruk tijdens de zwangerschap die vervolgens gecombineerde OC's (COC's) gebruikten, hadden een hoger risico op myocardinfarct en veneuze trombo-embolie (VTE) dan COC-gebruikers die die geschiedenis niet hadden (33). Voor vrouwen met HVZ of een hoog baseline HVZ-risico hebben langwerkende omkeerbare anticonceptieopties en keuzes met alleen progestageen de voorkeur (14.) Progestagenen kunnen onafhankelijke effecten hebben op de vasculaire gezondheid⁽³⁴⁾. Het risico op trombose lijkt lager te zijn met norgestrel- of levonorgestrel-bevattende OC's in vergelijking met die met desogestrel of gestodeen; Risico kan hoger zijn nog met drospirenon⁽³⁵⁾. De vraag of COC's op lange termijn HVZ-risico's of juist mogelijke voordelen opleveren, vereist aanvullend onderzoek (36).

Onvruchtbaarheid

In een prospectieve cohortstudie van de Nurses 'Health Study II ($n = 103.729$) meldde 27,6% van de deelnemers onvruchtbaarheid (37). Degenen met een voorgeschiedenis van onvruchtbaarheid hadden een groter risico op HVZ (HR 1,13; 95% BI 1,01-1,26), vooral met een jongere leeftijd van onvruchtbaarheid (≤ 25 jaar) (HR 1,26; 95% BI 1,09-1,46). Oorzaken van onvruchtbaarheid waren voornamelijk ovulatoire stoornissen (HR 1,28; 95% BI 1,05-1,55) of endometriose (HR 1,42; 95% BI 1,09-1,85). Of vrouwen met PCOS een gecompromiteerde ovariële reserve hadden, werd niet gespecificeerd, noch het gebruik van geneesmiddelen voor ovulatie-inductie of aanwezigheid van ontsteking. In een prospectieve follow-up van het Women's Health Initiative (WHI) werd een voorgeschiedenis van onvruchtbaarheid bij baseline geassocieerd met een verhoogd risico op hartfalen, met name met geconserveerde ejectiefractie (HR 1,27; $p = 0,002$)⁽³⁸⁾. Dit was onafhankelijk van traditionele cardiovasculaire risicofactoren. Van belang is dat peripartum cardiovasculaire complicaties (pre-eclampsie, hartfalen, aritmieën, beroerte, longoedeem en veneuze trombo-embolie) werden gemeld wanneer conceptie had plaatsgevonden door middel van geassisteerde voortplantingstechnologie⁽³⁹⁾.

Ongunstige zwangerschapsuitkomsten

In 2018 stimuleerde ACOG en de AHA-leiding samenwerking bij risico-identificatie en vermindering van HVZ bij vrouwen⁽⁴⁰⁾. Ongunstige zwangerschapsuitkomsten (APO's) - pre-eclampsie, zwangerschapsdiabetes, klein voor zwangerschapsduur, laag geboortegewicht, groeiachterstand en vroeggeboorte - komen vaker voor bij vrouwen met risicofactoren vóór de

zwangerschap - hypertensie, glucose-intolerantie, hyperlipidemie en obesitas. Alle APO's voorspellen toekomstige HVZ⁽⁴¹⁾.

Een overkoepelende review onderzocht de associatie tussen reproductieve factoren bij jonge vrouwen en daaropvolgende HVZ⁽²²⁾. De review omvatte 24 meta-analyses en acht systematische reviews met mediane follow-up van de patiënt van 8-10 jaar, en evalueerde de associatie van vruchtbaarheidsgelateerde factoren en ongunstige zwangerschapsuitkomsten met toekomstige HVZ-gebeurtenissen (samengestelde CV (cardiovasculaire)-uitkomsten, ischemische hartziekte, perifere slagaderziekte, beroerte en hartfalen). Vrouwen met terugkerende pre-eclampsie ervoeren het hoogste risico - een 3-voudige toename van congestief hartfalen. Pre-eclampsie was geassocieerd met een 2-voudig groter risico op samengestelde CV-uitkomsten, waaronder ischemische hartziekte en beroerte. Zwangerschapshypertensie, placenta-abruptie en terugkerende miskraam waren geassocieerd met 1,5-1,9-voudig verhoogde risico's. Vroege menarche, vroeggeboorte en PCOS verhoogden het risico < 1,5-voudig.

In een andere analyse was een hypertensieve stoornis van de eerste zwangerschap geassocieerd met een significant verhoogd risico op HVZ (CHD of beroerte) (HR 1.6)⁽⁴²⁾. Wanneer pre-eclampsie versus zwangerschapshypertensie werd vergeleken, was pre-eclampsie geassocieerd met een 2,2-voudig verhoogd risico op HVZ, terwijl zwangerschapshypertensie geassocieerd was met een 1,6-voudig verhoogd risico op beroerte⁽⁴²⁾. De potentiële fysiologische mechanismen die hypertensieve zwangerschapsstoornissen koppelen aan HVZ omvatten endotheeldysfunctie en ontsteking⁽¹⁴⁾. Een Mendeliaanse randomisatieanalyse wees uit dat elke hypertensieve zwangerschapsstoornis geassocieerd was met HVZ en ischemische beroerte⁽⁴³⁾.

Om de omvang van de risico's tijdens de zwangerschap verder in te schatten, is onlangs de intergenerationele levenscyclus onder de aandacht gebracht, waarbij de aandacht wordt gevestigd op de interpregnancy-effecten van de ervaring van de moeder op de foetus⁽⁴⁴⁾. Uit een overzicht van de Deense nationale gezondheidsregisters bleek dat degenen die geboren waren uit moeders met hypertensieve zwangerschapsstoornissen een verhoogd risico op diabetes hadden⁽⁴⁵⁾.

De mate van ongunstige zwangerschapsuitkomsten vormt een speciale uitdaging. Om de noodzaak van samenwerking tussen cardiologen en obstetricki voor risico-identificatie en vermindering van HVZ⁽⁴⁰⁾ te bevorderen, is een nadruk op pre-zwangerschapsbegeleiding, monitoring tijdens de zwangerschap, bewuste planning van de bevalling en langdurige postpartumopvolging met passende multidisciplinaire zorg voorgesteld^(44,46-49). In de VS, waar de moedersterftecijfers tot

de hoogste van de ontwikkelde landen behoren, hebben sommige academische centra cardio-verloskundige eenheden opgericht om deze doelen te vergemakkelijken(46), een maatregel die is goedgekeurd door de Lancet Commissie(3).

Borstkanker

Borstkanker en HVZ delen risicofactoren: leeftijd, dieet, familiegeschiedenis, alcoholinname, hormoontherapie, obesitas/overgewicht, lichaamsbeweging en tabaksgebruik(50). Hoewel borstkanker op zich geen reproductieve mijlpaal is, verstoort de behandeling vaak de voortplantingsfunctie en brengt de productie van oestrogeen in gevaar. Het vakgebied van cardio-oncologie heeft zich ontwikkeld als klinisch bewustzijn van de verreikende cardiovasculaire implicaties van kanker zelf en kankerbehandelingen zijn verbeterd. In een cohort van het surveillance-, epidemiologie- en eindresultatenkankerregister dat vrouwen omvatte met een definitieve behandeling voor gelokaliseerde borstkanker en die 5 jaar na hun eerste diagnose nog in leven waren, was de cumulatieve incidentie van niet-borstkankersterfte bijna zeven keer hoger dan de cumulatieve incidentie van borstkankersterfte. HVZ was de meest voorkomende oorzaak, die 30%⁽⁵¹⁾ betrof.

Bekeken vanuit het perspectief van kankerbehandelingen - chemotherapie, bestralingstherapie en endocriene therapie – is de invloed op elk CV-risico anders . Chemotherapie draagt bij aan geïnduceerd ovarieel falen, terwijl middelen zoals anthracyclines en trastuzumab direct bijdragen aan CV-letsel, waardoor het risico op congestief hartfalen toeneemt(50.) Radiotherapie (RT) van de borstwand verhoogt ischemische hartziekte, valvulaire en pericardiale schade en cardiomyopathie(11,50,52,53). In de Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology (WECARE) studie van jonge vrouwen (< leeftijd 55) met borstkanker, werd linkszijdige RT geassocieerd met een significante 2,5-voudige toename van HVZ-gebeurtenissen in vergelijking met rechtszijdige RT(54). In een andere studie kwamen hartfalen en atriumfibrilleren/flutter vaak voor binnen tien jaar na bestraling(55).

In een 5-jarige studie uit het Verenigd Koninkrijk waarin CV-incidentpercentages werden vergeleken na het starten van endocriene therapie (aromataseremmers (AI's) versus tamoxifen), was de snelheid van optreden van een myocardinfarct of beroerte vergelijkbaar tussen behandelingen, terwijl het percentage hartfalen significant was verhoogd met 86% en CV-mortaliteit met 50% met AI's versus tamoxifen(52). In een afzonderlijke analyse domineerden trombotische gebeurtenissen CV-risico's met selectieve oestrogeenreceptortherapieën,

terwijl bij AI's metabool syndroom, hypertensie en dyslipidemie de meerderheid betroffen en CV-incidentiepercentages toenamen(56.)

Kortom, voor vrouwen die een behandeling voor borstkanker ondergaan, zijn screening en identificatie van HVZ-risicofactoren en bevordering van een gezonde leefstijl prioriteiten. Voor vrouwen met een voorgeschiedenis van behandelde borstkanker moeten deze maatregelen worden voortgezet. Verwijzing voor cardiale evaluatie kan geschikt zijn voor het monitoren van de hartfunctie, afhankelijk van de specifieke behandelingen, symptoomontwikkeling en klinische presentatie, een maatregel die is goedgekeurd door de Lancet-commissie(3,50,53.)

Menopauze

In tegenstelling tot de hierboven beschreven reproductieve mijlpalen die door sommigen worden ervaren, is de menopauze een universele gebeurtenis voor reproductief competente personen geboren met eierstokken die lang genoeg leven. De overgang naar de menopauze kan worden beschouwd als een portaal naar de tweede helft van het leven en biedt als zodanig de mogelijkheid om de leefstijl opnieuw te beoordelen, lopende en potentiële gezondheidsproblemen te herkennen en een proactieve benadering van toekomstig welzijn aan te moedigen, met name cardiovasculair welzijn(57). De complexiteit van cardiometabole veranderingen tijdens de overgang naar de menopauze is onlangs aangepakt(13,16,58). Vier belangrijke aspecten met potentieel voor het beïnvloeden van HVZ-risico omvatten cardiometabole gezondheidsveranderingen, symptomen van de menopauze, de reproductieve levensduur en menopauzale hormoontherapie.

Cardiometabole gezondheidsveranderingen

Verhoogde prevalentie van het metabool syndroom treedt op tijdens de overgang van de menopauze, vaak samen met verhoogde subklinische atherosclerose(16,58). Klinisch treedt gewichtstoename (als gevolg van veroudering) en herverdeling van vet als abdominale obesitas (als gevolg van de menopauze) op, terwijl visceraal vetweefsel ook toeneemt(58). Verhoogde insulineresistentie, verslechtering van het lipidenprofiel (toename van lipoproteïne en triglyceriden met lage dichtheid) en veranderingen in de samenstelling van de skeletspieren en het metabolisme kunnen ook bijdragen aan het ongunstige cardiometabole profiel geassocieerd met de overgang.(16,58.)

Vasomotorische symptomen

Onder de talloze symptomen van de overgang is het cardiovasculaire risico geassocieerd met vasomotorische symptomen (VMS), slaapstoornissen en depressie. Prospectief longitudinaal

bewijs van de Study of Women Across the Nation (SWAN) toonde voor het eerst verschillende patronen van VMS gedurende de overgang(59). Het vroege begin van VMS, ongeacht of het aanhield of afnam na de menopauze, was geassocieerd met een verhoogde intima-mediale dikte van de carotis(59). De associatie van ongunstige HVZ-risico's met VMS met vroege aanvang bij premenopauzale vrouwen is bevestigd(60). Van vrouwen met VMS is aangetoond dat ze een slechtere endotheelfunctie hebben, verhoogde aortaverkalking, verhoogde kransslagaderverkalking (CAC), hogere carotis IMT en carotis plaque, acute vermindering van cardiale vagale controle, vaker voorkomend bij overgewicht of obesitas, en VMS met vroege aanvang (leeftijd 40-53)(⁶¹). Associaties tussen VMS en HVZ-risico zijn gemeld in meerdere cohorten, waaronder SWAN, WISE, Healthy Woman Study, MsHeart(⁶¹) en het International Collaboration for a Life Course Approach to Women's Reproductive Health and Chronic Disease Events Consortium(⁶²). Vroeg optredende VMS behoren tot de sterkste voorspellers van subklinische HVZ van veel beoordeelde covarianten - sterker dan HVZ-risicofactoren en geslachtssteroïde hormoonspiegels(⁶¹). De SWAN-onderzoekers hebben ook een bijna 2-voudig groter risico op klinische HVZ-gebeurtenissen geïdentificeerd bij vrouwen die frequente VMS gedurende twee decennia lang rapporteren (63). VMS kan in opkomst zijn als een nieuwe, vrouwspecifieke HVZ-risicofactor (63). Associaties met VMS zijn een voorgeschiedenis van hypertensieve zwangerschapsstoornissen en zwangerschapsdiabetes mellitus(^{64,65}). Het is niet bekend of behandeling van VMS het HVZ-risico zal verminderen.

Reproductieve levensduur

De reproductieve levensduur strekt zich uit van menarche tot menopauze met een geschatte duur van 40 jaar. Voor vrouwen die de menopauze ervaren < de leeftijd van 40 jaar, met een reproductieve levensduur van < 30 jaar, neemt het HVZ-risico toe(11). Een analyse van gepoolde gegevens van 15 observationele studies in vijf landen, waaronder 301.438 vrouwen, identificeerde een verhoogd HVZ-risico bij vrouwen met de menopauze < de leeftijd van 40(⁶⁶). Het gebeurtenispercentage was 4,1/1000 persoonsjaren; HR 1,55 (95% BI 1,38-1,73), in overeenstemming met schattingen uit andere studies(^{22,67,68}). Verkorte reproductieve levensduur is in verband gebracht met verhoogde risico's op ischemische hartziekten(²¹), congestief hartfalen(⁶⁹) en diabetes (70). Of deze associaties een gedeelde oorsprong weerspiegelen (genetisch, levensstijl, milieurisico's) die leiden tot vroegtijdige veroudering of eenvoudigweg te wijten zijn aan voortijdige oestrogendeficiëntie, is een onderwerp van actief onderzoek en debat(⁷¹⁻⁷³).

Menopauzale hormoontherapie

Tijdens de jaren ‘80 rapporteerden tientallen observationele studies voordelen van oestrogeentherapie op cardiovasculaire risicofactoren, surrogaatmarkers van HVZ-risico en klinische HVZ-uitkomsten(74). De Postmenopauzale Oestrogeen en Progestageen Interventie (PEPI) studie meldde dat de effecten van geconjugeerd equien oestrogeen (CEE) en medroxyprogesteronacetaat (MPA) of gemicroniseerd progesteron (MP) op HVZ risicofactoren varieerden van neutraal tot gunstig(75). Daaropvolgende gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken naar hormoontherapie namen vrouwen in de leeftijd van 50-79 jaar op om secundaire (bijv. Hart- en oestrogeenprogestageenvervangingsstudie, HERS)⁽⁷⁶⁾ en primaire (bijv. Women's Health Initiative, WHI)^(77,78) preventie van HVZ te evalueren met teleurstellende resultaten. In de WHI waren de risico's (hartaanval, beroerte, veneuze tromboses en borstkanker) groter dan de preventieve voordelen (vermindering van fracturen en darmkanker)⁽⁷⁸⁾. Toen de resultaten van de CEE-only studie werden vergeleken met die van de gecombineerde therapie (CEE plus MPA) studie, werden uiteenlopende uitkomsten voor cardiovasculaire en borstkankergebeurtenissen gezien (meer gebeurtenissen met gecombineerde therapie; minder met CEE alleen)⁽⁷⁸⁾. Verdere analyses toonden sterftevoordeel voor jongere vrouwen die alleen CEE gebruikten (79,80). Een recente algemene review die 60 systematische reviews, 102 meta-analyses van gerandomiseerde gecontroleerde studies en 38 meta-analyses van observationele studies beoordeelde, rapporteerde voordeel voor HVZ-mortaliteit met alleen oestrogeentherapie, maar nadelige effecten van MHT op beroerte en HVZ-incidentie (81).

Gestratificeerde analyses van de WHI-uitkomsten per decennium en jaren sinds de menopauze leverden een meer klinisch relevante beoordeling van risico's en voordelen op(77,78). Gezien het feit dat jongere vrouwen (leeftijd 50-59) meer kans hebben om zich te presenteren met hinderlijke VMS, was het geruststellend dat de risico's lager waren dan bij vrouwen \geq leeftijd 60)⁽⁷⁸⁾. De meeste experts bevelen een stapsgewijze evaluatie aan om de geschiktheid en veiligheid te beoordelen van vrouwen die hormoontherapie overwegen voor symptoomverlichting(57,82-85). Dit omvat beoordeling van contra-indicaties, gestandaardiseerde risicobeoordeling van HVZ en borstkanker en het uitsluiten van afwijkingen aan de baarmoeder. Voor vrouwen die bereid zijn om hormoontherapie te overwegen, maken de afwezigheid van contra-indicaties en lage basislijrisico's van HVZ en borstkanker het volledige spectrum van hormoontherapie-opties mogelijk. Voor mensen met een gemiddeld HVZ-risico hebben transdermale oestradioltherapieën en gemicroniseerd progesteron, indien nodig voor baarmoederbescherming, de voorkeur.

Transdermale oestradiolpreparaten hebben minder effect op stollingsfactoren, bloeddruk, triglyceriden, C-reactief proteïne en geslachtshormoonbindend globuline en hebben bij lagere doses de voorkeur voor vrouwen met VTE-risico, hypertensie, hypertriglyceridemie, obesitas, metabool syndroom, diabetes en een voorgeschiedenis van galblaasaandoeningen (57). Terwijl, voor mensen met een hoog HVZ-risico, een niet-hormonale optie voor VMS-symptoomverlichting moet worden overwogen. Oraal gemicroniseerd progesteron lijkt weinig of geen nadelige effecten te hebben op lipiden⁽⁷⁵⁾. Verschillende observationele studies (ESTHER, E3N, Million Women Study) hebben het risico op trombose geëvalueerd en vonden dat het risico hoger was met MPA dan met andere progestagenen⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾. Gemicroniseerd progesteron en pregnanerivaten worden als neutraal beschouwd met betrekking tot trombose⁽⁸⁶⁾.

Risico's en voordelen van menopauze hormoontherapie

Wat is het huidige denken over HVZ risico bij het starten van hormoontherapie? Als je < 60 jaar bent of binnen 10 jaar na het begin van de menopauze, is de baten-risicoverhouding gunstig voor de behandeling van symptomen en vermindering van botverlies en de kans op fracturen. Als je leeftijd > 60 jaar is of je bent meer dan 10 jaar na het begin van de menopauze, zijn er grotere absolute risico's op een hartaanval, beroerte, trombose en dementie gemeld⁽⁸⁵⁾. Wat is het huidige denken over HVZ voordeel met hormoontherapie? Deze vraag blijft controverserig genereren.

De timinghypothese herzien

Als reactie op negatieve uitkomsten van zowel primaire als secundaire HVZ-preventiestudies waarbij proefpersonen gemiddeld minstens tien jaar ouder waren dan de gebruikelijke leeftijd van de menopauze, is de timinghypothese, aanvankelijk voorgesteld door Thomas Clarkson in reactie op bevindingen in zijn primatenstudies, opnieuw bekeken (89). Zijn gegevens suggereerden oorspronkelijk dat oestrogentherapie HVZ zou kunnen voorkomen als het rondom de menopauze zou worden gestart bij jonge vrouwen met een gezonde vasculatuur bij baseline. In de WHI waren sommige bevindingen consistent met de timinghypothese. Vrouwen in de leeftijd van 50-59 jaar die alleen oestrogeen kregen gedurende 7,2 jaar vertoonden een significante vermindering van MI, CAC aan het einde van de studie en verminderde revascularisatiepercentages (78). De Deense osteoporose preventiestudie (DOPS) is ontworpen om de effecten van hormoontherapie op de gezondheid van de botten bij perimenopauzale en recent postmenopauzale vrouwen te evalueren. Een open-label studie met een aantal methodologische kritieken, DOPS meldde dat de vooraf gespecificeerde CV-veiligheidsuitkomst - een samenstelling van overlijden of ziekenhuisopname voor MI of hartfalen - was verminderd aan het einde van 10 jaar therapie bij vrouwen die waren

toegewezen aan hormoontherapie (90). In verdere pogingen om de timinghypothese te bevestigen, werden twee gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken gestart met behulp van de surrogaat HVZ-eindpunten van CAC en carotis intimale dikte. De Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) evalueerde twee oestrogeenpreparaten, een lagere dosis geconjugeerde (paarden)oestrogenen dan gebruikt in de WHI en transdermaal oestradiol in een dosis vergelijkbaar met CEE 0,625 mg, beide cyclisch gecombineerd met oraal gemicroniseerd progesteron. Aan het einde van de studie verschilde de progressie van atherosclerose niet in de hormoontherapiegroepen versus placebo (91). De vroege versus late postmenopauzale behandeling met estradiol (ELITE) studie evalueerde oraal oestradiol met vaginaal progesteron bij vrouwen < 6 jaar en > 10 jaar sinds de menopauze. Na 5 jaar follow-up was de dikte van carotis intima-media niet in dezelfde mate gevorderd bij de vrouwen die < 6 jaar sinds de menopauze met oestrogeen begonnen; CAC was vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen (92).

De inconsistenties in de onderzoeksresultaten kunnen verschillen weerspiegelen in leeftijden van proefpersonen, baseline gezondheid, oestrogeendosis, voorbereiding, wijze van toediening of gelijktijdige blootstelling aan progestageen, en hebben sommigen ervan weerhouden oestrogeen aan te bevelen voor HVZ -preventie (3,57,85) terwijl anderen (13,82) menen dat vroeg gebruik van oestrogeentherapie vasculair voordeel zou kunnen bieden. Overeenkomsten in de onderzoeken die bewijs leverden ter ondersteuning van de timinghypothese omvatten het toedienen van orale oestrogeenpreparaten in doses gelijk aan of groter dan CEE 0,625 mg met weinig tot geen blootstelling aan progestageen, gedurende een duur ≥ 5 jaar, aan jongere vrouwen (< leeftijd 60 jaar), rondom de menopauze (≤ 6 jaar)⁽⁷⁴⁾. Op basis van deze bevindingen verwijzen sommige groepen – waaronder het IMS – naar de mogelijkheid van primaire preventie, ook al is HST niet goedgekeurd voor deze indicatie(82).

Duur van de therapie

Er rijzen vragen over het continueren van hormoontherapie naarmate vrouwen ouder worden of het opnieuw starten van hormoontherapie als VMS klachten terugkeren na het staken van de behandeling (93). Helaas is er een gebrek aan evidence-based onderzoek met betrekking tot de veiligheid van het stoppen en opnieuw starten, of het voortzetten van de therapie gedurende langere perioden voor vrouwen die hormoontherapie startten op het moment van de menopauze voor VMS-symptoomverlichting zodat het niet mogelijk is om stevige aanbevelingen te doen. Klinische consensusverklaringen maken het mogelijk om HST voort te zetten bij gezonde vrouwen ≥ 65 jaar zonder contra-indicaties na een jaarlijkse bespreking van verwachte risico's en voordelen en

herevaluatie van de individuele gezondheidstoestand (57,82-85). Gezond verstand maatregelen omvatten het verlagen van de dosis en het overwegen van transdermale versus orale oestrogeenpreparaten(93). Totdat er nieuwe gezondheidsoverwegingen zijn die het veiligheidsprofiel veranderen, kan tot die tijd het overschakelen naar een niet-hormonale therapie voor symptoomverlichting de meest veilige aanpak zijn(93).

Overwegingen voor vroege menopauze of voortijdige ovariële insufficiëntie

Hoewel 18 jaar follow-up van de WHI geen toename van de mortaliteit voor elke leeftijdsgroep aan het licht bracht (75), werd sterftevoordeel gesuggereerd voor vrouwen met een vroege menopauze als gevolg van bilaterale salpingo-oöfrectomie (BSO). Met CEE-alleen (na hysterectomie) en BSO op de leeftijd van 50-59 jaar was de mortaliteit met 32% verminderd; en voor degenen met BSO < 45-jarige leeftijd was de mortaliteit verminderd met 40% (80). Voor vrouwen met vroegtijdige ovariële insufficiëntie (POI) of vroege menopauze zijn er universele aanbevelingen - bij afwezigheid van contra-indicaties of verhoogde HVZ- of borstkankerrisico's – om te starten met hormoontherapie onmiddellijk na de diagnose en doorgaan tot de verwachte leeftijd van natuurlijke menopauze waarna de wenselijkheid van doorgaan opnieuw kan worden beoordeeld (57,83,85,94-99).

De meeste studies hebben een associatie van POI met het risico op hart- en vaatziekten in het midden van het leven gedetecteerd(22,68,100,101). In de Canadese longitudinale studie over veroudering hadden vrouwen met POI een hogere 10-jarige Framingham-risicoscore dan die met een natuurlijke menopauze op de verwachte leeftijd, vergelijkbaar met die met chirurgische menopauze(102). De meeste studies, maar niet alle, ondersteunen de bevinding van een verhoogd HVZ-risico bij vrouwen met POI(103). Een Mendeliaanse randomisatiestudie die verhoogde risico's op HVZ (atriumfibrilleren, coronaire hartziekte, hartfalen en beroerte) vond met eerdere leeftijd bij de eerste geboorte, aantal levendgeborenen en eerdere leeftijd bij menarche, vond geen verband met leeftijd bij de menopauze(104). Deze rapporten zijn provocerend en ondersteunen de noodzaak van meer onderzoek om HVZ-risico's vast te stellen en praktijk aanbevelingen te bevestigen.

Primaire preventie van hart- en vaatziekten

In de afgelopen 5 jaar accentueren bijgewerkte aanbevelingen voor primaire preventie van HVZ bij vrouwen de screening op geslachtsspecifieke risicofactoren(11.105.106): Het aannemen van een levensloopsperspectief, met aandacht voor de reproductieve mijlpalen van vrouwen zoals

uiteengezet in dit IMS-witboek, zal nu gunstig zijn voor klinici. In de toekomst zullen seksespecifieke risico's hopelijk worden opgenomen in gestandaardiseerde HVZ-risicocalculators. Nauwgezette monitoring en vroege modificatie van erkende cardiometabole factoren zijn belangrijke strategieën die op zijn minst gedeeltelijk het verhoogde cardiovasculaire risico van deze reproductieve factoren zullen verminderen.

Vanuit het oogpunt van leefstijl (lichaamsbeweging, dieet, gewichtsbeheersing en stoppen met roken) zijn aanbevelingen voor preventie universeel. Naast deze maatregelen beveelt het WHF, dat als missie heeft om alle landen / etniciteiten aan te pakken, ook aan om alcohol en stress te vermijden. Vanuit het oogpunt van evaluatie en beheer van bloeddruk, bloedglucose en bloedcholesterol zijn de WHF-aanbevelingen hetzelfde als die in de VS en andere ontwikkelde landen.

Een geaccepteerde strategie bestaat uit het aanmoedigen van vijf gezondheidsgedragingen (beter eten, fysiek actiever zijn, stoppen met roken, gezond slapen en gewicht beheersen) samen met aanbevelingen om drie risicofactoren onder controle te houden: bloedlipiden, bloedglucose en bloeddruk⁽¹⁰⁷⁾. Het concept van 'Ideale cardiovasculaire gezondheid' omvat het bereiken van al deze doelen (107). In de VS is de prevalentie van ideale CV-gezondheid echter <1%. Het aantal personen met ≥ 5 metrics op ideale niveaus neemt af met de leeftijd: voor adolescenten, in de puberteit, 45%; op 20-39 jaar, de piek van de vruchtbare jaren, slechts 32%, op 40-59 jaar, de overgang en de menopauze, slechts 11%, en tegen ≥ 60 jaar, wanneer manifestaties van HVZ aanwezig zijn, bereikt slechts 4% dit doel (107). De voordelen van het streven naar een ideale CV-gezondheid zijn goed ingeburgerd. Naast het aanzienlijk verlagen van het risico op HVZ-gebeurtenissen en mortaliteit, ondersteunt bewijs een vermindering van de risico's op kanker, dementie, nierziekte in het eindstadium en chronische obstructieve longziekte. Men zou kunnen anticiperen op een betere cognitieve functie en kwaliteit van leven, een langere gezondheidsspanne en lagere kosten voor de gezondheidszorg(107).

Vanuit een mondiaal perspectief blijven er dwingende uitdagingen om HVZ-preventie voor iedereen te bereiken. Psychologische, raciale, etnische, sociaaleconomische, geografische en milieuomstandigheden die leiden tot verschillen in toegang tot medische zorg, Gezondheidsbevorderende middelen en cardiovasculair welzijn moeten worden aangepakt (3). De Lancet-commissie heeft een overzicht gegeven van specifieke omstandigheden waarmee in bepaalde mondiale geografische gebieden rekening moet worden gehouden bij het vaststellen en

uitvoeren van preventiestrategieën(3) Het bewustzijn van medici met betrekking tot raciale en etnische verschillen in cardiovasculaire risicofactoren en preventieve therapieën in hun thuisland is een essentiële stap voor effectieve zorg(108).

De laatste bottom-line aanbevelingen van de Lancet Commission omvatten:

- (1) De kenniskloof dichten met naar behoren aangedreven klinische studies en systemen voor gezondheidstoezicht;
- (2) Het bewustzijn van hart- en vaatziekten bij vrouwen vergroten door middel van onderwijs;
- (3) Richt je op goed ingeburgerde, geslachtsspecifieke en onderkende risicofactoren door middel van screening, detectie en vroegtijdige interventie; en
- (4) De gezondheidszorgstelsels versterken en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg erbij betrekken.

KERNPUNTEN

- Een groeiend aantal reproductieve mijlpalen wordt geassocieerd met verhoogde risico's op hart- en vaatziekten bij vrouwen.
- De ontwikkeling van een checklist van reproductieve mijlpalen die verband houden met een verhoogd HVZ-risico zou beoefenaars helpen om de relevante voorgeschiedenis van hun patiënten uit te vragen, het toezicht op traditionele HVZ-risico's te verhogen en passende preventieve maatregelen aan te bevelen.
- Het aannemen van geslachtsspecifieke mijlpalen als HVZ-risico's die zijn opgenomen in formele risicocalculators zou het algemene bewustzijn vergroten en hun belang valideren.
- Het instellen van preventieve maatregelen in een vroeg stadium wanneer de reproductieve mijlpaal in eerste instantie wordt geïdentificeerd, zou naar verwachting de HVZ-resultaten verbeteren.
- Het versterken van preventieve maatregelen bij elk klinisch bezoek zal het bewustzijn van HVZ bij vrouwen vergroten en preventieve inspanningen aanmoedigen

Potentiële belangenconflicten De auteur rapporteert namens Mithra Pharmaceuticals in de Data and Safety Monitoring Board voor ICON Clinical Research.

Alleen de auteur is verantwoordelijk voor de inhoud en het schrijven van het artikel.

Financieringsbron Nihil.

Referenties

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. 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. Accessed 6 Sep 2023.
36. Barsky L, Shufelt C, Lauzon M, et al. Prior Oral Contraceptive Use and Longer-Term Mortality Outcomes in Women with Suspected Ischemic Heart Disease. *J Womens Health (Larchmt).* 2021 Mar;30(3):377-384. doi: 10.1089/jwh.2020.8743.
37. Farland LV, Wang YX, Gaskins AJ, et al. Infertility and Risk of Cardiovascular Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2023 Mar 7;12(5): e027755. doi: 10.1161/JAHA.122.027755.
38. Lau ES, Wang D, Roberts M, et al. Infertility and Risk of Heart Failure in the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Apr 26;79(16):1594-1603. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.020.
39. Zahid S, Hashem A, Minhas AS, et al. Cardiovascular Complications During Delivery Admissions Associated with Assisted Reproductive Technology (from a National Inpatient Sample Analysis 2008 to 2019). *Am J Cardiol.* 2023 Jan 1; 186:126-134. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.08.037.

40. Brown HL, Warner JJ, Gianos E, et al. American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Promoting Risk Identification and Reduction of Cardiovascular Disease in Women Through Collaboration with Obstetricians and Gynecologists: A Presidential Advisory from the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Circulation*. 2018 Jun 12;137(24): e843-e852. doi: 10.1161/CIR.0000000000000582.
41. Hauspurg A, Ying W, Hubel CA, et al. Adverse pregnancy outcomes and future maternal cardiovascular disease. *Clin Cardiol*. 2018 Feb;41(2):239-246. doi: 10.1002/clc.22887.
42. Stuart JJ, Tanz LJ, Rimm EB, et al. Cardiovascular Risk Factors Mediate the Long-Term Maternal Risk Associated with Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 17;79(19):1901-1913. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.335.
43. Rayes B, Ardissino M, Slob EAW, et al. Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy with Future Cardiovascular Disease. *JAMA Netw Open*. 2023 Feb 1;6(2): e230034. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0034.
44. Khan SS, Brewer LC, Canobbio MM, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Optimizing Prepregnancy Cardiovascular Health to Improve Outcomes in Pregnant and Postpartum Individuals and Offspring: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Feb 14;147(7): e76-e91. doi: 10.1161/CIR.0000000000001124.
45. Yang L, Huang C, Zhao M, et al. Maternal hypertensive disorders during pregnancy and the risk of offspring diabetes mellitus in childhood, adolescence, and early adulthood: a nationwide population-based cohort study. *BMC Med*. 2023 Feb 16;21(1):59. doi: 10.1186/s12916-023-02762-5.
46. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Cardiovascular Considerations in Caring for Pregnant Patients: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Jun 9;141(23): e884-e903. doi: 10.1161/CIR.0000000000000772. Erratum in: *Circulation*. 2020 Jun 9;141(23): e904. Erratum in: *Circulation*. 2021 Mar 23;143(12): e792-e793.

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

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.

Tabel 1. Reproductieve factoren die bijdragen aan het risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen.

Menstruatiecyclus

Menstruatiecycli/onregelmatigheid

Vroege menarche

Polycysteus ovariumsyndroom

Functionele hypothalamus amenorroe

Op basis van hormonale anticonceptie

Onvruchtbaarheid / vruchtbaarheidsbehandeling

Ongunstige zwangerschapsuitkomsten

Pre-eclampsie

Zwangerschapshypertensie

Zwangerschapsdiabetes

Miskraam

Doodgeboorte

Placenta-abruptie

Vroeggeboorte

Laag geboortegewicht

Klein voor zwangerschapsduur (dysmaturiteit)

Eindpariteit (< 1 of ≥ 5)

Borstkanker

Chemotherapie

Radiotherapie

Endocriene therapie

Menopauze

Metabool syndroom

Vasomotorische symptomen

Verkorte reproductieve levensduur

Vroege menopauze en voortijdige ovariële insufficiëntie (POI)

Menopauzale hormoontherapie

Tabel 2. Reproductieve mijlpalen en risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen.

Risicoverhoging	Samengestelde cardiovasculaire uitkomst	Ischemische hartziekte	Beroerte	Hartfalen
3-voudige	–	–	–	Terugkerende pre-eclampsie
2-voudige	Pre-eclampsie, doodgeboorte, vroeggeboorte	Pre-eclampsie, terugkerende pre-eclampsie, vroeggeboorte, zwangerschapsdiabetes	COC's, pre-eclampsie, terugkerende pre-eclampsie	
1,5-1,9-voudige	Zwangerschapshypertensie, placenta-abruptie, POI, zwangerschapsdiabetes	COC's, vroege menopauze, POI, terugkerende miskraam	COC's, terugkerende pre-eclampsie, vroeggeboorte, zwangerschapsdiabetes	
< 1,5-voudige	Vroege menarche, PCOS, vroege menopauze	Miskraam, PCOS, vroeggeboorte, overgangsklachten	PCOS	
Gereduceerd	Langere borstvoeding			

COC's, gecombineerde orale anticonceptiva; POI, voortijdige ovariële insufficiëntie; PCOS, polycysteus ovariumsyndroom

Gegevens afkomstig van Okoth K, et al. *BMJ* 2020 7 okt, tabel 1, samenvatting bevindingen en tekst (22)

This White Paper has been translated by Dorenda van Dijken, Chair Dutch Menopause Society