

אבני דרך בתחום הרבייה לאורך תוחלת החיים והסיכון למחלות לב וכלי דם אצל נשים

ג. א. סטונקל

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

מילות מפתח: סיכון למחלות לב וכלי דם; תוחלת חיים של מערכת הרבייה; תוצאות הריון שליליות; גיל המעבר;
אסטרוגן

איש קשר

סינטיה סטונקל, המחלקה לרפואה, המחלקה לאנדוקרינולוגיה ומטבוליזם, בית הספר לרפואה של אוניברסיטת
קליפורניה בסן דייגו, לה הויה, קליפורניה, ארה"ב; castuenkel@health.ucsd.edu

תרגום

ד"ר מורן רבאו שוויקה – מזכירת האגודה הישראלית לגיל המעבר

תקציר

מחלות לב וכלי דם (CVD) מהוות את סיבת המוות המובילה בקרב נשים ברחבי העולם המפותח והמתפתח. מעבר לגורמי סיכון קרדיווסקולריים מסורתיים, הוכרו מספר סיכונים הקשורים לתחום הרבייה. מטרת הספר הלבן, שפורסם על ידי האגודה הבינלאומית לגיל המעבר לרגל יום גיל המעבר הבינלאומי 2023, היא להדגיש אבני דרך בתחום הרבייה הנשית במונחים של סיכון קרדיווסקולרי פוטנציאלי ולסקור המלצות למזעור סיכון זה. אבני הדרך העיקריות שנדונו מתייחסות למחזוריות הווסת, תוצאות הריון שליליות, טיפולים בסרטן השד וגיל המעבר.

לכל אחת מהקטגוריות הללו יש מספר תמורות שהוכחו במחקרים תצפיתיים כקשורות לסיכון קרדיווסקולרי מוגבר. בטיפול הקליני הנוכחי, ההכרה באבני דרך אלה בתחום הרבייה עודדה את המטופלים לקבל מידע ומוטיבציה לעסוק במניעה ראשונית של מחלות לב וכלי דם בשלב מוקדם במסלול חייהם ולא בדיעבד בשלב מאוחר יותר בחיים. אפשרויות לטיפול ממוקד במיוחד עם צוותי מומחים נועדו לשפר את ההצלחה עם זיהוי הסיכונים, סינון וזיהוי אפשרי של מחלות קרדיווסקולריות, ומניעה אופטימלית, ראשונית או משנית של מחלות אלה.

לקידום בריאות הלב וכלי הדם של נשים יש השפעות מרחיקות לכת על עצמן, על משפחותיהן ועל צאצאיהן.

הגיע הזמן לשים את בריאות הלב וכלי הדם של נשים בראש סדר העדיפויות.

מבוא

למרות ההתקדמות באבחון ובטיפול, מחלות לב וכלי דם ("מחלות קרדיו-וסקולריות") נותרו גורם המוות מספר אחד בקרב נשים ברחבי העולם המפותח והמתפתח. על ארגוני הלב העולמיים, מחלת לב וכלי דם כולל שבץ-, היא המחלה הלא-מידבקת הנפוצה ביותר בעולם, האחראית לכמעט 20.5 מיליון מקרי מוות, מתוכם יותר מ-75% מתרחשים במדינות בעלות הכנסה נמוכה ובינונית (1) מחלות לב וכלי דם אחראיות ל-35% ממקרי המוות בקרב נשים מדי שנה – יותר מפי 13 משיעור סרטן השד ויותר מכל סוגי הסרטן גם יחד (2).

בשנת 2021, ועדת Lancet לנשים ומחלות לב וכלי דם שמה לעצמה כמטרה-להפחית את הנטל העולמי של מחלות לבביות אצל נשים עד 2023. צוות בינלאומי זה הדגיש כי "מחלות לב וכלי דם עדיין לא נחקרות, לא מוכרות, לא מאובחנות מספיק ולא מטופלות". אחת המטרות שלהם הייתה להגביר מודעות עולמית לפערים הקשורים למין ולמגדר בכל הנוגע למחלות לב וכלי דם. בשנה שלאחר מכן, איגוד הלב האמריקאי (AHA) פרסם קריאה לפעולה להגברת המודעות למחלות אלה אצל נשים (4). אחת החששות העיקריות של שתי הקבוצות היתה שהירידה החיובית בתמותה ממחלות לב וכלי דם שנצפתה במהלך ארבעת העשורים האחרונים – כולל מחלות לב כליליות ושבץ מוחי – הייתה איטית (3,4).

הצורך בהגברת המודעות

תפיסת הסיכון, שהוא הגורם העיקרי הקשור להיענות להמלצות למניעת מחלות לב וכלי דם (5,6) ירדה בקרב נשים. בשנת 2019, לעומת עשור קודם לכן, לנשים היה סיכוי נמוך ב-74% לזהות מחלות לב כגורם מוביל למוות (7) וסיכוי כפול (16.5% לעומת 7.9%) לזהות סרטן שד לעומת מחלות לב כגורם מוביל (7).

ניתן לחלק את גורמי הסיכון למחלות לב וכלי דם אצל נשים לשלוש קטגוריות: גורמי סיכון מבוססים, גורמי סיכון לא מוכרים וגורמי סיכון ספציפיים למין (3).

גורמי הסיכון המבוססים מוכרים בעיקר כמטרות לטיפול רפואיים ושינויים באורח החיים. הם כוללים מצבים רפואיים - כמו יתר לחץ דם, דיסליפידמיה, וסוכרת - לצד בעיות הקשורות לאורח החיים - כמו השמנת יתר, תזונה לא בריאה, אורח חיים יושבני, עישון או שימוש בטבק.

יתר לחץ דם הוא "גורם הסיכון העולמי המוביל למחלות לב וכלי דם והוא הנטל הבריאותי המשמעותי והמוזנח ביותר בקרב נשים". לנשים יש סיכון גבוה יותר לאוטם חריף של שריר הלב (AMI) הקשור ליתר לחץ דם, דיסליפידמיה וסוכרת מאשר לגברים (3).

השמנת יתר היא גורם הסיכון החשוב ביותר הניתן לשינוי, ליתר לחץ דם ותורמת תרומה משמעותית לתמותה בקרב נשים. גורמים משמעותיים שאינם מוערכים דיים - כוללים גורמי סיכון פסיכו-סוציאליים (דיכאון וחרדה); התעללות ואלימות בין בני זוג אינטימיים (גרימת מתח כרוני); מעמד חברתי-כלכלי ותרבותי, גזע ועוני; אוריינות בריאותית ירודה; וגורמי סיכון סביבתיים (זיהום אוויר).

גורמי סיכון ספציפיים למין נמצאים תחת אור הזרקורים בשנים האחרונות. הם כוללים **גיל מעבר מוקדם**, סוכרת הריונית, הפרעות יתר לחץ דם בהריון, לידה מוקדמת, תסמונת השחלות הפוליציסטיות והפרעות דלקתיות ואוטואימוניות מערכתיות(3)

ההסתמנות של תסמונת כלילית חריפה יכולה להיות שונה בין גברים לנשים, אם כי רובם באים לידי ביטוי קליני בכאב חזה טיפוסי או אי נוחות בחזה(8). הופעת תסמינים אצל נשים עשויה לכלול כאבים לא טיפוסיים בחזה, קוצר נשימה, חולשה, עייפות וקלוקל קיבה(8). בסקר שנערך לאחרונה, פחות נשים זיהו את הסימפטומים הקלאסיים הללו – כאבים בחזה, חוסר תחושה, כאבי לסת או לחץ בחזה – כסימנים נפוצים של איסכמיה של שריר הלב והתקף לב(7). אי זיהוי סימפטומים ודחיית פנייה וקבלת טיפול תורמים להמשך הפערים(4).

פערי הטיפול (לעומת הגברים) שהיו קיימים בשנות ה-90, נמשכים גם היום. בקרב חולים עם תסמונת כלילית חריפה (ACS), נשים מתחת לגיל 65 היו בסיכוי נמוך יותר להגיע לזמן "מדלת לבלון" בתוך היעד של 90 דקות(4). נשים עם היסטוריה קלינית זהה לזו של גברים הופנו פחות לצנתור לב(4). בקרב חולים עם MI עם עורקים כליליים חסימתיים, התמותה הייתה גבוהה יותר בקרב נשים, במיוחד בגילאים צעירים יותר(4) לבסוף, התמותה בבית החולים הייתה גבוהה יותר בקרב נשים לאחר הליכי רה-וסקולריזציה(4).

בקרב חולים עם שבץ איסכמי, לנשים היה סיכוי נמוך יותר להיות מועברות לבית החולים על ידי שירותי חירום, סיכוי נמוך יותר לעבור הדמיה בטווח היעד של 25 דקות, וסיכוי סביר פחות לקבל מפעיל פלסמינוגן בטווח של שעתיים(4).

למרות העדויות הנ"ל, כמעט 20% מהמתמחים ברפואה לתואר שני דיווחו על הכשרה מינימלית במושגים רפואיים מבוססי מין. החינוך הקליני חייב להדגיש גורמי סיכון ספציפיים או המתרחשים בעיקר אצל נשים. שיתוף פעולה בין-תחומי בין מומחים רפואיים הוא הכרחי. יש צורך במחקר, מעורבות קהילתית ולפעולה למדיניות ציבורית ולהתערבויות חקיקה. קמפינים להגברת המודעות חייבים להדגיש את היתרונות הרחבים של מניעה ואופטימיזציה של בריאות הלב וכלי הדם לכל החיים(4). מדובר במשימות שאפתניות ומאתגרות, שמוכרות וידועות בעולם(3).

גורמי סיכון ספציפיים למין אצל נשים

כאשר בוחנים את תוחלת החיים של נשים, הופעת התקף לב ושבץ מתרחשים באופן היסטורי בגילאים של 70 ויותר. עם זאת, העשורים שקדמו לכך יכולים להיחשב כ"חלון" הזדמנויות לזיהוי והתערבות ייחודיים של גורמי סיכון(9). במהלך 5 השנים האחרונות, העניין בהבדלים בין המינים ב-CVD גבר, עם זיהוי של מספר מתפתח של גורמים ספציפיים למין כדי לסייע בהכרה והערכה של הסיכון למחלות לב וכלי דם של נשים (10-17). נמצאו גם קשרים גנטיים בין הפרעות קרדיומטבוליות לבין סיכונים ספציפיים למין (18). שילוב גורמי סיכון ספציפיים לנשים בהערכת סיכונים כמותית לאורך תוחלת החיים הוא הכרחי(4).

במקביל לגורמי הסיכון המסורתיים, WHF מכיר בלחץ דם גבוה או סוכרת במהלך ההריון וגיל המעבר כגורמי סיכון למחלות לב וכלי דם(2). היסטוריה של רעלת הריון וגיל המעבר המוקדם (גיל > 40) הוכרו רשמית על ידי AHA והקולג' האמריקאי לקרדיולוגיה (ACC) כגורמים מגבירי סיכון (19), אך סיכונים ספציפיים למין טרם שולבו במחשבוני הערכת סיכונים רשמיים. מטרת הספר הלבן, שפורסם על ידי האגודה הבינלאומית לגיל המעבר (IMS) לקראת יום גיל המעבר העולמי 2023, היא להדגיש אבני דרך בתחום הרבייה הנשית במונחים של סיכון קרדיווסקולרי פוטנציאלי ולסקור המלצות למזעור הסיכון למחלות לב וכלי דם אצל נשים. כל זאת תוך הכרה בכך שבאופן מסורתי הספר הלבן של IMS מדגיש נושאים ספציפיים לתקופת הפרימנופאזה (תקופת "המעבר למעבר") ולתקופה הפוסט מנופאוזלית. המוקד של הספר הלבן הזה נבחר בגלל ראיות משכנעות ומתפתחות לכך שבריאות הלב וכלי הדם של נשים באמצע החיים ומעבר להם מושפעת מאירועי פוריות לאורך תוחלת חייהן. נדון במספר אבני דרך בתחום הרבייה, כולל אלה הקשורות למחזור החודשי, תוצאות הריון שליליות, טיפולים בסרטן השד וגיל המעבר.

מחזוריות הווסת

בשנת 2006 פרסם הקולג' האמריקאי למיילדות וגינקולוגיה (ACOG) חוות דעת של הוועדה שכותרתה "וסת אצל נערות ומתבגרים: שימוש במחזור החודשי כסימן חיוני" (20). המהות הייתה שברגע שבנות מתחילות לקבל וסת, על הרופאים לשאול את המטופלות, בכל ביקור מתי היה היום הראשון של הווסת האחרונה, ומהו דפוס הדימום. על ידי הכללת הערכה של המחזור החודשי כ"סימן

חיוני", מתחזקת חשיבותו בבריאות הכללית של האשה. זיהוי דפוסי וסת חריגים בגיל ההתבגרות עשוי לשפר את הזיהוי המוקדם של בעיות בריאותיות פוטנציאליות של מבוגרים. מאפייני המחזור החודשי הקשורים לסיכון קרדיווסקולרי כוללים וסת מוקדמת, מאוחרת או לא סדירה, תסמונת השחלות הפוליציסטיות ואמנוריאה היפותלמית תפקודית. סיכונים של אמצעי מניעה מבוססי הורמונים נלקחים בחשבון גם הם (11).

ווסת ראשונה מוקדמת

כמעט כל הדיונים על גורמי סיכון ספציפיים למין למחלות לב וכלי דם כוללים וסת מוקדמת המוגדרת בחלקם כגיל נמוך מ-12 ובאחרים כגיל קטן או שווה ל-10 (15, 17). במחקר בריאות האחיות, הסיכון המחושב המתוקנן, למחלות לבביות במקרה של מחזור חודשי מוקדם, גיל >10 , היה 1.22 (1.09-1.36) (19). בסקירה של 33 מחקרים, יחס הסיכון (HR) למחלות לב וכלי דם היה 1.15 (95% רווח בר-סמך 1.02-1.28, CI), וסת מוקדמת קשורה להתפתחות התסמונת המטבולית ולעלייה במדד מסת הגוף (BMI) ובשומן הויסראלי (15).

אי סדירות במחזור החודשי

אי סדירות במחזור החודשי לאורך חיי הרבייה הוכחה במחקר בריאות האחיות כקשורה לתמותה מוקדמת (גיל >70) במשך יותר מ-24 שנות מעקב, 79,505 נשים לפני גיל המעבר ללא CVD, סרטן או סוכרת דיווחו על אורך וסדירות של המחזור החודשי. התוצאות כללו תמותה מוקדמת מכל סיבה וסיבה ספציפית (גיל 70 או צעיר מכך). אלה שהמחזור שלהם היה תמיד לא סדיר או נעדר היו בסיכון מוגבר למוות בטרם עת (גיל >70) עקב CVD וסרטן. כאשר דווח על אי סדירות או היעדרות של הווסת בגילאי 14-17, במודלים רב-משתניים הסיכון למוות בטרם עת עלה (סיכון יחסי (RR) 1.22; $p = 0.006$); עבור אי סדירות וסתית בגילאי 18-22, הסיכון היה מוגבר עוד יותר (RR 1.39; $p = 0.004$); ועבור אי סדירות וסתית בגילאי 29-46, נמצא הסיכון הגבוה ביותר למוות בטרם עת. (RR 1.50; $p = 0.001$) (23). סיכון מוגבר משמעותית לתמותה מוקדמת נמצא גם לאחר

התאמה ל-BMI, פעילות גופנית, גורמי אורח חיים, ולאחר סינון נשים עם הירסוטיזם וסימנים ברורים של תסמונת השחלות הפוליציסטיות (PCOS)²³.

תסמונת השחלות הפוליציסטיות

הפוטנציאל לסיכון קרדיווסקולרי אצל נשים עם תסמונת השחלות הפוליציסטיות משקף את ההתפתחות התכופה של התסמונת המטבולית ומרכיביה (היפראנדרוגניזם, השמנת יתר, עמידות לאינסולין, דיסליפידמיה ויתר לחץ דם) עם עדות למחלות לב וכלי דם תת-קליניות וקליניות (24). במטא-אנליזה של מחקרי עוקבה, יחס הסיכויים למחלת לב איסכמית היה 2.77 (95% רווח בר-סמך 2.12-3.61 (CI) (23). עם זאת, סדנה של המכון הלאומי ללב, ריאות ודם (NHLBI) בשנת 2021 מצאה כי ראיות לקשרים עצמאיים בין PCOS ו-CVD אינן חד משמעיות (26). לעומת זאת, ההנחה הבינלאומית לניהול תסמונת השחלות הפוליציסטיות לשנת 2023 ממליצה לכלול את תסמונת השחלות הפוליציסטיות כגורם סיכון למחלות לב וכלי דם בכלי הערכת סיכונים, להתייחס לנשים עם תסמונת השחלות הפוליציסטיות כנשים עם סיכון מוגבר למחלות לב וכלי דם ואף לתמותה ממחלות אלה. לאור כך יש לתעדף אסטרטגיות מניעה (27).

אמנוריאה היפותלמית תפקודית

לא ברור עדיין, האם אמנוריאה היפותלמית תפקודית (FHA), ספקטרום של הפרעות קליניות – חסך קלורי קיצוני (אנורקסיה נרבוזה), הוצאת אנרגיה מופרזת (השילוש האתלטי), או אמנוריאה הנגרמת על ידי לחץ – קשורה לסיכון מוגבר למחלות לב וכלי דם (28,29).

מודלים של פרימטים עם אמנוריאה הנגרמת על ידי לחץ הדגימו תנועת כלי דם כלילית חריגה וטרשת עורקים מוקדמת (30).. הערכת תסמונת איסכמיה לנשים (WISE) דיווחה על תפקוד לקוי של האנדותרל אצל נשים עם אמנוריאה היפותלמית תפקודית. ולמרות זאת יש צורך במחקר נוסף כדי לאשר את הסיכון לטווח ארוך למחלות לב וכלי דם.

אמצעי מניעה מבוססי הורמונים

הקשר המוקדם שנמצא בין גלולות למניעת הריון (OCs) לסיכון מוגבר למחלות לב וכלי דם לטווח קצר (פקקת, שבץ ומחלת לב איסכמית) התבסס על מינונים גבוהים יותר של אתיניל-אסטרדיול

מאלה הרשומים כיום (> 35 מיקרוגרם ולעתים קרובות, > 20 מיקרוגרם)¹⁵. בניתוח שנערך לאחרונה על ידי UK Biobank, סיכון מוגבר לשבץ (HR 2.49; 95% CI 1.44-4.30) נצפה בעיקר במהלך השנה הראשונה של השימוש (32). ההמלצות להימנע מOCs כוללות נשים מעשנות על מגיל 35, או שיש להן יתר לחץ דם בלתי נשלט או תרומבופיליה (15).. נשים עם מיגרנה שנוטלות גלולות משולבות נמצאות בסיכון מוגבר לשבץ, לנשים עם דיסליפידמיה יש סיכון מוגבר ל-MI ולשבץ (22). נשים עם היסטוריה של לחץ דם גבוה בהריון שהשתמשו בהמשך בגלולות משולבות (COC) היו בסיכון גבוה יותר לאוטם שריר הלב וטרומבואמבולוזם ורידי (VTE) מאשר משתמשות COC שלא היתה להן היסטוריה של יל"ד בהריון (33).

לנשים עם מחלות לבביות או סיכון בסיסי גבוה למחלות לב וכלי דם, מומלץ לבחור אמצעים הפיכים ארוכי טווח למניעת הריון או אמצעים המכילים פרוגרסטרון בלבד (14).

לפרוגסטינים עשויות להיות השפעות בלתי תלויות על בריאות כלי הדם (33).

הסיכון לפקקת נראה נמוך יותר עם תכשירים המכילים נורגסטרל או לבונורגסטרל בהשוואה לאלה המכילים desogestrel או gestodene; הסיכון עשוי להיות גבוה יותר עם דרוספירנון³⁵.

השאלה האם COCs גורמים לסיכונים קרדיו וסקולרים ארוכי טווח או שמא הם בעלי יתרונות אפשריים ראויים למחקר נוסף (36).

פוריות

במחקר עוקבה פרוספקטיבי של מחקר בריאות האחיות 27.6% (n = 103,729) II מהמשתתפים דיווחו על אי פריון 37. אלה עם היסטוריה של אי פריון היו בסיכון גבוה יותר מחלות לבביות – (HR 1.13; 95% CI 1.01-1.26), במיוחד אלה עם אי פריון בגיל מוקדם (≥ 25 שנים) (HR 1.26; 95% CI 1.09-1.46).

הגורמים לאי פריון היו בעיקר הפרעות ביוץ (HR 1.28; 95% CI 1.05-1.55) או אנדומטריוזיס (HR 1.42; 95% CI 1.09-1.85). לא צוין אם נשים אלה היו עם PCOS, נטלו תרופות להשראת ביוץ, או היו בעלות רזרבה שחלתית נמוכה. במעקב פרוספקטיבי של יוזמת בריאות האישה (WHI), נמצא כי היסטוריה של אי פריון בתחילת המחקר הייתה קשורה לסיכון מוגבר לאי ספיקת לב, במיוחד, עם מקטע פליטה שמור³⁸ (HR 1.27; p = 0.002). סיכון זה נמצא ללא תלות בגורמי סיכון קרדיווסקולריים מסורתיים. יש לציין כי סיבוכים קרדיווסקולריים סביב הלידה (רעלת הריון, אי

ספיקת לב, הפרעות קצב, שבץ, בצקת ריאות וטרומבואמבוליזם ורידי) דווחו כאשר ההתעברות הושגה באמצעות טכנולוגיית רבייה בסיוע 39.

תוצאי הריון שלילים

בשנת 2018, ACOG והנהגת AHA קידמו שיתוף פעולה בזיהוי סיכונים והפחתת מחלות קרדיוסקולריות בקרב נשים 40. תוצאי הריון שליליים (APOs) – כמו: רעלת הריון, סוכרת הריונית, עוברים קטנים לגיל ההריון, משקל לידה נמוך, פיגור גדילה ולידה מוקדמת – היו שכיחים יותר בקרב נשים שנמצאו עם גורמי סיכון כמו – יתר לחץ דם, אי סבילות לגלוקוז, היפרליפידמיה והשמנת יתר, עוד טרם ההריון.

למעשה כל תוצאות ההריון השליליות- מבשרות סיכון מוגבר עתידי למחלות קרדיוסקולריות. סקירת גג בחנה את הקשר בין גורמי רבייה אצל נשים צעירות לבין היארעות של מחלות קרדיוסקולריות לאחר מכן 22. הסקירה כללה 24 מטא-אנליזות ושמונה סקירות שיטתיות עם מעקב חציוני של 8-10 שנים, והעריכה את הקשר של גורמים הקשורים לפוריות ותוצאי הריון שליליים עם אירועים קרדיוסקולריים עתידיים (תוצאות CVD מורכבות, מחלת לב איסכמית, מחלת עורקים היקפית, שבץ ואי ספיקת לב).

נמצא כי נשים עם רעלת הריון חוזרת חוו את הסיכון הגבוה ביותר – עלייה של פי 3 באי ספיקת לב. רעלת הריון נקשרה לסיכון גבוה פי 2 לתוצאות קרדיוסקולריות מורכבות, כולל מחלת לב איסכמית ושבץ. יתר לחץ דם הריוני, היפרדות שליה והפלה חוזרת היו קשורים בסיכון מוגבר פי 1.5-1.9. וסת מוקדמת, לידה מוקדמת ותסמונת השחלות הפוליציסטיות הגדילו את הסיכון > פי 1.5. בניתוח אחר, הפרעת יתר לחץ דם של הריון ראשון הייתה קשורה בסיכון מוגבר משמעותי למחלות קרדיוסקולריות (CHD או שבץ) ⁴² (HR 1.6). כאשר הפרידו בין רעלת הריון לבין יתר לחץ דם הריוני, מצאו כי רעלת הריון הייתה קשורה בסיכון מוגבר פי 2.2 ל-CHD, ואילו יתר לחץ דם הריוני היה קשור בסיכון מוגבר פי 1.6 לשבץ מוחי⁴².

המנגנונים הפיזיולוגיים האפשריים המקשרים בין הפרעות יתר לחץ דם בהריון לבין CVD כוללים תפקוד לקוי של האנדותרל ודלקת¹⁴. ניתוח אקראי מנדליאני מצא כי כל הפרעת יתר לחץ דם בהריון הייתה קשורה ל-CHD ולשבץ איסכמי⁴³.

כדי להעריך עוד יותר את היקף הסיכונים במהלך ההריון, מחזור החיים הבין-דורי הושם לאחורונה באור הזרקורים, והפנה את תשומת הלב להשפעות הבין-הריוניות של חוויית האם על העובר⁴⁴. סקירה של רישומי הבריאות הלאומיים של דנמרק גילתה כי אלה שנולדו לאימהות עם הפרעות יתר לחץ דם בהריון היו בסיכון מוגבר לסוכרת⁴⁵. היסטוריה של תוצאות הריון שליליות מציבה אתגר מיוחד. מתוך הכרה בצורך בשיתוף פעולה בין קרדיולוגים ורופאים מיילדים לקידום זיהוי הסיכון והפחתת מחלות קרדיוסקולריות, ⁴⁰, הוצע לשים דגש על ייעוץ טרום הריון, מעקב במהלך ההריון, תכנון מודע של הלידה ומעקב ממושך לאחר לידה עי צוות רב תחומי מתאים^{44,46-49}. בארה"ב, שבה שיעורי תמותת האימהות הם מהגבוהים במדינות המפותחות, מספר מרכזים אקדמיים הקימו יחידות משולבות- לב-מיילדות כדי לקדם מטרות אלה⁴⁶, מדד שאושר על-ידי ועדת Lancet³.

סרטן השד

לסרטן השד ומחלות לב וכלי דם גורמי סיכון משותפים כמו: גיל, תזונה, היסטוריה משפחתית, צריכת אלכוהול, תחליפי הורמונים, השמנת יתר/עודף משקל, פעילות גופנית ושימוש בטבק⁵⁰. למרות שסרטן השד אינו אבן דרך במערכת הרבייה, כשלעצמו, הטיפול משבש לעתים קרובות את תפקוד הרבייה ופוגע בייצור הורמון השחלות. תחום הקרדיו-אונקולוגיה התפתח ככל שהתקדמה המודעות הקלינית להשלכות הקרדיוסקולריות מרחיקות הלכת של הסרטן עצמו והטיפולים בסרטן. בקבוצה מרישום הסרטן Surveillance, Epidemiology, and End Results שכללה נשים עם טיפול סופי לסרטן שד מקומי ושהיו בחיים 5 שנים לאחר האבחנה הראשונית שלהן, ההיארעות המצטברת של תמותה שאינה מסרטן השד הייתה גבוהה כמעט פי שבעה מההיארעות המצטברת של תמותה מסרטן השד. מחלות קרדיוסקולריות היו הגורם השכיח ביותר, והשפיע על ⁵¹30%. כאשר בוחנים מנקודת המבט של טיפולים בסרטן – כימותרפיה, הקרנות וטיפול אנדוקריני – כל אחד מהם משפיע באופן שונה על הסיכון למחלות לב וכלי דם. כימותרפיה תורמת לאי ספיקת שחלות איאטרוגנית, בעוד שחומרים כגון אנתרציקלינים וטרסטוזומאב תורמים ישירות למחלות לב וכלי דם, ומעלים את הסיכון לאי ספיקת לב⁵⁰. טיפול קרינתי (RT) בדופן בית החזה מגביר מחלות לב איסכמיות, פגיעה מסתמית וקרומ הלב, וגורם גם לקרדיומיופתיה^{51,52,53}.

במחקר האפידמיולוגיה של סרטן סביבתי וקרינה לנשים (WECARE) בקרב נשים צעירות (> גיל 55) עם סרטן השד, טיפול קרינתי בצד שמאל היה קשור לעלייה משמעותית של פי 2.5 באירועי מחלות לבביות בהשוואה לטיפול קרינתי בצד ימין 54.

במחקר אחר, אי ספיקת לב ופרפור פרוזדורים/רפרוף פרוזדורים היו נפוצים בתוך עשור לאחר הקרנה 55.

במחקר בן 5 שנים מבריטניה שהשווה את שיעורי האיורעים הלבבים לאחר התחלת טיפול אנדוקריני (מעכבי ארומטאז (AIs) לעומת טמוקסיפן), שיעור אוטם שריר הלב או שבץ היה דומה בין הטיפולים, בעוד ששיעור אי ספיקת הלב עלה משמעותית ב-86% ותמותה ממחלות לב ב-50% עם מעכבי ארומטאז לעומת טמוקסיפן 52.

בניתוח נפרד, אירועים טרומבוטיים היו דומיננטים עם טיפולים ב-SERM, בעוד שתחת טיפול במעכבי ארומטאז, תסמונת מטבולית, יתר לחץ דם ודיסליפידמיה היו שכיחים יותר, 56. לסיכום, עבור נשים העוברות טיפול בסרטן השד, בדיקות סקר וזיהוי גורמי סיכון למחלות לב וכלי דם וקידום אורח חיים בריא הם בראש סדר העדיפויות. עבור נשים עם היסטוריה של סרטן השד מטופל, צעדים אלה צריכים להימשך. הפנייה להערכת לב יכולה להתאים לניטור תפקוד הלב בהתאם לטיפולים הספציפיים, התפתחות הסימפטומים וההתייצגות הקלינית, מדד שאושר על ידי ועדת Lancet 3,50,53.

גיל המעבר

בניגוד לאבני הדרך הרבייה המפורטות לעיל אשר נחוות על ידי חלק מהנשים, גיל המעבר הוא אירוע אוניברסלי עבור אנשים שנולדו עם שחלות וחיים מספיק זמן. המעבר לגיל המעבר (פרימנופאוזה) יכול להיחשב כשער למחצית השנייה של החיים, וככזה, מספק הזדמנות לבחון מחדש את אורח החיים, להכיר בבעיות בריאותיות מתמשכות ופוטנציאליות, ולעודד גישה פרואקטיבית לרווחה עתידית, במיוחד רווחה קרדיווסקולרית 57. המורכבות של שינויים קרדיומטבוליים במהלך המעבר לגיל המעבר נידונה לאחרונה 13,16,58. מופו ארבעה היבטים מרכזיים בעלי פוטנציאל השפעה על הסיכון למחלות לב וכלי דם בשלב זה- והם כוללים:

שינויים בבריאות הלב והמטבוליזם, תסמינים של גיל המעבר, תוחלת חיי הרבייה וטיפול הורמונלי בגיל המעבר.

שינויים בכריאות הלב והמטבוליזם

שכיחות מוגברת של התסמונת המטבולית מתרחשת במהלך המעבר לגיל המעבר, מלווה בטרשת עורקים תת-קלינית מוגברת 16,58. מבחינה קלינית, עלייה במשקל (עקב הזדקנות) ופיזור מחדש של שומן כמו השמנה בטנית (עקב גיל המעבר) מתרחש בעוד רקמת השומן הויסראלי עולה גם היא 58. תנגודת מוגברת לאינסולין, הפרעות בפרופיל השומנים (עלייה בליפופרוטאין ובטריגליצרידים בצפיפות נמוכה), ושינויים בהרכב שרירי השלד ובחילוף החומרים עשויים גם הם לתרום לפרופיל הקרדיומטבולי השלילי הקשור למעבר לגיל המעבר 16,58.

תסמינים וזומוטוריים

בין התסמינים הרבים של המעבר לגיל המעבר, הסיכון הקרדיוסקולרי קשור לתסמינים וזומוטוריים (VMS), הפרעות שינה ודיכאון. עדויות אורך פרוספקטיביות מהמחקר של נשים ברחבי האומה (SWAN) חשפו לראשונה דפוסים שונים של תסמינים וזומוטוריים במהלך המעבר לגיל המעבר 59. הופעה מוקדמת של תסמינים אלה, בין אם היא מתמשכת או יורדת לאחור גיל המעבר, הייתה קשורה לעלייה בעובי האינטימה-מדיאלי של עורקי התרדמה 59. הקשר של סיכון קרדיוסקולרי בנוכחות תסמינים וזומוטוריים מוקדמים אצל נשים לפני גיל המעבר אומת 60. אצל נשים עם תסמינים וזומוטוריים מוקדמים נמצא תפקוד אנדותל ירוד, הסתיידות מוגברת של אבי העורקים, הסתיידות מוגברת של העורקים הכליליים, פלאקים בעורקי התרדמה, כל אלה נמצאו בשכיחות גבוהה יותר אצל נשים עם עודף משקל או השמנת יתר, והתפרצות מוקדמת של תסמינים וזומוטוריים (בגילאי 40-53)⁶¹.

הקשר בין תסמינים וזומוטוריים וסיכון למחלות לב וכלי דם דווחו במספר קבוצות, כולל SWAN, WISE, מחקר אישה בריאה, MsHeart61, והקונסורציום הבינלאומי לשיתוף פעולה למסלול חיים לבריאות הרבייה של נשים ואירועי מחלות כרוניות 62. תסמינים וזומוטוריים מוקדמים הם בין המנבאים החזקים ביותר של מחלות לבביות תת-קליניות מבין משתנים רבים שהוערכו – משמעותיים יותר מגורמי הסיכון למחלות לב וכלי דם ומרמות הורמוני סטרואידים במין 61. חוקרי SWAN זיהו גם סיכון גדול כמעט פי 2 לאירועים קליניים של מחלות לבביות אצל נשים המדווחות על תסמינים וזומוטוריים תכופים במשך שני עשורים 63. תסמינים וזומוטוריים עשויים להתגלות כגורם סיכון קרדיוסקולרי חדשני וספציפי לנשים 63. נמצאו גם

קשרים בין תסמינים וזומוטוריים לבין היסטוריה של הפרעות יתר לחץ דם בהריון וסוכרת הריונית^{64,65}. עדיין לא ברור אם טיפול בתסמינים אלה יפחית את הסיכון למחלות לב וכלי דם.

משך, תקופת הפוריות

תוחלת חיי הרבייה משתרעת ממחזור הווסת ועד גיל המעבר עם משך משוער של 40 שנה. עבור נשים שחוות את גיל המעבר > גיל 40, עם תוחלת חצי רבייה קטנה מ-30 שנה, הסיכון למחלות לב וכלי דם עולה¹¹. ניתוח של נתונים מצטברים מ-15 מחקרים תצפיתיים בחמש מדינות, כולל 301,438 נשים, זיהו סיכון מוגבר למחלות לב וכלי דם אצל נשים בגיל מעבר מוקדם מ-40 (66). שיעור האירועים היה 1000/4.1 שנות אדם; (HR 1.55 (95% CI 1.38-1.73), ונשאר עקבי בהערכות ממחקרים אחרים^{22,67,68}. קיצור משך שנות הפוריות נקשר לסיכון מוגבר למחלות לב איסכמיות²¹, לאי-ספיקת לב⁶⁹ ולסוכרת⁷⁰. השאלה אם קשרים אלה משקפים מקורות משותפים (גנטיים, אורח חיים, סיכונים סביבתיים) המובילים להזדקנות מוקדמת או פשוט מיוחסים למחסור באסטרוגן בטרם עת היא נושא למחקר ולדיון⁷³.

טיפול הורמונלי בגיל המעבר

במהלך שנות ה-80 של המאה ה-20, עשרות מחקרים תצפיתיים דיווחו על יתרונות הטיפול באסטרוגן על גורמי סיכון קרדיווסקולריים, סמנים חלופיים של סיכון למחלות לב וכלי דם ותוצאות קליניות של מחלות לב וכלי דם⁷⁴. ניסוי ההתערבות באסטרוגן ופרוגסטין לאחר גיל המעבר (PEPI) דיווח כי ההשפעות של אסטרוגן סוסים מצומד (CEE) ומדרוקספרוגסטרוגן אצטט (MPA) או פרוגסטרוגן מיקרוני (MP) על גורמי סיכון למחלות לב וכלי דם נעו בין ניטרלי למועיל⁷⁵. לאחר מכן, ניסויים אקראיים ומבוקרים של טיפול הורמונלי גייסו נשים בגילאי 50-79 כדי להעריך מניעה משנית (למשל מחקר HERS)⁷⁶, ומניעה ראשונית (למשל WHI)^{77,78} של מחלות קרדיווסקולריות עם תוצאות מאכזבות. ב-WHI, הסיכונים (התקף לב, שבץ, פקקת ורידים וסרטן השד) עלו על היתרונות המניעתיים (שברים והפחתת סרטן המעי הגס)⁷⁸.

כאשר הושוו תוצאות ניסוי CEE בלבד לאלה של ניסוי הטיפול המשולב (CEE בתוספת MPA), נחשפו תוצאות שונות עבור אירועים קרדיוסקולריים וסרטן השד (יותר אירועים עם טיפול משולב; פחות עם CEE בלבד)⁷⁸. ניתוחים נוספים גילו ירידה בתמותה קרדיוסקולרית אצל נשים צעירות יותר שנטלו CEE בלבד^{79,80}.

סקירת גג שנערכה לאחרונה אשר העריכה 60 סקירות שיטתיות, 102 מטא-אנליזות של ניסויים מבוקרים אקראיים ו-38 מטא-אנליזות של מחקרים תצפיתיים, דיווחה על ירידה בתמותה ממחלות לב וכלי דם עם טיפול באסטרוגן בלבד, אך השפעות שליליות של טיפול זה על שבץ והיארעות מחלות קרדיוסקולריות⁸¹.

ניתוחים מרובדים של תוצאות WHI לפי עשור של גיל ושנים מאז גיל המעבר סיפקו הערכה רלוונטית יותר מבחינה קלינית של סיכונים ויתרונות^{77,78}. בהתחשב בכך שנשים צעירות יותר (בגילאי 50-59) נוטות יותר לסבול מתסמינים וזומוטורים מטרידים, הי מרגיע לראות שהסיכונים היו נמוכים יותר מאשר אצל נשים ≤ 60)⁷⁸. רוב קבוצות המומחים ממליצות על הערכה מדורגת כדי להעריך את ההתאמה והבטיחות של נשים השוקלות טיפול הורמונלי להקלה בתסמינים-57,82.

85. הערכה זו כוללת סקירה של התוויות נגד, הערכת סיכון סטנדרטית של מחלות קרדיוסקולריות וסרטן השד, וכן מצב הרחם. עבור נשים המעוניינות לשקול טיפול הורמונלי, היעדר התוויות נגד וסיכונים בסיסיים נמוכים של מחלות קרדיוסקולריות וסרטן השד מאפשרים את הספקטרום המלא של אפשרויות הטיפול הורמונלי. עבור אלה עם סיכון בינוני למחלות קרדיוסקולריות, טיפולים באסרדיול טראנסדרמלי (במתן דרך העור) בשילוב עם מיקרוניזד פרוגרסטרון אם נדרש להגנה הרחם, עדיפים.

לתכשירי אסטרדיול טרנסדרמליים יש פחות השפעה על גורמי קרישה, לחץ דם, טריגליצרידים, CReactive protein וגלובולין קושר הורמוני מין, ובמינונים נמוכים יותר, עדיפים לנשים עם סיכון לאירועים תרומבואמבוליים, יתר לחץ דם, היפרטריגליצרידים, השמנת יתר, תסמונת מטבולית, סוכרת והיסטוריה של מחלות כיס מרה⁵⁷.

עבור נשים הנמצאות בסיכון גבוה למחלות לב וכלי דם, יש לשקול אפשרות לא הורמונלית להקלה בתסמינים וזומוטוריים. פרוגרסטרון מיקרוני אוראלי הינו בעל השפעה מועטה או אף חף מהשפעות שליליות על פרופיל השומנים⁷⁵. מספר מחקרים תצפיתיים (ESTHER, E3N, Million Women)

(Study) העריכו את הסיכון לפקקת ומצאו כי הסיכון היה גבוה יותר תחת טיפול ב MPA מאשר פרוגסטינים אחרים 86-88. פרוגסטרון מיקרוני ונגזרות pregnane נחשבים ניטרליים לגבי פקקת 86.

סיכונים למחלות לב וכלי דם והיתרונות של טיפול הורמונלי בגיל המעבר

מהי הגישה הנוכחית לסיכון למחלות לב וכלי דם בעת התחלת טיפול הורמונלי? אם גיל האשה קטן מ 60 או בתוך 10 שנים מתחילת גיל המעבר, יחס התועלת-סיכון הוא חיובי לטיפול בסימפטומים ולהפחתת אובדן עצם ושברים. אם גיל האשה גדול מ 60 או יותר מ-10 שנים מאז תחילת גיל המעבר, סיכונים מוחלטים גדולים יותר להתקף לב, שבץ, פקקת ודמנציה דווחו⁸⁵. מהי החשיבה הנוכחית על תועלת CVD עם טיפול הורמונלי? שאלה זו ממשיכה לעורר מחלוקת.

השערת העיתוי נבחנה מחדש

בתגובה לתוצאות שליליות של ניסויים, למניעה ראשונית ושניונית של מחלות לבביות, שכללו נבדקות שהיו מבוגרות בעשור לפחות מהגיל הממוצע של גיל המעבר, השערת העיתוי, שהוצעה לראשונה על ידי תומאס קלרקסון בתגובה לממצאים במחקרי הפרימטים שלו, נבדקה מחדש⁸⁹. הנתונים שלו הציעו במקור כי טיפול באסטרוגן יכול למנוע מחלות לבביות אם יותחל קרוב בזמן לגיל המעבר אצל נשים צעירות עם כלי דם בריאים בתחילת המחקר. ב-WHI, חלק מהממצאים תאמו את השערת העיתוי. נשים בגילאי 50-59 שקיבלו אסטרוגן בלבד במשך 7.2 שנים הראו ירידה משמעותית ב-MI, CAC, בסוף המחקר ושיעורי רה-וסקולריזציה מופחתים⁷⁸. המחקר הדני למניעת אוסטאופורוזיס (DOPS) נועד לבחון את ההשפעות של הטיפול ההורמונלי על בריאות העצם אצל נשים לפני גיל המעבר ולאחרונה לאחר גיל המעבר. ניסוי נוסף ללא שם, עם מספר ביקורות מתודולוגיות, DOPS דיווח כי תוצאת הבטיחות הקרדיוסקולרית שצוינה מראש – שילוב של מוות או אשפוז עקב אירוע לבבי או אי ספיקת לב – הופחתה בתום 10 שנות טיפול בנשים שהוקצו לטיפול הורמונלי⁹⁰. במאמצים נוספים לאשש את השערת העיתוי, החלו שני ניסויים אקראיים מבוקרי פלצבו תוך שימוש בנקודות הקצה החלופיות של מחלות קרידווסקולריות, coronary artery calcium ועובי אינטימי של התרדמה. מחקר נוסף (KEEPS) בחן שני תכשירי אסטרוגן, מינון נמוך יותר של אסטרוגנים מצומדים של סוסים מאשר בשימוש ב-WHI ואסטרדיול טרנסדרמלי במינון דומה ל-0.625 CEE מ"ג, שניהם מחזוריים עם פרוגסטרון מיקרוני פומי. בסוף המחקר, התקדמות טרשת עורקים לא הייתה שונה בקבוצות הטיפול ההורמונלי לעומת פלצבו⁹¹.

הניסוי Early vsus Late Postopausal Treatment with Estradiol (ELITE) העריך אסטרדיול פומי עם פרוגסטרוגן נרתיקי אצל נשים מנופאוזליות מתחת ל 6 שנים, ומעל ל 10 שנים מאז גיל המעבר. לאחר 5 שנות מעקב, עובי שכבת האינטימה מדיה בעורק התרדמה לא התקדם באותה מידה אצל הנשים שהתחילו אסטרואגן > 6 שנים מאז גיל המעבר; CAC היה דומה בין קבוצות הטיפול 92. חוסר העקביות בתוצאות הניסוי עשוי לשקף הבדלים בגילי הנבדקות, בריאות בסיסית, מינון אסטרואגן, הכנה, אופן מתן התרופה או חשיפה מקבילה לפרוגסטוגן, והניא חלק מלהמליץ על אסטרואגן למניעת מחלות לבביות (85,57), בעוד שאחרים גורסים כי שימוש מוקדם בטיפול באסטרואגן יכול להוות תועלת וסקולרית (13,82)

קווי דמיון בניסויים שסיפקו ראיות התומכות בהשערת העיתוי כוללים מתן תכשירי אסטרואגן פומיים במינונים שווים או גדולים מ- CEE 0.625 מ"ג עם חשיפה מועטה או ללא חשיפה לפרוגסטוגן, למשך תקופות של 5 שנים ויותר, לנשים צעירות יותר (מתחת לגיל 60), קרוב בזמן לגיל המעבר (\geq 6 שנים)⁷⁴. בהתבסס על ממצאים אלה, קבוצות מסוימות – כולל IMS – מתייחסות לאפשרות של מניעה ראשונית למרות שנכון לעכשיו טיפול הורמונלי אינו מאושר להתוויה זו⁸².

משך הטיפול

עולות שאלות לגבי המשך הטיפול ההורמונלי ככל שנשים מזדקנות או חידוש הטיפול ההורמונלי אם מופיעים שוב תסמינים וזומטוריים (93). למרבה הצער, מיעוט של הנחיות מבוססות ראיות לגבי הבטיחות של הפסקה וחידוש טיפול, או המשך טיפול לתקופות ממושכות עבור נשים שהתחילו טיפול הורמונלי בזמן גיל המעבר להקלה על תסמינים אלה מאתגר את היכולת לתת המלצות מוצקות. הצהרות קונצנזוס קליני מאפשרות המשך מתן טיפול הורמונלי בנשים בריאות בנות 65 ומעלה ללא התוויות נגד, לאחר דיון שנתי על סיכונים ויתרונות צפויים והערכה מחודשת של מצב הבריאות האישי, (82-85,57). אפשרות סבירה כוללת הפחתת המינון ושימוש בתכשירי אסטרואגן עורי לעומת פומי (93). במידה ויש שיקולים בריאותיים חדשים שמשנים את פרופיל הבטיחות, מעבר לטיפול לא הורמונלי להקלה על תסמינים עשוי להיות הגישה הנבונה ביותר (93).

שיקולים בגיל המעבר מוקדם או במקרה של אי ספיקת שחלות מוקדמת

למרות ש-18 שנות מעקב לאחר ה-WHI לא הראו עלייה בתמותה באף קבוצת גיל (75), נמצאה ירידה בתמותה לנשים עם חידלון וסת מוקדם עקב כריתת שחלות דו-צדדית (BSO). תחת טיפול ב CEE בלבד (לאחר כריתת רחם) ו-BSO בגיל 50-59, התמותה הופחתה ב-32%; ובקרב אלה שעברו BSO לפני גיל 45, התמותה הופחתה ב-80%40. עבור נשים עם אי ספיקת שחלות מוקדמת (POI) או גיל המעבר מוקדם, ההמלצות אוניברסליות כוללות - בהיעדר התוויות נגד או סיכון קרדיוסקולרי מוגבר או סרטן השד - התחלת טיפול הורמונלי מיד לאחר האבחנה והמשך עד לגיל הצפוי של גיל המעבר הטבעי, כאשר אז יש להעריך מחדש את הכדאיות של המשך (99-57,83,85,94).

רוב המחקרים מצאו קשר בין POI לסיכון למחלות לב וכלי דם באמצע החיים (101, 100, 22,68). במחקר האורך הקנדי על אייג'ינג, לנשים עם POI היה דירוג סיכון גבוה יותר של פרמינגהם ל-10 שנים מאשר לנשים עם חידלון וסת טבעי בגיל הצפוי, בהשוואה לנשים עם חידלון וסת כירורגי (102). רובם, אך לא כולם, תומכים בממצא של סיכון מוגבר למחלות לב וכלי דם אצל נשים עם POI (103). מחקר אקראי מנדליאני שמצא סיכון מוגבר למחלות לב וכלי דם (פרפור פרוזדורים, מחלת עורקים כליליים, אי ספיקת לב ושבץ) עם גיל מוקדם יותר בלידה ראשונה, מספר לידות חי וגיל מוקדם יותר בגיל הווסת, לא מצא קשר לגיל בגיל המעבר (104). דוחות אלה הם פרובוקטיביים ומדגישים את הצורך במחקר נוסף כדי לבסס את הסיכון למחלות לב וכלי דם ולאשר המלצות פרקטיות.

מניעה ראשונית של מחלות לב וכלי דם

במהלך 5 השנים האחרונות, המלצות מעודכנות למניעה ראשונית של מחלות קרדיוסקולריות בנשים מדגישות בדיקות סקר לגורמי סיכון ספציפיים למין (106,105,11). אימוץ פרספקטיבה של מסלול חיים, עם תשומת לב לאבני הדרך של תקופת הפריור והרבייה של נשים כפי שמתואר בספר הלבן של IMS, יועיל לקלינאים כעת. בעתיד, יש לקוות שסיכונים ספציפיים למין ישולבו במחשבוני סיכון קרדיוסקולריים סטנדרטיים. ניטור צמוד ושינוי מוקדם של גורמים קרדיומטבוליים מוכרים הן אסטרטגיות מפתח אשר יפחיתו לפחות חלקית את הסיכון הקרדיוסקולרי המוגבר המוענק על ידי גורמים אלה.

מבחינת אורח החיים (פעילות גופנית, דיאטה, שמירה על משקל וגמילה מעישון), ההמלצות למניעה הן אוניברסליות. בנוסף לאמצעים אלה, WHF, ששימתו היא לטפל בכל הנשים בכל המדינות, ממליץ גם להימנע משתיית אלכוהול ומלחץ. בהקשר של הערכה וניהול של יתר לחץ דם, גלוקוז וכולסטרול בדם, המלצות WHF זהות לאלה שבארה"ב ובמדינות מפותחות אחרות.

אסטרטגיה מקובלת אחת כוללת עידוד חמש התנהגויות בריאותיות (לאכול טוב יותר, להיות פעיל יותר גופנית, להפסיק עם טבק, לישון בריא ולשלוט במשקל) בשילוב עם המלצות לשלוט בשלושה גורמי סיכון: שומנים בדם, גלוקוז בדם ולחץ דם)¹⁰⁷. הרעיון של 'בריאות לב וכלי דם אידיאלית' כולל השגת כל היעדים הללו (107). בארה"ב, לעומת זאת, השכיחות של בריאות קרדיוסקולרית אידיאלית היא >1%. מספר האנשים עם חמשה מדדים ויותר ברמות אידיאליות יורד עם הגיל: עבור מתבגרים, בגיל ההתבגרות, 45%; בגיל 20-39 שנים, שיא שנות הפוריות, רק 32%, בגיל 40-59 שנים, המעבר לגיל המעבר, רק 11%, ובגיל 60 ומעלה, כאשר מופיעים גילויים של מחלות קרדיוסקולריות, רק 4% מגיעים ליעד זה (107). היתרונות של חתירה לבריאות קרדיוסקולרית אידיאלית מבוססים היטב. בנוסף להפחתה משמעותית בסיכון לאירועים קרדיוסקולריות ולתמותה, עדויות תומכות בהפחתת הסיכון לסרטן, דמנציה, מחלת כליות סופנית ומחלת ריאות חסימתית כרונית. ניתן גם לצפות לתפקוד קוגניטיבי ואיכות חיים טובים יותר, תוחלת בריאות ארוכה יותר ועלויות בריאות נמוכות יותר (107).

מנקודת מבט גלובלית, נותרו אתגרים מרתקים להשגת מניעה קרדיוסקולרית לכולם. יש לגשר על הבדלים פסיכולוגיים, גזעיים, אתניים, סוציו-אקונומיים, גיאוגרפיים וסביבתיים המובילים לפערים בגישה לטיפול רפואי, במשאבים מקדמי בריאות וברוחה קרדיוסקולרית (3). ועדת Lancet סיפקה סקירה כללית של תנאים ספציפיים שיש לקחת בחשבון באזורים גיאוגרפיים גלובליים נבחרים בעת זיהוי ויישום אסטרטגיות מניעה (3). מודעות קלינית להבדלים גזעיים ואתניים בגורמי סיכון קרדיוסקולריים ובטיפולים מונעים במדינתם היא צעד חיוני לטיפול יעיל (108) המלצות סופיות בשורה התחתונה של ועדת Lancet כוללות:

- (1) לגשר על פערי הידע באמצעות ניסויים קליניים ומערכות מעקב רפואיות המופעלות כראוי;
- (2) להגביר את המודעות למחלות לב וכלי דם בקרב נשים באמצעות חינוך;
- (3) להתמקד בגורמי סיכון מבוססים, ספציפיים למין ולא מוכרים באמצעות סינון, גילוי והתערבות מוקדמת;
- (4) לחזק את מערכות הבריאות ולערב אנשי מקצוע בתחום הבריאות.

נקודות מרכזיות

1. מספר גדל והולך של אבני דרך בתחום הפוריות והרבייה קשורות לסיכון מוגבר למחלות לב וכלי דם אצל נשים.
2. פיתוח רשימת תיוג של אבני דרך בתחום זה הקשורות לסיכון מוגבר למחלות לב וכלי דם יסייע למטפלים לקבל היסטוריה רלוונטית מהמטופלות שלהם, להגביר את המעקב אחר סיכונים קרדיוסקולריים מסורתיים ולהמליץ על אמצעי מניעה מתאימים.
3. אימוץ אבני דרך ספציפיות למין כסיכונים קרדיוסקולריים, הכלולים במחשבוני סיכון פורמליים יגביר את המודעות הכללית ויאמת את חשיבותם.
4. הנהגת צעדי מנע בשלב מוקדם כאשר אבן הדרך של הרבייה מזוהה לראשונה צפויה לשפר תוצאות לבביות.
5. חיזוק צעדי מנע בכל ביקור קליני יגביר את המודעות למחלות לב וכלי דם אצל נשים ויעודד מאמצי מניעה

ניגודי עניינים פוטנציאליים המחבר מדווח על חברות במועצה לניטור נתונים ובטיחות עבור ICON Clinical Research מטעם Mithra Pharmaceuticals.

המחבר לבדו אחראי על התוכן והכתיבה של המאמר.

מקור המימון אפסי.

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.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.
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.

Table 1. Reproductive factors contributing to cardiovascular disease risk in women.

Menstrual cycle

- Menstrual cyclicality/irregularity
- Early menarche
- Polycystic ovarian syndrome
- Functional hypothalamic amenorrhea
- Hormone-based contraception

Infertility/fertility treatment

Adverse pregnancy outcomes

- Preeclampsia
- Gestational hypertension
- Gestational diabetes

Miscarriage

- Stillbirth
- Placental abruption
- Preterm birth
- Low birth weight
- Small for gestational age
- Final parity (< 1 or ≥ 5)

Breast cancer

- Chemotherapy
- Radiation therapy
- Endocrine therapy

Menopause

- Metabolic syndrome
- Vasomotor symptoms
- Shortened reproductive lifespan
 - Early menopause and premature ovarian insufficiency
- Menopausal hormone therapy

Table 2. Reproductive milestones and cardiovascular disease risk in women.

Risk increase	Composite cardiovascular outcome	Ischemic heart disease	Stroke	Heart failure
3-fold	–	–	–	Recurrent preeclampsia
2-fold	Preeclampsia, still birth, preterm birth	Preeclampsia, recurrent preeclampsia, preterm birth, gestational diabetes	COCs, preeclampsia, recurrent preeclampsia	
1.5–1.9-fold	Gestational hypertension, placental abruption, POI, gestational diabetes	COCs, early menopause, POI, recurrent miscarriage	COCs, recurrent preeclampsia, preterm birth, gestational diabetes	
< 1.5-fold	Early menarche, PCOS, early menopause	Miscarriage, PCOS, preterm birth, menopausal symptoms	PCOS	
Reduced	Longer breast feeding			

COCs, combined oral contraceptives; POI, premature ovarian insufficiency; PCOS, polycystic ovarian syndrome

Data taken from Okoth K, et al. *BMJ* 2020 Oct 7, Table 1, Summary Findings and text²²
