

Menopauza és a kardiovaszkuláris betegségek

Masszi Gabriella

OMIII-Nyíró Gyula kórház

A nők szív és érrendszeri betegségei külön tudományágat képezhetnek. Az életen át tartó hormonális változások befolyásolják az keringési rendszer válaszkészségét a különböző kihívásokra. Menopauza után a kardiovaszkuláris rizikó megnő, a hormonális védelem hiányában a rizikófaktorok csoportosulnak és a nők halálozási statisztikáit is a kardiovaszkuláris események vezetik. A különbségek felfedezhetőek a tünettan, a diagnózis, a kórlefolyás és a terápia szempontjaiból is. A cél a különbségek felfedezése és a gyógyítás érdekében azok hasznosítása.

Bevezetés

A kardiovaszkuláris betegségek jelentik a legfőbb halálokot a nők életében is, és tudjuk, hogy a rizikó a menopauza bekövetkezte után lényegesen fokozódik. 2022 december 12-én jelent meg a JACC aktuális számában az 1990-2021-ig terjedő kardiovaszkuláris megbetegedések terhének elemzése a világról (1) amelyből annak teljes súlyát átérezhetjük. A szív és érrendszeri eredetű halálozási adatok nem javultak, sőt például az Európát; annak centrális részét érintő adatsorból arra derül fény, hogy a halálozási arány 100 000 emberre számolva 138,7 ről 585,8-ra emelkedett, azaz 4,2-szeresére. Sajnos a nők sem kivételesek, bár az iszkémiás szívbetegség körülbelül 7-10 évvel később jelenik meg, de aztán a számok-megbetegedés és elhalálozás szempontjából megegyezővé válnak. A nők életük teljes ideje alatt folyamatosan hormonális változásoknak vannak kitéve és a menopauza bekövetkeztével ez kardiovaszkuláris veszélyeztetettség szempontjából is figyelemre méltó. Néhány év a késedelem nőkben az iszkémiás szívbetegségek megjelenésében a férfiakhoz viszonyítva, ami megerősíti azt a feltételezést, hogy a menopauzális változás jelentősen hozzájárul a kardiovaszkuláris rizikó növekedéséhez. Amíg a tradicionális rizikó faktorok idősebb korban válnak fontossá, a nőket kardiovaszkuláris szempontból speciális, még a reproduktív korban bekövetkező nem elhanyagolható rizikótöbblet veszélyeztethet. A nők minden a graviditás alatt fellépő és ahhoz kapcsolható megbetegedései (spontán abortuszok, gesztációs diabetes, gesztációs hypertonia, eclampsia, peripartum cardiomyopathia) és a főleg nőket jellemző autoimmun gyulladásos megbetegedések is plusz rizikót rónak a szív és érrendszerre a későbbi időkben is, a nő egész életén át. A menopauza megjelenésének átlagos ideje 50-51 éves kor – de igen nagy lehet az egyéni változékonyság a hormonális átállás 40-60 éves kor között bekövetkezik. Az ösztrogénnek széles szerepköre van az élettani szabályozásban, sokféle hatással rendelkezik; befolyásolja a vaszkuláris reaktivitást, részt vesz a vérnyomás szabályozásban, segíti az endotheliális relaxációt és a kardiális remodeling kialakításában is szerepet játszik (2). Tehát az amikor a menopauza bekövetkeztével ösztrogén hiány lép fel, az csakúgy mint a korosodás, ahhoz hozzáadódva kedvezőtlen változásokat indukál. Az alacsony ösztrogén szint mellett a vaszkuláris reaktivitás megváltozik, a gyulladás szerepe felerősödik, és más jelenlévő hormonális rendszerek upregulálódnak, mint a Renin Angiotensin Aldoszteron rendszere, a szimpatikus idegrendszer, ugyanakkor a NO-ra adott válaszkészség – azaz a vazodilatatív kapacitás mérséklődik (3). Ez a szív és érrendszeri betegségek szempontjából lényeges emiatt a nők fokozott figyelmet érdemelnének az ideális rizikóstatus kialakítása és fenntartása céljából. Ezzel szemben a nők

szív és érrendszeri megbetegedései a gyakorlatban alulértékelték; sem a diagnózis, sem a terápia, sem az intervenciók, sem a rehabilitáció terén nem nyerik el azt az odafigyelést, amelyet a hasonló korú férfiak kapnak. Ez az összefoglaló bemutatja a menopausalis változás figyelembe vételével kialakuló kardiovaszkuláris rizikó fokozódást, felhívja a figyelmet a rizikó tényezők jelentőségére a változás korába került nőkben, és ráirányítja a figyelmet a menopauza korú nők kardiovaszkuláris megbetegedéseinek speciális kérdéseire.

A menopauza

A változás korát az ováriumok működésének leállása jellemzi aminek során a nők a szülőképes kort elhagyva a menopauza időszakába kerülnek. A természetes menopauza beállta akkor mondható ki, ha 12 egymást követő hónapban elmarad a menstruáció (4). A STRAW (Stages of Reproductive Ages Workshop) stádiumbeosztást alkalmazott amelyek szerint különböző élettani szakaszokat különíthetünk el; a menopauzális tranzíciós időszak amelybe a perimenopauza és a posztmenopauza tartozik, melyeket utolsó menstruáció ideje választ el egymástól. Mindkét szakasznak korai és késői időszakát különíthetjük el. A menopauza idejében a legfontosabb hormonális változás az estradiol csökkenésében és az FSH és LH szintjének emelkedésében mérhetőek. A menopauzális változások övetésében a SWAN vizsgálat (Study of Women's Health Across the Nations) is megerősítette, hogy az ösztradiol szintjének csökkenését akár már 2 évvel a menopauzális báváltozás előtt lehet mérni, és a Folliculus stimuláló hormon szintjének növekedése pedig már akár 6 évvel azelőtt jelentkezhet. Ezt az időszakot a hormonális labilitás jellemzi, a stabil hormonszintek beállásáig többféle szintmódosulási lehetőség is adódhat(5). A hormonszintek változásának megfelelően a menopauzális tünetek is változékonyak, akár a vazomotoros tünetek, a bőr tünetek, az urogenitális tünetek, az alvás minőségében bekövetkező változások-alvászavarok, a deressziós hangulati módosulások, és a hangulati zavarok vagy a szorongás megjelenésének szempontjából. A menopauzális változást körülölelő peri és postmenopauzális időszak hossza 4-6- évre is kiterjedhet, amelyet végig ez a hormonalis labilitás és az ennek megfelelő tüneti variabilitás is jellemezhet. Az Amerikai Szív Társaság a menopauzális változások következtében beálló kardiovaszkuláris rizikófokozódásról 2020 decemberében tudományos állásfoglalást tett közzé a korai megelőzés fontosságát hangsúlyozva (6).

Menopauza és a legfontosabb rizikótényezők

Tradícionális rizikótényezők

Alapvetően a férfiak kardiovaszkuláris rizikója nagyobb, de a menopauza és a diabetes mellitus el tudja törölni ezt a hátrányt, és a nők behozzák a férfiakvesélyeztetettségi állapotát. A hagyományos rizikófaktorok: a hipertonia, a diabetes mellitus, az elhízás, a fizikai inaktivitás, a koleszterin és a stressz nőkre gyakorolt hatásainak legfőbb jellemzőit olvashatjuk le az 1. ábráról, a 2020-as kanadai, az orvostudomány a női kardiovaszkuláris egészség jelen álláspontját tükröző összefoglalóban ismertetett(7).

1.ábra Tradícionális rizikófaktorok és azok hatásai a nők kardiovaszkuláris egészségére

Tradícionális rizikófaktor	A nőkre gyakorolt hatások
----------------------------	---------------------------

dohányzás	• az egyetlen leginkább változtatható rizikó tényező a szív infarktus megelőzésében amely • a szív infarktus rizikóját 55 éves kor előtt 7-szeresére emeli
hypertonia	• az incidencia és prevalencia 60 éves kor felett nagyobb nőkben, mint férfiakban • a vérnyomás kezelése a 60 éves kor feletti nőkben kevésbé gyakran kontrollált, mint a hasonló korú férfiakban • a nők szisztolés értéke nagyobb, mint a hasonló korú kezelt férfiaké • a nőkben a dohányzás és magasvérnyomás rizikója összeadódik a koszorúérbetegség megjelenése szempontjából
diabetes mellitus	• a nők a cukorbetegséggel 2-4-x nagyobb rizikót hordoznak, mint a férfiak koszorúérbetegség szempontjából
obezitás	• az elhízásból fakadó metabolikus hatás a kardiovaszkuláris rizikó növekedését okozza
fizikai inaktivitás	• nők fizikai aktivitása minden életkorban kevesebb mint a férfiaké, és emellett több időt töltenek ülő foglalatossággal
diszlipidemia	• Az alacsony HDL-koleszterin szint 65 éves kor feletti nőkben az iszkémiás szívbetegségnek és a halálozásának erősebb prediktora mint férfiakban • Az emelkedett LDL koleszterin szint ami a kardiovaszkuláris megbetegedések fontos előre jelzője a 65 év alatti nőkben, az idősebb hölgyekben kevésbé fontos marker.
stressz	• A nők sérülékenyebbek a stresszre mint a férfiak; a pszichoszociális stresszre, a munkahelyi stresszre és az alvászavarok által kiváltott stresszre, ez mind a kardiovaszkuláris rizikót növeli.

--	--

A kanadai 2020-as state of the science- álláspont a nők szív és érrendszeri betegségeiről nyomán (7)

Dohányzás

Statisztikailag a nők között valamelyest kevesebb a dohányos mint a férfiak között. Egy viszonylag friss átfogó amerikai metaanalízis igazolta, hogy minden korosztályban nagyobb a nők rizikója a dohányzás miatt; összességében a koszorúérmegbetegedés szempontjából vizsgálva a rizikó 25 % -kal nő hölgyekben (8). A dohányzó nők 11 évvel korábban halnak meg, mint akik sohasé dohányoztak. Egy 2018-ból származó 141 prospektív kohorsz vizsgálat metaanalízise szerint is a dohányzás nagyobb rizikót ró a nőkre mint a férfiakra. Napi 1 szál cigaretta elszívásának a kardiovaszkuláris rizikóterhe is kedvezőtlenebb nőkben mint férfiakban (9). Magyarországon a fiatalabb nők körében ijesztően nő a dohányzás gyakorisága.

Hypertonia

Amíg az endogén ösztrogén a vazodilatációs kapacitást őrzi, a magasvérnyomás betegség nem olyan gyakori. Később azonban a változás korában és azt követően egyértelműen gyakoribbá válik és 60 éves kor felett a prevalenciája meghaladja az azonos korú férfiakét (10). A hypertonia megjelenési formájában, a rizikó mértékében és terápiájában sincs különbség a férfiakkal összevetve - kivéve a terhességi hipertóniát. A nők és férfiak magasvérnyomás betegségének szív és érrendszeri rizikóra gyakorolt hatásainak összevetése során 1,2 millió hypertóniás beteg adatait tekintették át. A vizsgálatokban 44%-ban szerepeltek nők; 124 után követéses vizsgálat eredményeit elemelve bizonyítást nyert, hogy minden 10 Hgmm-es szisztolés vérnyomás emelkedés 15%-os kardiovaszkuláris rizikótöbbletet eredményez akár férfi akár nő az illető (11). A kardiovaszkuláris rizikó mérséklésére igen nagy lehetőség lenne a beavatkozásra a prevenció szempontjából, ami sajnos gyakran kihasználatlanul marad. Sajnos a hypertonia idősebb nőkben alig kontrollált, egy a felmérés szerint a 80 évesnél idősebb korosztályú nőkben a hipertóniás hölgyeknek csak 23% -a éri el a 140/90 Hgmm-es célértéket míg a férfiakban ez meghaladja a 38%-ot (12). A magas vérnyomás gyógyításában az ajánlások nem tesznek különbséget férfi és nő között, az antihipertenzív szerek egyformán effektívek bár konkrétan ezt a kérdést nem is igazán vizsgálták. Csak mellékhatás szempontjából tudott az, hogy a nők általában érzékenyebbek mint a férfiak. Ebben szerepe lehet annak, hogy a menopauzális változás hatására a nők sóérzékenyebbek lesznek, a Na retentioval vízretenció is gyakrabban jár együtt. Magyarországon is igen nagy a magasvérnyomásbetegség elterjedtsége, a felmérések szerint hazánkban 3 millió hypertóniás betegről tudunk ennek legalább a fele nő.

Diabetes mellitus

Az Amerikai Egyesült Államokban több mint 13,4 millió nő szenved cukorbetegségben, ennek 95%-a II-es típusú diabetes mellitus. Magyarországon körülbelül 1,5 millió tudott diabeteszes van, ebből több mint a fele nő. A diabétesz az iszkémiás szívbetegség halálozási rátáját megnöveli a férfiakkal történő összehasonlításban is. De a nem cukorbeteg nőkkel összehasonlítva is megháromszorozza a halálos kardiovaszkuláris rizikót. Egy 2004-ből származó átfogó tanulmány (13) is igazolta, hogy a cukorbetegségben szenvedő nők fatális szív és érrendszeri rizikója jelentősen nagyobb, mint a cukorbeteg hasonló korú férfiaké (HR:3,77) CI:95% 2,52-5,65). A cukorbetegség a vércukorszint

emelkedettségén túl az endotél működésének zavarát, az endotél dependens vazodilatáció mértékének csökkenését, hiperkoagulabilitást, az aterogén diszlipidemia fokozódását és a kardiometabolikus szindróma létrejöttének kialakulását segíti elő a kardiovaszkuláris veszélyeztetettség nagyfokú növelésével különösen nőkben (14). Úgy tűnik ezek a kedvezőtlen jelenségek már a prediabetikus stádiumokban is érzékelhetőek; a glucose károsító hatásai megjelennek és mérhetőek már az IGT, a csökkent glucos tolerancia időszakában, és a vizsgálatok során bizonyosságot nyert az a tény, hogy a nők metabolikus és vaszkuláris károsodásai már ebben a prediabeteses stádiumban fokozottabbak, mint a férfiaké (15).

Obezitas és fizikai inaktivitás

Az elhízás prevalenciája a fejlett világban és hazánkban is progresszíven nő. Az Amerikai Egyesült Államokban háromból kettő felnőtt túlsúlyos vagy elhízott, és a nők körében gyakoribb ez az állapot mint férfiakban. Magyarországon 2019- ben a KSH adatai szerint amely az Európai lakossági egészségfelmérés ELEF 2019 re támaszkodik - a 40–64 éveseknek már 36,27 százaléka túlsúlyos és 27,9 százaléka pedig elhízott. A 65 év felettiiek körében már 42,7 százalék a túlsúlyosak aránya, az elhízottaké pedig 29,9 százalék volt (16). A szív és érrendszeri rizikófaktorok szempontjából a nők túlsúlyos állapota kedvezőtlenebb; a koszorúérbetegség relatív rizikóját 64%-kal míg férfiak esetében csak 46%-kal növeli a Framingham Heart Study alapján (17). A felnőttkori testsúlygyarapodás az ateroszklerotikus betegségek rizikófaktorát jobban rontja mint a fiatalabb kori, amint ezt a Framingham Offspring Study is igazolta. A hormonális környezet változásának hatására a test zsírszövetének is változik. Menopauza után a zsír centralizálódik és a visceralis régiókban is megjelenik, miközben az izomszövet csökkenni kezd. A visceralis zsírszövet gyulladásos citokinek termelését kezdi meg; TNF-alfa, IL-6, és retinol binding protein- 4. A szabad zsírsavak áramlása a májban reaktív oxigén gyökök (ROS) felszabadulását okozzák, ezek krónikus inflammatorikus folyamatokat hoznak létre melyekre válaszul inzulin rezisztencia alakul ki. A metabolikus szindróma mindezek következtében 2-3-x gyakoribb posztmenopauzában mint az ugyanolyan korú de még premenopauza idejében lévő nőkben (18). Nincs más, ami jobban csökkentené a rizikót mint a dinamikus testmozgás, napi 30 perc, de legalább heti 150 perc tempós séta is javít már a helyzeten amit heti 75 percnyi jogging is tökéletesíthet. A 2011-es felnőttek körében végzett NHIS (National Health Interview Survey) azt mutatta ki, hogy az inaktivitás nők körében nagyobb (33,2 % a nőknek és 29,9% a férfiaknak azonos korra nézve) és idősebb korban ez csak fokozódik. Pedig a nagyobb mértékű fizikai aktivitás mellett a krónikus betegségek kisebb valószínűségét lehet kimutatni beleértve a kardiovaszkuláris megbetegedéseket is az obszervációs vizsgálatok eredménye szerint (19).

Diszlipidemia

A hormonális változás menopauzában 10-15%-os LDL koleszterinszint és triglicerid szint növekedést eredményez, és a HDL szint enyhe fokú csökkenését okozza. Szekunder prevencióban egyértelmű nőkben is a sztatín terápia előnye, csak primér prevencióban merültek fel kétségek, enyhe fokú diabetogén irányú anyagcserehatások -JUPITER vizsgálat- és a miopathias mellékhatások miatt. Tíz évvel később 2015-ből megismerhettük egy 27 sztatín vizsgálatot magába foglaló metaanalízis eredményét amelyből egyértelműen kiderült, hogy a vaszkuláris események rizikójának csökkenése azonos volt férfiakban és nőkben 1 mmol/l LDL szint csökkentés mellett egy egészen kis különbséggel

RR 0,84 a nőkben és RR 0,78 a férfiakban (20). Így az Európai Kardiológus Társaság 2021-es prevenció ajánlásában a látszólag egészséges nagy, vagy nagyon nagy CVD rizikójú betegeknek, SCORE2 nagyobb mint 10% (50-69 év) vagy SCORE-2OP nagyobb mint 15 % (70 év felett) javasolt az ASCVD rizikófaktorok kezelése így a sztatin terápia is I-es osztályú ajánlással nőkben és férfiakban egyaránt(21).

A nem tradicionális rizikófaktorok

Depresszió

A depresszió és a mentális stressz gyakrabban lép fel nőkben és fontosabb kardiovaszkuláris rizikótényező. A WHI vizsgálatokban azon bevont posztmenopauzális korú nőkben akiknél nem volt semmilyen szív és érrendszeri anamnesztikus adat a 4,1 éves utánkövetés során a depresszió önálló kardiovaszkuláris rizikótényezőnek bizonyult CV halálozás és az összhálózás szempontjából is. Ugyanerre a konklúzióra jutott a SWAN vizsgálat is amelyben 5 éven keresztül követett egészségesnek ismert 46-59 éves nők között a szignifikáns összefüggést mutattak ki a koszorúér kalcium score (CAC) és a követési időben elszenvedett depressziós epizódok száma között (22).

A terhesség idejében elszenvedett megbetegedések

A koraszülés, a hipertenzív megbetegedések a terhesség idejében-gesztációs hipertónia, preeklampszia, és a gesztációs diabetes mellitus is hosszútávú kardiovaszkuláris rizikó fokozó hatást eredményeznek. Bellamy és munkatársai átfogó 198825 preeklampsziás esetet elemző metaanalízis adatai alapján arra derült fény, hogy a terhesség után 14 évvel 3,7 szeres a rizikója hipertónia megjelenésének (95% CI 2,7-5,05). Az iszkémiás szívbetegségnek 12 évvel az adott terhesség után 2,16 szoros a relatív rizikónövekedése (95%CI 1,85 -2,52). Stroke vonatkozásában 1,81 szeres relatív rizikónövekedés jósolható 10 éven belül (CI 95% 1,45-2,27), és 5 év thromboemboliás megbetegedések szempontjából 1,79 szeres relatív rizikónövekedést mutatnak(CI 95% 1,37-2,22) ezek a terhességük idejében preeklampsziát elhordó asszonyok (23).

Autoimmun betegségek; rheumatoid arthritis és SLE.

Az autoimmun betegségek megjelenési valószínűsége nőkben többszöröse a férfiakénál. Ezen betegségekben az ASCVD jelenségei súlyosabbak, és a CV halálozás fokozódik. Az autoimmun betegségekben a test a saját antigénjei ellen termel antitesteket, amelyekkel a saját szöveteiben és szervrendszereiben okoz károsodást. A legtöbb autoimmun gyulladásos betegség döntően a nők megbetegedése, így a CV rizikó jelentősen fokozódhat. A gyulladás kialakulásában a mikrovaskulátúra is mindig érintett, ez pedig iszkémiás szívbetegség progresszióját okozhatja (24). Rheumatoid arthritisben a női/férfi arány 2,5 az egyhez míg SLE- ben ugyanez 9 az egyhez. RA -ben szenvedő beteg esélye az infarktusra 2-3-x nagyobb lehet, a stroke-ra pedig 50%-kal nő meg. SLE-ben a miokardialis infarktus rizikója 9-50 szerese lehet azokkal szemben akik nem szenvednek autoimmun gyulladásos betegségben (25).

Emlőrák kezelése és annak következményei

Az emlőrák kezelésében alkalmazott radioterápia során gyakran véletlenszerűen a szív is besugárzásra kerül, és az ionizáló sugár az iszkémiás szívbetegség rizikóját növeli. Az expozíciót követően akár 20 éven át is fokozott terhet jelent amely függ az alkalmazott dózistól. Természetesen azok a nők, akik már eleve szív és érrendszeri rizikóval terheltek, azok nagyobb veszélyeztetettségnek vannak kitéve. Az emlőrák túlélésében kiváló eredményeket ért el

az orvostudomány de az alkalmazott kemoterápiák dózis dependens mértékben szintén cardiotoxikusak lehetnek. Akár anthracycline típusú, akár trastuzumab típusú kezelést kell alkalmazni a beteg kardiológiai monitorizálása fontos. Az emlőkarcinómából gyógyultak, akiket irradiációban és kemoterápiában is részesítettek azokat hosszútávon kardiológiai ellenőrzésre kell visszarendelni (26).

2.ábra A nem tradicionális rizikófaktorok és hatásuk a szív és érrendszerre

Nem tradicionális rizikótényezők	hatás a szív és érrendszerre
gesztációs hipertenzív megbetegedések, preeklampszia, eklampszia, gesztációs diabetesz, koraszülések	a várandósság extra terhet ró a keringésre és az érrendszer „vizsgálja” A terhesség alatt átélt betegségek a további életben a szív és érrendszeri rizikó növekedését okozzák
Autoimmun betegségek (RA,SLE)	2-10-szer gyakoribbak nőkben a szisztémás gyulladás a kardiovaszkuláris rizikót fokozza, -atheroszklerotikus, miokardialis, valvularis és a vezetői rendszerben is a tünetek maszkírozásával -fájdalmak mindenütt- nehezíti a diagnózis felállítását
Depresszió	posztmenopauzás nőkben növeli a kardiovaszkuláris esemény rizikóját 20%-kal és korrelál a halálos események számával posztinfarktuszban gyakoribb nőkben mint férfiakban
Emlő carcinoma	irradiációs terápia és a kemoterápia is növeli a szív és érrendszeri rizikót

A kanadai 2020-as -state of the science- álláspont a nők szív és érrendszeri betegségeiről nyomán (7)

Kardiovaszkuláris megbetegedések menopauzában

Atheroszklerotikus obstruktív koszorúérbetegség

Az iszkémiás szívbetegség nőkben 8-10 évvel később manifesztálódik mint férfiakban. 55 éves kor után a menopauzában a hormonális védelem megszűnik. Így az atheroszklerotikus folyamatok felgyorsulnak, és a vazodilatatív kapacitás redukálódik, a larvalt gyulladásos folyamatok aktiválódnak, az LDL oxidáció során kialakuló plakkok ruptúrájával létrejön a thrombus formáció mely akut coronaria szindrómához vezet. Az idősebb korral a rizikóstatus súlyosabb állapota, kedvezőtlenebb kísérőbetegségek társulása jár együtt amely rontja az idősebb nők esélyeit az obstruktív típusú elzáródás gyógyításakor. A szex specifikus különbségek pathofiziológiai szinten is megnyilvánulnak, ugyanis nőkben igen gyakran nem plakk ruptúrát, hanem plakk erosiót lehet kimutatni. Ilyenkor hiányzik a fibrózus plakk csak erózió és thrombusformáció van jelen (27). A klinikum is különbözhet; a nők gyakrabban szenvednek el nem ST elevációs infarktust (NSTEMI) és a tünettannal is változékony lehet gyakran kevésbé jellegzetes. Bár a mellkasi oppresszió az esetek többségében jelen van azonban gyakran kísérheti extrakardialis panasz

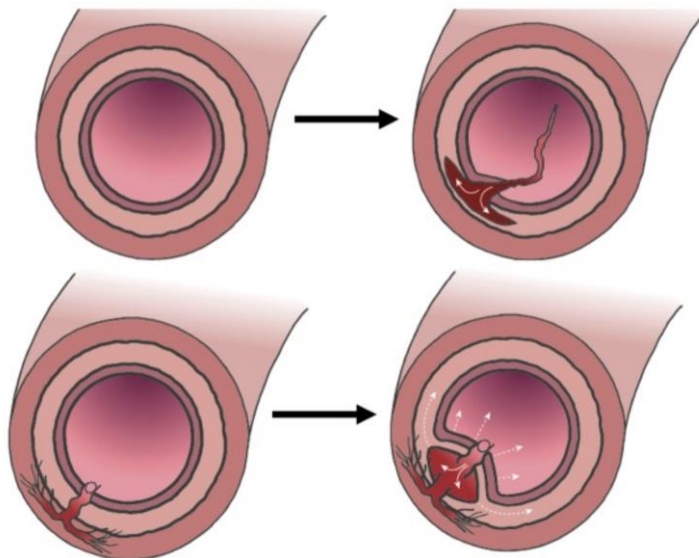
is; kifejezett fáradtságérzet, aspecifikus mellkasi fájdalom, feszülés a hát felső részében, a vállakban a nyakban. A 45 évesnél fiatalabb nők 30 napon belüli halálozása nagyobb mint a férfiaké. Idősebb korban 65 éves kor felett a tüneti különbözőség már kevésbé jellemző (28). A férfiakkal való összehasonlításban az leglényegesebb különbségek, a gyakoribb anginás panasz, kevesebb obstruktív eltéréssel, és a kedvezőtlenebb prognózis (29). Specifikus biológiai markere nincs a női infarktusnak bár újabban a protoneurotensin-t szex specifikusan a női ACS-ben tudták kimutatni, azonban ez még további bizonyításra szorul (30).

Nem atheroszklerotikus, nonobstruktív koszorúérbetegség MINOCA, INOCA

Nőkben kétszer olyan gyakran nincs obstruktív eltérés a klinikai tünetek hátterében a koszorúérfestés során mint férfiakban, ilyenkor plakk erosio, koronária mikrovaszkuláris diszfunkció (CMD), vazospazmus, mikrotromboemboliás folyamatok és igen gyakran SCAD (spontán koronária disszekció) az ok. Nevezéktanilag miokardialis infarktus obstruktív eltérés nélkül (MINOCA), vagy iszkémia obstruktív koszorúérbetegség nélkül (INOCA) különíthetjük el. Becslések szerint az összes akut koronária szindróma /miokardialis infarctus hátterében nőkben 30% ban spontán koronária disszekció (SCAD) áll, különösen a 60 évnél fiatalabb nőkben, sőt az az állítás is igaz, hogy a SCAD ként diagnosztizált esetek 90%-ban nőkben történnek. A klinikai állapotokat az ismert tradicionális rizikófaktorok mint diabetesz, obezitas, dohányzás stb. is kísérik de a nem tradicionálisak is szerepet játszhatnak mint az autoimmun gyulladásos betegségek, vagy akár egy lezajlott emlőrák gyógyítására alkalmazott terápia (31).

SCAD-esetében a koszorúérfalában, vagy az endotéliumon belül képződik szakadás és az érfalban állumen képeződik, így mintegy kívülről befelé nyomja össze az ér lumenét iszkémiát okozva (32). A patofiziológia sematikus rajzát a 3. ábrán láthatjuk.

3. ábra A spontán koszorúér ruptúra /disszekció (SCAD) sémás rajza



A spontán koszorúér disszekció sémás ábrázolása. Az ábra felső részén a vér axialis propagációját figyelhetjük meg a spontán szakadást követően, amely így a tunica média külső harmadában képez állument. Az alsó ábrarészen az endotéliumon képződik szakadás, és/ vagy az érfalban futó mikroerek sérüléséből kerül vér az ér falába és hoz létre szintén fals lument amely komprimálja az ér valódi lumenét.(forrás: *Eur Heart J* 2018;39:3353–3368)

A klinikum megegyző az ACS-sel és az EKG eltérések labor eltérések is mutatják természetesen. De nincs saját specifikus laboratóriumi jelzője így csak a coronarografia gondos elemzése során lehet diagnosztizálni. Leggyakrabban középkorú nők esetében látták, de előfordul kismamákban is. Gyakran társul hozzá egy az érrendszer további helyein is észlelhető arteriopathia a fibromuscularis dysplasia. Magán a koszorúérrendszeren belül is lehet több éren is és a disztalisabb érszakaszokon is akár több érszegmensen. A tapasztalatok szerint ezen elváltozás akkor gyógyul a legjobban, ha konzervatív módon kezelik, -nem stentelik- spontán gyógyulásra van hajlama, bár 4-5- napos kórházi megfigyelést igényel nem progrediál-e?

Mikrovaszkuláris diszfunkció

Korlátozott koronária rezerv flow kapacitás és koszorúér endotéldiszfunkció jellemzi a CMD-t-a mikrovaszkuláris diszfunkciót. Ez az eltérés is női betegség és a hosszútávú kimenetele nem kedvező; gyakran stroke, vagy szívelégtelenség kíséri és a halálozása is magasabb (33). CMD-ben az epikardiális koszorúerek átmérője és a mikrovaszkulátúra mérete is kisebb, diffúz atheroszklerózis, megnövekedett arteriafal merevség (stiffness) fibrózissal, megváltozott remodeling és endotél illetve simaizom diszfunkció mutatható ki. Mivel coronarografiával nem hozható látótérbe a mikrovaszkulatura, a kimutatására funkcionális tesztet használnak a koronaria flow rezerv , a koronaria ármalási kapacitás megbecsléséhez. A WISE (Women's Ischaemia Syndrome Evaluation) vizsgálat eredményei igazolták, hogy milyen gyakori a CMD amikor nincs epikardialis ér obstrukció vagy szignifikáns szűkület mellkasi fájdalommal jelentkező nőkben (34). Az adenosinnal végzett invazív koronaria flow rezerv vizsgálat segít a diagnózisban és a prognózis megállapításában biztonságos módon. A mikrovaszkuláris angina kezelése a rizikó státus rendezésével és az életmód tudatos kialakításával kezdődik, mint az általános gyakorlatban, hogy optimális koszorúér rizikó profilt érjünk el. A sztatinok alkalmazása az antiinflammatorikus tulajdonságaik miatt kifejezetten hasznosnak tudható. Az ismert antianginás szerek mellett nitrát, béta blokkoló, C a- antagonistá, RAS gátló, a ranolazine-t és a xantin származékokat vizsgálták, de nem hoztak egyértelmű sikert. A mellkasi fájdalom megváltozott percepciójából származó panasz mérséklésében a xantin származékok adásától várnak eredményt és az antidepresszáns terápiákban is reményteli lehetőséget látnak (35).

Vazospazmus

Az epikardialis koszorúerek spazmusa- ami igen heveny klinikai képet tud okozni, sokkal gyakrabban jelenik meg nőkben, mint férfiakban. Az okot gyakran a vaszkuláris simaizomzat hiperreflektivitásában kell keresnünk endotéldiszfunkcióval és az autonóm idegrendszer funkcionális károsodásával.

Szívelégtelenség

Csökkent szisztolés szíverővel (HFrEF)

A csökkent szisztolés szíverejű szívelégtelenségben szenvedő betegek (EF kevesebb mint 40 %) 40%-a nő. A diagnózis felállításakor idősebbek és hosszabb időn át élnek mint a férfiak, de súlyosabb tünetekkel, jobban mérséklődő fizikai képességekkel (6 perces sétateszt kapacitás), nagyobb lelki érzékenységgel anxiatással, depressziós tünetekkel. Gyakrabban obesek, nagyobb számban hipertóniások, és gyakoribb az anamnesztikus, nem iszkémiás eredetű kardiomiopátia, és nagyobb mértékben érintettek valvuláris betegségekben is mint férfi társaik. Ugyanakkor kevesebben dohányoznak, kevesebben fogyasztanak alkoholt, kevesebb a pitvarfibrilláció, a koszorúérbetegség,

miokardialis infarktus vagy stroke ami az anamnezis részét képezi. A csökkent szisztolés szívelégtelenséggel élő nők nagyobb arányban szenvednek el stroke-ot mint a férfiak (HR:1,31CI 95% 1,07-1,59) aminek a hátterében az is állhat, hogy a nőket kevésbé antikoagulálják mint a férfiakat pitvarfibrillációban (26,7% nőkben és 32,4 % férfiakban), vagy hogy a nők a nagyobb arányban hypertóniások (70,6% nőkben és 65,5% férfiakban) ami mint kísérő betegség gyakrabban van jelen nőkben(36).

Megtartott szisztolés szíverő mellett (HFpEF)

Az epidemiológiai adatok arra utalnak, hogy a megtartott szisztolés szíverejű szívelégtelenség (EF nagyobb/egyenlő 50%) korosodással egyre gyakoribbá válik, amellyel szintén gyakran társul hypertonia, obesitas, és koszorúérbetegség is. Mivel a nők általában tovább élnek az idősebbek között több a nő a fenti diagnózissal. A tünetek változatosabbak mint a férfiakban és különbözhetnek is a férfiakétól. A nők gyakrabban szenvednek HFpEF-ben kognitív károsodást, delíriumot, gyakrabban panaszkodnak nausea, hasi diszkomfortot, oliguriát, anorexiát és cyanozist (37).

Takotsubo- stressz- kardiomyopathia

Az akut koronaria szindrómát utánzó stressz kardiomyopathia az esetek 90%-ban posztmenopauzális nőkben jelentkezik. Elsőként Japánban írták le 1990-ben, és akkor kapta a nevét egy japán polipfogó edényről aminek olyan az alakja mint betegeség ultrahangos képnek -egy fordított hasas vázának,- mert az első stressz kardiomyopathias esetekben a szívultrahanggal készített képek a bal kamra csúcsi tágulatát mutatták akinetikus falrészlettel, és karcsúbb mozgó basalis szegmensekkel. Azóta a bal kamra szinten bármelyik falrészletére vonatkozóan megállapítást nyert már ez az elváltozás – átmeneti akinezis - szisztolés és diasztolés funkciózavarral kísérten, de a klasszikus, eredeti diagnózis az apicalis és anterior mid. falrészlet akinezise volt basalis hiperkinezissel. Az esetek döntő többségében heves érzelmi vagy fizikai stressz előzi meg és nagyon gyakran nőkben, idősebb menopauza korát betöltött asszonyokban jelentkezik. Az EKG eltérések, az enzim panel akut miokardialis infarktus képét mutatja, de az angiografiás vizsgálattal nincs szignifikáns szűkület az echoval látott falmozgászavar ellenére (38). Májig nem tudjuk pontosan az okát; feltételezik a szimpatikus idegrendszer kardiális receptorainak egyenlőtlen eloszlását és aktivációját. A bal kamrai diszfunkció hetek alatt általában rendeződik a szupportív kezelés mellett, de előfordulhat hogy visszatér és megismétlődik a klinikum akár egy vagy több év elteltével. A gyógyszerelésből a béta blokkoló semmiképp sem maradhat ki. Általában benignus kimenetelű, de előfordulhat, ha sok a kísérőbetegség, rossz a klinikai állapot, hogy kardiogen shockig elmenő balkamra funkciózavar lép fel, sőt akár a jobb kamrát is érintő diszfunkció állhat elő (39).

Aritmiák

Elektrofiziológiai szempontból nemi különbségek régóta ismertek; nőkben tudottan rövidebb a QRS időtartama, ugyanakkor hosszabb a szisztolés ideje és hosszabb a QT időtartama is (40). Az aritmiák szex specifikus jellemzőiért valószínűleg a hormonális milió fele. A rendszeres hormonális ingadozások hatására melyek a ciklikus működés következtében jönnek létre megnövekedhet a frekvenciasáv, a szimpatikotonia ; a supraventrikularis ritmuszavarok és a posturalis orthosztatikus tachykardia fellépte is gyakoribb nőkben mint férfiakban. A pitvarfibrilláció prevalenciája idős korban nő meg:75 éves kor előtt férfiakban gyakoribb, de utána megfordul az arány és a nőkben tapasztalhatunk több pitvarfibrillációs ritmuszavart. A nők pitvarfibrillációja több tünetet okoz, és típusosan obes nőknél, valvularis betegség mellett jelenik meg, míg a férfiak anamnesztikusan inkább iszkémiás

szívbetegségben szenvednek a pitvarfibrilláció társbetegségeként. A pitvarfibrilláló nők stroke rizikója nagyobb, a ritmuszavar visszatérésének a hajlama erősebb és maga a ritmuszavar több komplikációt okoz nőkben, mint férfiakban (41).

Stroke

Bár összességében a férfiak több stroke-ot szenvednek el, 75 éves kor felett a nőkben erősen megnő a stroke rizikó, egészen addig míg gyakorisága meghaladja a férfiakat és ugyanakkor nagyobb lesz a korfüggő mortalitása is, súlyosabb klinikai állapottal, nagyobb valószínűséggel a stroke-ot követő állapotromlásra, a post stroke depresszióra, a csökkent életminőség bekövetkeztére. Mindezek mellett a nők nagyobb arányban szorulnak tartós kórházi ellátásra, mint a hasonló korú stroke-ot elszenvedett férfi társaik. A stroke-ot elszenvedett nők gyakrabban hypertóniások, és gyakrabban szenvednek pitvarfibrillációban. A pitvarfibrilláció a leggyakoribb stroke-ot kiváltó ok amely megelőzhető lenne, de a pitvarfibrilláló nők rizikója duplája a stroke prevenció szempontjából a férfiakkal összehasonlítva (42).

Perifériás érbetegség, hasi aorta aneurysma

A perifériás érbetegség jelentősége és az életkilátást befolyásoló tulajdonságai megegyeznek a koszorúérbetegség és a stroke által kiváltott következményekével.

A nemi különbség többek között abban mutatkozik meg, hogy mint a koszorúérbetegség így a PAD(peripheral arterial disease) is később jelenik meg nőkben, körülbelül 10-15 évvel később, mint férfiakban. Prevalenciája különösen a 80 év feletti nőkben igen jelentős akik a PAD betegek nagy részét képezik. A perifériás érbetegség az életminőség csökkenését okozza. Nőkben nem jellemző a diagnosztikus értékű „kirakat tünet ” vagy klaudikáció. Csak a legritkább esetekben tapasztalható, ellenkezőleg inkább tünetmentesség, vagy atípusos lábfájdalmak jelzik csak a perifériás érbetegséget. Amikor manifesztálódik akkor már sokkal komplexebb a baj mint a férfiakban (43). A boka- kar indexmérése 0.9 alatt a betegség diagnosztizálására kiválóan alkalmas lehetne egyszerű nem invazív módon.

A hasi aorta aneurysma tipikusan a férfiak betegsége. A nőkben ez is körülbelül 10 évvel később jelenik meg, ugyanúgy mint a többi szív és érrendszeri megbetegedés az ellenkező nemben. A prognózisa azonban rosszabb, az éves ruptúra valószínűsége a nagy, 50 mm -es átmérőt meghaladó hasi aneurysmak esetében 18 % nőkben (95% os CI 8%-26%) és 12% férfiakban (95%-os CI 5%-20%) (44). Sajnálatos tény, hogy a nők amennyiben a hasi aorta aneurysma rupturál kevésbé kapnak sebészi ellátást mint a férfiak, sőt függetlenül a kortól kevésbé szállítják őket kórházba, -azonban ha megoperálják akkor a női nem független rizikófaktor a kedvezőtlen kimenetelnek (45), a kórházi halálozás a rupturált hasi aorta aneurysma eseteiben nőkben nagyobb mint férfiakban (HR1.69 CI: 95% 1.28-2.22).

Gyógyszeres terápia- nemi különbségek

A gyógyszeres terápiákban ajánlások szerint nincs különbség, bár farmakokinetikailag akár a felszívódás, az eloszlás, a metabolizmus és a kiválasztás terén is- és farmakodinámiásan pedig a zsírszövet szubkután és testi eloszlása, az emésztő enzimek aktivitása, a szállító fehérjék, a BMI, a plasma volumen és a testvíz eloszlás miatt multifaktoriális különbségekről vannak ismereteink a nők és férfiak között a használt gyógyszereink szempontjából (46).

Az iszkémiás szívbetegségben, posztinfarktuszban alkalmazható terápiák hosszútávú haszna nyilvánvaló -trombocita aggregáció gátlók, RAAS gátlók, béta blokkolók és sztatín terápia-és azonos hatékonyságú nőkben és férfiakban a nagy advers szív és érsemények rizikójának 20-30%-kal történő visszaszorításával. A nők mégis 15%-kal kevésbé valószínűen kapják meg ezeket a gyógyszeres terápiákat a kórházi elbocsátáskor akut miokardiális infarktust követően mint a férfiak(47).

Tapasztalati tények alapján vált ismertté, hogy az ACE gátló intolerancia nőkben kétszer olyan gyakori, mint férfiakban, és tudjuk, hogy a thrombocytá aggregáció gátlásának mértéke különbözik a nőkben és férfiakban bár az okát nem ismerjük. A sztatínok koleszterinszintre gyakorolt hatása egyenlő a két nemben, de a myopathiára való hajlam, és a prediabetogen hatás nőkben nagyobb mint férfiakban amint ezt a JUPITER study igazolta.

Hormonterápia kérdésköre a WHI utáni időkben

Az ösztrogén fiziológiai tulajdonságai miatt a változás korába került nők hormonterápiája logikus elképzelés volt. Sőt a múlt század végén befejezett obszervációs vizsgálatok megerősítették azt az elképzelést, hogy kedvező hatású lehet. De a prospektív szekunder és primer prevenciós vizsgálatok eredményei (HERS (Heart Estrogen/Progestin Replacement Study) 1998 , WHI (Women's Health Initiative 2002) kiábrándulást okoztak, és a hormonpótlás piaca összeomlott. Az eltelt 20 évben számos utólagos elemzést végeztek el és a vizsgálatok eredményei árnyalódtak. Különösen arra keresték a választ hogy mi okozhatta ezt a diszkordanciát a várt és a valós eredmények között és hormonterápia kérdésköre újabb megvilágításba került. Ha a primer prevenciónak nevezett WHI-ba bekerült asszonyokat korosztály szerint szétválasztották (mivel az átlagéletkor 63 év volt, tehát 12 évvel meghaladta a menopauza beálltának idejét) és így 50-59, 60-69, és 70-79 éves csoportokat képeztek; kiderült, hogy a legfiatalabbak között, tehát akiknél még nem telt el 10 év a menopauza beállta óta az eredmények miokardialis infarktus és halálozás szempontjából kedvezőek voltak, különösen a csak ösztrogént kapók csoportjában. Ezt követően egy metaanalízis amelybe 23 vizsgálatot tekintettek át és több mint 39 000 menopauza korú nő adatait elemezték igazolta, hogy a hormonterápia képes a kardiovaszkuláris rizikót mérsékelni, de csak a fiatal korosztályban a 60 évnél fiatalabb nőkben, az idősebbekben nem (48). Így került a figyelem középpontjába a „timing” az időzítés hipotézis, vagyis a menopauzához minél közelebbi időben, amikor az endotélium még nem károsodott lehet haszna a visszaadott hormonoknak. Az újabb vizsgálatok a KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) és az ELITE (Early versus Late Intervention Trial) így a korai beavatkozás előnyeit kutatták köztes végpontokkal mint a CIMT(carotis intima media arányának bátozása, a CAC(a coronariák Ca tartalmának mérése).Az eredmények nem egyértelműek; a KEEPS nem tudott szignifikáns előnyt felmutatni, az ELITE ugyan talált szignifikáns különbséget de egy éves kezeléssel 3 ezred miliméternyi különbséget lehetett kimutatni a hormon ágon a carotis intima media vastagodásában pedig ebbe a vizsgálatba tényleg korai menopauzásokat randomizáltak akiknél a menopauza óta nem telt el még 6 év. Az ösztrogént tapasz formájában a gesztagént medroxi-progeszteron acetát tabletta formájában alkalmazták (49).

Felmerült mint kérdés, hogy a két nagy kemény végpontú vizsgálatban csak a CEE (konjugált equine estrogen 0,625mg) és a medroxi-progeszteron acetát(2,5mg) lett vizsgálva, és modernebb készítmények, modernebb alkalmazások, kisebb dózisok kedvezőbb eredményeket adhatnának. A modernebb alkalmazások úgynevezett non androgen progeszteront dydrogeszteront vagy micronizált progeszteront, és nem szisztémás hanem alacsonyabb dózisu tapaszos, vagy vaginalis ösztrogént alkalmaznak. Az emlőcarcinoma rizikó fokozódásának és a vénás thromboembolia rizikó

fokozódásának kérdésköre is nehezíti az ideális megoldás kialakítását. 2021 tavaszán a European Heart Journal aktuális számában kardiológusok, endokrinológusok és nőgyógyászok által szerkesztett konszenzus dokumentumot tettek közzé a nők kardiovaszkuláris egészsége és a hormonális összefüggések témakörében (50) amelyből az összefoglaló gyakorlati javaslatait a hormonterápia szempontjából a 4. ábrán részletezzük.

4.ábra A menopauzális hormon terápia használata; gyakorlati javaslatok

A hormonterápia (MHT) használatának gyakorlati javaslatai
• Az MHT-t a menopauzális tünetek enyhítésére kell használni
• Az MHT hatásos lehet a depresszió kivédésére
• Az MHT alkalmazott dózisa és típusa, az életkor alkalmazás kezdetekor a legfontosabb szempontok a biztonság szempontjából
• Az MHT bevezetése előtt a kardiovaszkuláris rizikót fel kell mérni
• Érdemes megfontolni a CAC mérését CT-vel, ha a kardiovaszkuláris rizikó nem teljesen tisztázott
• Az MHT alkalmazása nagy kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező, vagy kardiovaszkuláris eseményt elszenvedett nőben nem javasolt
• Tünetmentes menopauzában lévő nőknek az MHT indítása nem tanácsos

(Az európai kardiológus, gynecológus, endokrinológus 2021-es konszenzus dokumentum felhasználásával)

Következtetés

A nők életében a menopauza lényegi változásokat hoz el. Az ösztrogén áldásos hatásainak megszűnte testi, lelki és szellemi szempontból is kedvezőtlenül alakíthatja a nők jövőjét. Az ideálisnak tűnt hormon pótló terápia nem tudta beváltani a hozzá fűzött reményeket még a nevét is megváltoztatták; hormon terápiát alkalmazhatunk a változás korában jelentkező kellemetlen tünetek mérséklésére. Ha ezt közvetlenül a hormonális átállás után, 50 éves kor körül kezdjük és csak néhány éven át alkalmazzuk (5-7) csak akkor lehet remény, hogy kardiovaszkulárisan is kedvező hatást érünk el miközben a vasomotoros és urogenitalis, a bőrt és az emlékezőt, és az alvás minőségét valamint a depresszív tüneteket is javító kezelést használjuk. Az életet azonban nőkben is a szív és érrendszeri megbetegedések szakítják félbe akárcsak a férfiak esetében amint ezt a halálozási statisztikák mutatják. Az életkor kitolódásával a nők gyakran életük közel felét, de egyharmadát biztosan a változás korában töltik el. Hogy a megélhető években milyen életminőséget tudunk számukra biztosítani azt a prevenciós stratégia határozhatja meg, és ez az egyén felelősségén túl társadalmi, egészségügyi felelősség is. A nőket a hagyományosan ismert változtatható és nem változtatható rizikófaktorokon túl sajátos, a női mivoltból származó extra az egész életre kiható rizikótöbblet (terhességi vérnyomásbetegségek, eclampsia, gesztációs diabetes, autoimmun kórképek, emlőcc fradio és kemoterápiája) tud terhelni. Gyakorta felfedezetlen és diagnosztizálatlan marad a nőket specifikusan jellemző kardiovaszkuláris betegségek sora, mint a CMD- (coronáriák mikrovaskuláris keringési zavara), SCAD – (spontán coronária arteria disszekció), a Takotsubo vagy stressz kardiomyopathia , vagy a HfpeEF, a megtartott szisztolés szíverővel bíró szívelégtelenség kórképe. Mindezeket figyelembe véve úgy tűnik a menopauza korát betöltött nők extra figyelmet érdemelnének. Az epidemiológiai és

utána követéses vizsgálatok adatiból azonban az derül ki, hogy sem a diagnózis felállításakor, sem a terápia beállításakor, sem az invazív ellátásokkor, sem a rehabilitációs kezelésekben való részvétel idejében nem kapják ezt meg, sőt inkább hátrányt szenvednek el. Az elmúlt időkből sok évtizeden át a kardiovaszkuláris betegségek kutatásának fő irányultsága a férfiak voltak, többek között ez vezethetett a nők diagnosztikus, terápiás, és rehabilitációs alulértékeltségéhez.

Amíg a nemzetközi vizsgálatokban a nők részvételi aránya nem éri el a szükséges arányt, addig sajnos nem lesznek valódi válaszaink a világ lakosságának 51%-t képviselő női társadalom betegségeiben a klinikai döntéshozatalainkhoz. A megfelelően tervezett, a nemi különbségek analizálásához kellő statisztikai erővel bíró tudományos vizsgálatok hozzásegíthetnének a különböző mechanizmusok teljes tisztázásához, és a kellő terápiák kialakításához, a helyes döntések meghozatalához a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésére és gyógyítására minkét nemben.

Irodalom

1. Vaduganathan M, Mensah G. A., Turco J. V., Fuster V, Roth G. A. et al. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk JACC, Volume 80, Issue 25, 20–27 December 2022, p 2361-2371.
2. Menazza S, Murphy E. The expanding complexity of estrogen receptor signaling in the cardiovascular system. *Circ Res.* 2016;118:994-1007.
3. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M, Mishra GD, Pal L, Rees M, Santoro N, Simoncini T. Menopause. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15004.
4. WHO Scientific Group on Research on the Menopause. Research on the menopause in the 1990s: report of a WHO scientific group. *World Health Organ Technical Report Series.* 1996; 866:1–107.
5. El Khoudary SR, Thurston RC. Cardiovascular implications of the menopause transition: endogenous sex hormones and vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018; 45:641–661. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.006
6. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, Limacher MC, Manson JE, Stefanick ML, Allison MA; 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.
7. Norris CM, Yip CYY, Nerenberg KA, Clavel MA, Pacheco C, Foulds HJA, Hardy M, Gonsalves CA, Jaffer S, Parry M, Colella TJF, Dhukai A, Grewal J, Price JAD, Levinsson ALE, Hart D, Harvey PJ, Van Spall HGC, Sarfi H, Sedlak TL, Ahmed SB, Baer C, Coutinho T, Edwards JD, Green CR, Kirkham AA, Srivaratharajah K, Dumanski S, Keeping-Burke L, Lappa N, Reid RD, Robert H, Smith G, Martin-Rhee M, Mulvagh SL. State of the Science in Women's Cardiovascular Disease: A Canadian Perspective on the Influence of Sex and Gender. *J Am Heart Assoc.* 2020 Feb 18;9(4):e015634. doi: 10.1161/JAHA.119.015634. Epub 2020 Feb 17.
8. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet.* 2011;378:1297–1305.
9. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang JL, Milenkovic D, Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies of 55 study reports. *BMJ* 2018;360 j5855
10. Masszi G. Hipertónia és menopauza Orv. Hetil. 2002; 143(51):2821-2828.
11. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Comparison of the sex-specific associations between systolic blood pressure and the risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of 124 cohort studies, including 1.2 million individuals. *Stroke.* 2013; 44:2394–2401.
12. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: Current outcomes and control in the community. *JAMA.* 2005;294:466–472.
13. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the interheart study): Case-control study. *Lancet.* 2004;364:937–952.

14. Pradhan AD. Sex differences in the metabolic syndrome: Implications for cardiovascular health in women. *Clinical chemistry*. 2014;60:44–52.
15. Donahue RP, Rejman K, Rafelson LB, Dmochowski J, Stranges S, Trevisan M. Sex differences in endothelial function markers before conversion to pre-diabetes: Does the clock start ticking earlier among women? The western new york study. *Diabetes Care*. 2007;30:354–359.
16. https://www.ksh.hu/stadat_files/ege/hu/ege0039.html
17. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: The framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002;162:1867–1872.
18. Hallajzade J, Khoramdad M, Izadi N, Karamzad N, Almasi-Hashiani A, Ayubi E, Safiri S. Metabolic syndrome and its components in premenopausal and postmenopausal women: a comprehensive systematic review and meta-analysis on observational studies. *Menopause* 2018;25:1155–1164.
19. Shiroma EJ, Lee IM. Physical activity and cardiovascular health: lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. *Circulation*. 2010; 122:743–752.
20. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015; 385:1397–1405.
21. Vályi P, Kékes E. Cardiovascularis prevenció 2021 – az Európai Kardiológiai Társaság 2021. évi irányelvei. Általános elvek. *LAM* 2021;31(10):407-22.
22. Wassertheil-Smoller S, Shumaker S, Ockene J, Talavera GA, Greenland P, Cochrane B, Robbins J, Aragaki A, Dunbar-Jacob J. Depression and cardiovascular sequelae in postmenopausal women: the Women's Health Initiative (WHI). *Arch Intern Med*. 2004; 164:289–298.
23. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007; 335:974.
24. Gianturco L, Bodini BD, Atzeni F, Colombo C, Stella D, Sarzi-Puttini P, Drago L, Galaverna S, Turiel M. Cardiovascular and autoimmune diseases in females: The role of microvasculature and dysfunctional endothelium. *Atherosclerosis*. 2015; 241:259–263.
25. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jansen-McWilliams L, D'Agostino RB, Kuller LH. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1997; 145:408–415.
26. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HL, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer cardio-oncology. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:1287-1306
27. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J*. 2013;34:719–728.
28. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Vaccarino V, Kiefe CI, Frederick PD, Sopko G, Zheng ZJ; NRM Investigators. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA*. 2012;307:813–822
29. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, Kelsey SF, Sharaf BL, Reichek N, Rogers WJ, Merz CN, Sopko G, Pepine CJ WISE Investigators. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J*. 2001; 141:735–741.
30. Melander O, Maisel AS, Almgren P, Manjer J, Belting M, Hedblad B, Engström G, Kilger U, Nilsson P, Bergmann A, Orho-Melander M. Plasma proneurotensin and incidence of diabetes, cardiovascular disease, breast cancer, and mortality. *JAMA*. 2012; 308:1469–1475.
31. Pacheco Claudio C, Quesada O, Pepine CJ, Noel Bairey Merz C. Why names matter for women: MINOCA/INOCA (myocardial infarction/ischemia and no obstructive coronary artery disease). *Clin Cardiol*. 2018;41:185–193.
32. Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints C, Al-Hussaini A, Bueno H, Capranzano P, Gevaert S, Hoole SP, Johnson T, Lettieri C, Maeder MT, Motreff P, Ong P, Persu A, Rickli H, Schiele F, Sheppard MN, Swahn E; Writing

Committee. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J* 2018;39:3353–3368.

33. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, Johnson BD, Sopko G, Bairey Merz CN. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:2825–2832.

34. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, Kelsey SF, Sharaf BL, Reichel N, Rogers WJ, Merz CN, Sopko G, Pepine CJ. WISE Investigators. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J*. 2001; 141:735–741.

35. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J*. 2014; 35:1101–1111

36. Dewan P, Rørth R, Jhund PS, Shen L, Raparelli V, Petrie MC, Abraham WT, Desai AS, Dickstein K, Køber L, Mogensen UM, Packer M, Rouleau JL, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, McMurray JJV. Differential impact of heart failure with reduced ejection fraction on men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:29–40.

37. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:591–602.

38. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015; 373:929–938.

39. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, Cammann VL, Crea F, Shimokawa H, Lüscher TF, Templin C, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome: clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39:2032–2046.

40. Ehdäie A, Cingolani E, Shehata M, Wang X, Curtis AB, Chugh SS. Sex differences in cardiac arrhythmias: clinical and research implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11:e005680.

41. Volgman AS, Manankil MF, Mookherjee D, Trohman RG. Women with atrial fibrillation: greater risk, less attention. *Gend Med*. 2009;6:419–432.

42. Gall SL, Tran PL, Martin K, Blizzard L, Srikanth V. Sex differences in long-term outcomes after stroke: functional outcomes, handicap, and quality of life. *Stroke*. 2012;43:1982–1987.

43. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Criqui MH, Guralnik JM, Celic L, Chan C. Sex differences in peripheral arterial disease: leg symptoms and physical functioning. *J Am Geriatr Soc*. 2003; 51:222–228.

44. US Preventive Services Task Force. Screening for abdominal aortic aneurysm: Recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2005; 142:198–202

45. Norman PE, Powell JT. Abdominal aortic aneurysm: the prognosis in women is worse than in men. *Circulation*. 2007; 115:2865–2869.

46. McDermott BJ, Gray GA. Biological sex themed section: incorporating the female dimension into cardiovascular pharmacology. *Br J Pharmacol*. 2014;171:537–540.

47. Hambræus K, Tydén P, Lindahl B. Time trends and gender differences in prevention guideline adherence and outcome after myocardial infarction: data from the SWEDEHEART registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:340–348.

48. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report. Coronary Heart Disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363–366

49. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J, Li Y, Feng M, Dustin L, Kono N, Stanczyk FZ, Selzer RH, Azen SP; ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221–1231.

50. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, Kunadian V, Laan E, Lambrinoudaki I, Maclaran K, Panay N, Stevenson JC, van Trotsenburg M, Collins P. 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.