

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicosciences.com



The link between menopause and its treatment with the risk of cardiovascular disease: literature review

Augustina Zaveriuchaitė¹

¹ *Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Background. Cardiovascular disease is the leading cause of death for women and its incidence is increasing after menopause. For women, ischemic heart disease usually develops a few years later than for men. This finding led to the hypothesis that menopausal transition contributes to an increased risk of coronary heart disease.

Aim. To review scientific literature about characteristics of menopause and its hormonal treatment with the risk of cardiovascular disease.

Materials and methods. The review of the literature was conducted using the PubMed. The literature research was conducted using predetermined keywords: menopause, perimenopause, cardiovascular disease. 934 articles were ruled out according to their title and abstract non-compliance to the subject. More than 50 articles in English published between 1989 and 2022 have been examined.

Results. The menopause transition is the period of significant symptomatic, hormonal, menstrual, and other physiological changes associated with the risk of cardiovascular disease. Prevention of cardiovascular disease in women as well as in men should be started early. Data collected over the last thirty years have shown that hormone therapy for menopause has cardioprotective effects that depend on a woman's health status and handling characteristics.

Conclusions. Assessing menopausal transition characteristics and cardiometabolic changes in chronological aging it was proven, that these factors, which depend on the stages of reproductive aging, are associated with a risk of developing cardiovascular disease. Studies and observations have shown a cardioprotective effect of menopausal hormone therapy.

Keywords: menopause, perimenopause, cardiovascular disease.

Menopauzės ir jos gydymo sąsaja su kardiovaskulinių ligų rizika: literatūros apžvalga

Augustina Zaveriuchaitė¹

¹ Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Širdies ir kraujagyslių ligos yra pagrindinės moterų mirties priežastys, o jų dažnis padidėja po menopauzės. Moterims išeminė širdies liga paprastai išsivysto keleriais metais vėliau nei vyrams. Šis pastebėjimas lėmė hipotezę, kad menopauzės laikotarpis prisideda prie koronarinės širdies ligos rizikos padidėjimo.

Tikslas. Remiantis moksline literatūra, apžvelgti ir pateikti apibendrintą informaciją apie menopauzės ypatybių ir jos hormoninio gydymo sąsają su kardiovaskulinių ligų rizika.

Metodai. Literatūros paieška buvo atlikta tarptautinėje duomenų bazėje PubMed. Analizuoti moksliniai straipsniai pagal raktinius žodžius ir jų kombinacijas: menopauzė, perimenopauzė, širdies ir kraujagyslių ligos. Buvo atmesti 934 straipsniai, neatitinkę paieškos temos. Išnagrinėta daugiau nei 50 straipsnių anglų kalba, publikuotų 1989-2022 metais.

Rezultatai. Pereinamasis menopauzės periodas yra reikšmingų simptominių, hormoninių, menstruacinių ir kitų fiziologinių pokyčių, susijusių su širdies ir kraujagyslių ligų rizika, laikotarpis. Moterų, kaip ir vyrų, širdies ir kraujagyslių ligų profilaktika turėtų būti pradėta anksti. Per paskutinį trisdešimtmetį sukaupti duomenys įrodė, kad menopauzės hormoninis gydymas turi kardioprotekcinį poveikį, kuris priklauso nuo moters sveikatos būklės ir vartojimo ypatybių.

Išvados. Įvertinus menopauzės pereinamojo laikotarpio charakteristikas ir kardiometabolinius sveikatos pokyčius chronologinio senėjimo metu, įrodyta, kad šie veiksniai, priklausomi nuo reprodukcinio senėjimo etapų, susiję su kardiovaskulinių ligų išsivystymo rizika. Atlikti tyrimai ir stebėjimai nustatė menopauzės hormoninio gydymo kardioprotekcinį poveikį.

Raktažodžiai: menopauzė, perimenopauzė, širdies ir kraujagyslių ligos.

1. Įvadas

Aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga, kuri apima išeminę širdies ligą ir išeminį insultą, skirtingai paveikia vyrus ir moteris [1]. Yra neginčijamų, bet menkai suprantamų vyrų ir moterų širdies ir kraujagyslių ligų (KŠL) dažnio ir pasekmių skirtumų [2]. Moterims koronarinės

širdies ligos (KŠL) rizika yra daug mažesnė nei vyrams iki 50 metų amžiaus, tačiau po menopauzės ji smarkiai išauga [1]. Dažniausiai moterys yra maždaug 10 metų vyresnės už vyrus, kai pirmą kartą pasireiškusia aterosklerozinė koronarinė širdies liga ir tai gali būti susiję su hormonų koncentracijos kiaušidėse sumažėjimu

menopauzės laikotarpiu ir vėliau [3]. Sergamumas ir paplitimas širdies ir kraujagyslių ligomis besivystančiose šalyse grėsmingai didėja [4]. Šios ligos yra pagrindinės moterų mirties priežastys išsivysčiusiose šalyse, dėl kurių kasmet miršta daugiau nei 400 000 žmonių [5]. Reprodukcinio amžiaus moterų mirštamumas nuo širdies ir kraujagyslių ligų yra žymiai mažesnis nei panašaus amžiaus moterų po menopauzės [4], o lyčių skirtumas po šio moterų laikotarpio dažniausiai praranda reikšmę kardiovaskulinių sutrikimų išsivystymo rizikai [6]. Moterims, sulaukusioms 40 metų, rizika susirgti koronarine širdies liga yra 1 iš 3, o visų širdies ir kraujagyslių ligų – 1 iš 2 [5]. Moterų menopauzė – tai gyvenimo laikotarpis, kai kiaušidėse išsenka kiaušialąsčių kiekis ir prarandamas ciklinis gonadotropinų, peptidų ir steroidų aktyvumas [7]. Tai žymi kritinį etapą, kuriam būdingi dideli hormonų ir menstruacijų pokyčiai, taip pat fiziologiniai ir psichosocialiniai simptomai [8]. Estrogenai ir testosteronas turi įtakos kraujagyslių endotelio funkcijai, tonusui ir širdies veiklai [9]. Buvo iškelta hipotezė, kad mažesnis endogeninių estrogenų ir didesnis endogeninių androgenų kiekis, atsirandantis dėl pereinamojo laikotarpio į menopauzę, gali sukelti padidėjusią KŠL riziką moterims po menopauzės [10]. Tikslus šio moterų laikotarpio poveikis didinantis kardiovaskulinių ligų riziką vis dar ginčytinas [6]. Kai kurie tyrimai rodo, kad estrogenai gali turėti širdies ir kraujagyslių sistemos apsauginį poveikį moterims iki menopauzės. Amžius laikomas pagrindiniu veiksmu patikimai interpretuojant menopauzės poveikį kardiometaboliniams sutrikimams. Tiksliai nėra žinoma, ar KŠL dažnio padidėjimas po

menopauzės yra tiesiogiai susijęs su estrogenų trūkumu senstant, ar netiesiogiai dėl padidėjusių šių ligų rizikos veiksnių [6].

Kadangi dėl ilgėjančios gyvenimo trukmės daugiau nei trečdalis gyvenimo praleidžiama po menopauzės, labai svarbu suprasti jos įtaką būsimai širdies ir kraujagyslių ligų rizikai, be to, tai gali padėti nustatyti veiksmingesnių prevencinių priemonių tikslus [5].

2. Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros apžvalga buvo atlikta naudojant PubMed duomenų bazę. Analizuoti moksliniai straipsniai anglų kalba pagal raktinius žodžius ir jų kombinacijas: menopauzė, perimenopauzė, širdies ir kraujagyslių ligos. Buvo atmesti 934 straipsniai, neatitikę paieškos temos. Išnagrinėta daugiau nei 50 publikacijų.

3. Rezultatai

3.1 Menopauzės epidemiologija

Ne mažiau kaip 12 mėnesių iš eilės trunkanti amenorėja, o ne kitų priežasčių pasekmė, lemia natūralios menopauzės pradžią [11]. Tyrimų duomenimis apskaičiuota, kad vidutinis natūralios menopauzės amžius yra 50 metų [12]. Dažniausiai ji prasideda tarp 49 ir 52 metų amžiaus, tačiau skiriasi priklausomai nuo tautybės [13]. Natūrali menopauzė laikoma priešlaikine, jei ji įvyksta iki 40 metų ir ankstyva, jei pasireiškia nuo 40 iki 45 metų [8]. Maždaug 10 proc. moterų menopauzę patiria iki 45 metų (1,9 proc. iki 40 metų ir 7,3 proc. 40–45 metų amžiaus) [12].

3.2 Estrogenų vaidmuo

Daugiau nei 50 metų estrogenai buvo laikomi kardioprotekciniais [14]. Yra daugybė siūlomų mechanizmų, kuriais endogeninis estrogenas gali apsaugoti nuo širdies ir kraujagyslių ligų. Vienas iš

siūlomų mechanizmų yra tas, kad estrogenai turi žinomą teigiamą poveikį plazmos lipidų profiliui, antitrombocitinį ir antioksidacinį poveikį [14].

Žmogaus vainikinių arterijų endotelio yra estrogenų receptorių ir aromatazės. Estrogenų receptoriai turi didelį poveikį raumenims ir insulino veikimui, kurie abu yra būtini kraujagyslėms palaikyti [15]. Estrogeno receptorių alfa anomalijos buvo susijusios su širdies ir kraujagyslių ligomis. Taip pat įrodyta, kad estradiolis slopina monocitų adheziją prie kraujagyslių endotelio, žinomą kaip ateromų ir aterosklerozės vystymosi etapą [14].

3.3 Pagrindiniai hormoniniai menopauzės pokyčiai

Menopauzės perėjimui būdingi dinamiški estradiolio ir folikulus stimuliuojančio hormono lygio pokyčiai [16]. Perspektyviniai menopauzės tyrimai parodė, kad estradiolio kiekis sumažėjo likus 2 metams iki paskutinių mėnesinių ir padidėjo folikulus stimuliuojančio hormono kiekis likus 6 metams iki šio laikotarpio. Tačiau ne visos moterys patiria vienodus šių hormonų pokyčius pereinamuoju menopauzės laikotarpiu. Taip yra, nes estradiolio kiekis gerokai padidėja likus 5,5 metų iki paskutinių menstruacijų 44,5 proc. vidutinio amžiaus moterų su staigiu ankstyvu sumažėjimu beveik 1 metus iki paskutinių menstruacijų (estradiolio padidėjimas – ankstyvas sumažėjimas) arba vėlyvu estradiolio sumažėjimu po paskutinių menstruacijų (estradiolio padidėjimas – vėlyvas sumažėjimas). Kiti du įprasti estradiolio kiekio sumažėjimo modeliai, kuriuos patiria 55,5 proc. vidutinio amžiaus moterų: lėto arba tolygaus mažėjimo. Vidutinio amžiaus moterų

folikulus stimuliuojančio hormono lygis padidėja skirtingai [16].

3.4 Menopauzės charakteristikos, susijusios su kardiovaskulinių ligų rizika

3.4.1 Moterų amžius natūralios menopauzės pradžioje

2017 m. Ley *et al.* padarė išvadas, kad ankstyva menopauzė iki 40 metų buvo susijusi su padidėjusia kardiovaskulinių ligų rizika, palyginus su moterimis, kurioms menopauzė prasidėjo nuo 50 iki 55 metų [17]. 2019 m. Dam *et al.* nustatė, kad amžius menopauzės metu buvo tiesiogiai susijęs su KŠL rizika [18]. Moterims, kurioms menopauzė prasidėjo iki 40 metų, širdies ir kraujagyslių ligų rizika buvo 51 proc. didesnė nei toms, kurioms šis periodas prasidėjo imtinai nuo 55 metų. Taip pat jų atlikto tyrimo metu nustatyta, kad menopauzės pradžios amžiaus mažėjimui kas vienerius metus, kardiovaskulinių ligų rizika didėjo kas 2 proc. [18] Buvo atlikta 3 perspektyvių tyrimų metaanalizė, kuriose buvo 3568 širdies nepakankamumo atvejai [19]. Nustatyta, kad moterys, kurioms menopauzė prasidėjo iki 45 metų amžiaus, turėjo žymiai didesnę širdies nepakankamumo riziką nei tos, kurioms šis gyvenimo periodas prasidėjo vėliau [19].

3.4.2 Menopauzės etapai ir kilmė

Moterų nuo 44 iki 56 metų tyrimai skirtinguose menopauzės etapuose (priešmenopauzė, ankstyva ir vėlyva menopauzė ir pomenopauzė) parodė, kad sistolinis ir diastolinis kraujospūdis buvo žymiai didesnis tik vėlyvajame (palyginus su ankstyvu) pereinamajame menopauzės laikotarpyje [20], o išilginė analizė parodė, kad bendras cholesterolio, didelio tankio lipoproteinų cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio, trigliceridų ir

lipoproteinų kiekis pasiekė aukščiausią tašką per vėlyvą perimenopauzę ir ankstyvą postmenopauzę [21].

2019 m. Honigber *et al.* atlikto tyrimo metu padarė išvadas, kad natūrali ir chirurginė prieššlaikinė menopauzė (iki 40 metų) buvo susijusi su nedidele, bet statistiškai reikšminga padidėjusia širdies ir kraujagyslių ligų rizika moterims po menopauzės [22].

3.4.3 Endogeniniai estrogenai

Endogeninio estradiolio koncentracijos mažėjimas menopauzės laikotarpiu taip pat buvo susijęs su įvairiais širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių pokyčiais [16]. Tačiau šią literatūrą riboja skerspjuvio dizainas ir per didelis moterų po menopauzės sureikšminimas, taip sukuriant sudėtingas ir nenuoseklias asociacijas [16]. Priešingai, tyrimų, siejančių estradiolį su subklinikiniais aterosklerozės rodikliais, rezultatai buvo nuoseklesni [23]. Pavyzdžiui, atliekant vėlyvosios perimenopauzės ir pomenopauzės moterų skerspjuvio analizę, didesnis estradiolio kiekis buvo susijęs su mažesniu miego arterijos interadventicinio skersmeniu, o didesnis estrono kiekis buvo susijęs su didesniu brachialinio srauto sukeltu išsiplėtimu (t.y. geresnė endotelio funkcija) [23]. Vertinant estradiolio trajektorijas paskutinių menstruacijų laikotarpiu, buvo pastebėtos skirtingos asociacijos [24]. Tiksliau, tyrimo dalyvėms, kurių estradiolio kiekis buvo didesnis prieš paskutines menstruacijas, bet vėliau sumažėjo, buvo mažesnė tikimybė, kad po menopauzės susidarys miego arterijos apnašų, lyginant su moterimis, kurių estradiolio kiekis buvo mažas prieš ir po paskutinių menstruacijų [24].

3.4.4 Vazomotoriniai simptomai

Iš pagrindinių menopauzę sudarančių simptomų dažniausiai pranešama apie vazomotorinius požymius (karščio bangas ar naktinį prakaitavimą) ir dauguma moterų juos patiria tam tikru pereinamojo menopauzės laikotarpio etapu [25]. Šie simptomai yra susiję su nepalankiu lipidų profiliu, atsparumu insulinui ir didesne hipertenzijos rizika [16,26]. Skerspjuvio analizė parodė, kad moterims, kenčiančioms nuo karščio bangų, sumažėjo srauto sukeltas išsiplėtimas ir padidėjo aortos kalcifikacija, nepriklausomai nuo kardiovaskulinių ligų rizikos veiksnių ir estradiolio, palyginus su moterimis, kurios nenurodė šio vazomotorinio simptomo [27]. Viename tyrime moterys, kurios pranešė apie karščio bangas tiek pradinių, tiek tolesnių apsilankymų metu, kurių skirtumas buvo 2 metai, turėjo didesnį miego arterijos intimos-medijos storį nei tos, kurios nenurodė karščio bangų [28].

Buvo pranešta apie ryšį tarp vazomotorinių simptomų ir kardiovaskulinių ligų išsivystymo [29]. 10-ties tyrimų metaanalizė parodė, kad vazomotoriniai ir kiti menopauzės simptomai buvo susiję su padidėjusia koronarinės širdies ligos, insulto ar kardiovaskulinių ligų rizika [29]. Kai kurie tyrimai rodo, kad vazomotorinių simptomų ir kardiovaskulinių ligų rizikos asociacijos gali būti jautrios šios simptomatikos atsiradimo laikui ar trukmei [30]. Atliktoje analizėje, tyrusiose šių simptomų trajektorijas, buvo nustatyta, kad moterims, kurioms vazomotoriniai požymiai pasireiškė ankstyvoje menopauzės stadijoje, buvo didesnis vidutinis ir maksimalus miego arterijos intimos-medijos storis nei toms, kurių šios simptomatikos dažnis pereinamuoju menopauzės laikotarpiu buvo mažas [30].

3.4.5 Miego sutrikimas

Tyrimai, skirtinguose menopauzės etapuose, parodė reikšmingą objektyvių prastesnės miego kokybės rodiklių ryšį su miego arterijos ateroskleroze [31]. Pranešta, kad prasta miego kokybė buvo nepriklausomai susijusi su didesne aortos kalcifikacijos rizika vidutinio amžiaus moterims [32] ir didesniu arterijų standumu perimenopauzės, bet ne priešmenopauzinio amžiaus moterims [33].

3.5 Kardiometaboliniai sveikatos pokyčiai chronologinio senėjimo metu

3.5.1 Lipidai, kraujospūdis, insulinas, gliukozė ir metabolinis sindromas

Tyrimas pateikė vienus tvirčiausių įrodymų apie reprodukcinį senėjimą ir lipidų kiekio pokyčius, įrodančius, kad kai kurie lipidų parametrai (bendras cholesterolis, mažo tankio lipoproteinų cholesterolis ir apolipoproteino B lygis) labai padidėja per gana trumpą laikotarpį (metai iki ir metai po paskutinių menstruacijų) ir kad šios asociacijos nepriklauso vien nuo senėjimo poveikio [34]. Kita vertus, buvo nustatyta, kad didelio tankio lipoproteinų lygis turi sudėtingą ryšį su menopauze, kai pakinta jų kokybė ar funkcinis pajėgumas [35]. Konkrečiau, pereinamasis menopauzės periodas turi sąsają su akivaizdžiu atvirkštiniu ryšiu tarp didelio tankio lipoproteinų ir kardiovaskulinių ligų rizikos, kai didesnė didelio tankio lipoproteinų koncentracija yra susijusi su mažesne miego arterijos ateroskleroze prieš menopauzę, bet su didesne po šio laikotarpio [36]. Didelio tankio lipoproteinų pokyčiai, pastebėti menopauzės metu, apima jų dalelių pasiskirstymo ir funkcijos pokyčius [37]. Be to, preliminarus tyrimas rodo, kad pagrindinė antiaterogeninė

didelio tankio lipoproteinų dalelių funkcija [37], gebėjimas skatinti pirmąjį atvirkštinių cholesterolio transportavimo žingsnį, gali susilpnėti pereinamuoju menopauzės laikotarpiu [8].

Nors menopauzė nebuvo nepriklausomai susijusi su kraujospūdžio, insulino ar gliukozės padidėjimu vyresniame amžiuje [38], metabolinio sindromo paplitimas (ir jo komponentų grupavimasis) didėja su menopauze, o ne dėl chronologinio senėjimo [34]. Šios asociacijos buvo nuoseklios visose kohortinėse studijose [39]. Be to, Aterosklerozės rizikos bendruomenės grupės ataskaitoje užfiksuota, kad metabolinio sindromo progresavimas ir sunkumo padidėjimas buvo didžiausias vėlyvaisiais priešmenopauzės ir perimenopauzės metais, o ne pomenopauziniu laikotarpiu. Metabolinio sindromo sunkumo kitimo greitis šioje reprodukcinės stadijoje buvo ryškesnis juodaodžių moterų nei baltųjų moterų grupėje [39]. Hipertenzija yra labai svarbus moterų širdies ligų rizikos veiksnys ir dažniausiai ji nepakankamai diagnozuojama bei gydoma [40]. Kaskart padidėjus 20 mmHg sistoliniam ir 10 mmHg diastoliniam kraujospūdžiui, 40–89 metų moterų mirtingumas nuo išeminės širdies ligos ir insulto padvigubėja [41]. Hipertenzijos paplitimas moterims po menopauzės yra daugiau nei du kartus didesnis nei moterų prieš menopauzę [42]. Net vidutinio sunkumo ar ribinė hipertenzija (<140/90 mmHg) moterims sukelia daugiau endotelio disfunkcijos ir širdies ir kraujagyslių komplikacijų nei vyrams [43].

3.5.2 Svorio padidėjimas ir riebalinė masė

Dviejuose tyrimuose kūno svorio pokytis buvo perspektyviai įvertintas pereinamuoju laikotarpiu į

menopauzę [34]. Šių tyrimų metu ir per 3 metų laikotarpį moterys vidutiniškai priaugo apie 2,0–2,3 kg, tačiau šie skirtumai nesusiję su menopauzės būkle [34].

Kūno masės indekso (KMI) stratifikuoti rezultatai parodė, kad moterims, kurių KMI yra 25 ar didesnis, kas 1 metų amžiaus sumažėjimas menopauzės metu padidino KŠL riziką 2 arba 4% [18]. Moterims, kurių KMI nuo 20 iki 25, KŠL rizika nepadidėjo, o moterims, kurių KMI buvo 20, KŠL rizika padidėjo 1 % kaskart sumažėjus amžiui menopauzės metu [18].

Nors svorio pokyčiai buvo labiau susiję su chronologiniu, o ne su reprodukcinio senėjimu, nustatyta, kad pereinamasis menopauzės laikotarpis buvo nepriklausomai sąryšingas su neigiamais kūno sudėties pokyčiais ir visceralinio riebalinio audinio padidėjimu [34]. Naudodami dvigubos energijos rentgeno spindulių absorbciją, tyrėjai ištyrė kūno sudėties pokyčius per 18 metų paskutiniųjų menstruacijų periodu (8 metus prieš ir 10 metų po paskutinių mėnesinių) [44]. Pažymėtina, kad likus maždaug 2 metams iki paskutinių menstruacijų, riebalų padidėjimo greitis padvigubėjo ir liesos masės sumažėjo, o tai tęsėsi iki 2 metų po paskutinių menstruacijų. Tai rodo, kad šie reiškiniai yra susiję su menopauze [44]. Atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 23 moterys, kurioms buvo atliktas kūno sudėties vertinimas magnetinio rezonanso tomografijos metu prieš menopauzę ir maždaug po 8 metų, kai joms buvo pomenopauzė, statistiškai reikšmingai padidėjo bendras pilvo riebalų, poodinio riebalinio audinio ir visceralinio riebalinio audinio kiekis, tačiau po koregavimo pagal amžių reikšmingų svorio, juosmens apimties ar liesos masės pokyčių

nenustatyta [45]. Ektopinių riebalų nusėdimas, apibrėžiamas kaip perteklinio riebalinio audinio kaupimasis tokiuose organuose kaip širdis ir kepenys, kuris gali būti susijęs su pereinamuoju menopauzės periodu [46]. Tyrimai, susiję su vidinio krūtinės ląstos nutukimo vaizdavimu, parodė ryšį tarp parakardinių riebalų (riebalų, esančių už perikardo parietalinio sluoksnio) su menopauze ir mažesniu endogeninio estradiolio kiekiu, kuris nepriklauso nuo amžiaus. Riebalų nusėdimas aplink širdį gali būti ypač žalingas, atsižvelgiant į tai, kad jis yra arti miokardo ir daro įtaką uždegiminių citokinių išsiskyrimui [46]. Vis daugiau įrodymų patvirtina realų nusėdimą ryšį su širdies ir kraujagyslių ligų rizika [47], taip pat didesniu kaupimu vėlyvosios perimenopauzės ir postmenopauzės metu, palyginus su priešmenopauziniu laikotarpiu, nepriklausomai nuo amžiaus ir kitų galimų priežasčių [48]. Nauji menopauzės hormonų terapijos vartojimo ir aterosklerozės progresavimo tyrimai moterims menopauzėje parodė skirtingą menopauzės hormonų terapijos poveikį (atsižvelgiant į naudojamo agento tipą arba vartojimo būdą) riebalų nusėdimui širdyje ir jo ryšiu su vainikinių arterijų kalcifikacija [49], ir miego arterijos intimos-medijos storiu [50].

Nors literatūra nėra nuosekli, manoma, kad moterims po menopauzės gali kilti didesnė riebalų nusėdimą kepenyse rizika, palyginus su moterimis prieš menopauziniu periodu [51–53]. Tyrimai atskleidė, kad kiaušidžių senėjimas sukelia kepenų steatozės vystymąsi ir fibrozinę kepenų ligos progresavimą [54], o tai rodo, kad su menopauze susiję hormoniniai pokyčiai prisideda prie riebalų kaupimosi kepenyse po menopauzės [8]. Tačiau kai

kurie tyrimai, siejantys metus nuo menopauzės [52] ir menopauzės laiką (ankstyva [<45 metų], normali [45–54 metų] ir vėlyvoji (≥ 55 metų) pomenopauzė) [53] su nealkoholinės suriebėjusių kepenų ligos rizika, nepatvirtina šio ryšio [8].

3.6 Hormoninio menopauzės gydymo sąsaja su kardiovaskulinėmis ligomis

Manoma, kad menopauzės hormonų terapija gali prisidėti prie širdies ir kraujagyslių ligų rizikos mažinimo, remiantis hipoteze, kad estrogenai apsaugo širdį [55]. Daugelis atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų ir stebėjimo tyrimų ištyrė ryšį tarp gydymo menopauzės hormonais ir kardiovaskulinių ligų rizikos, tačiau tarp tyrimų buvo gauti nenuoseklūs rezultatai. Ankstyvieji stebėjimo tyrimai parodė teigiamą menopauzės gydymo hormonais poveikį širdies ir kraujagyslių ligoms, o dideli atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai, tokie kaip Moterų sveikatos iniciatyva (Women's Health Initiative (WHI)) ir Širdies ir estrogenų/progestino pakeitimo tyrimas, to neparodė. Tačiau kai kurie pagrindiniai atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų apribojimai kaip, kad moterys buvo vyresnės, jos buvo pradėtos gydyti menopauzės hormonais vėlai po menopauzės ir/arba turėjo širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių ar turėjo šių ligų istoriją, turėjo įtakos priešingiems rezultatams [55]. Po Moterų sveikatos iniciatyvos ataskaitos paskelbimo keliuose tyrimuose buvo įvertintas gydymo menopauzės hormonais rizikos profilis [56]. Nepaisant to, tebėra ginčų dėl su širdies ir kraujagyslių ligomis susijusios rizikos ir gydymo menopauzės hormonais naudos [55]. Todėl buvo akcentuojama papildomų tyrimų būtinybė, įvertinančių šiuos veiksnius: estrogeno dozę, vartojimo būdą, laiką po

menopauzės, vartojimo trukmę, kitus hormonų poveikius, esamą patologiją ir amžių [55].

Moterų sveikatos iniciatyva teigia, kad menopauzės laikotarpiu moterims tarp 50 ir 54 metų amžiaus skirtas gydymas estrogenais turi kardioprotekcinį poveikį [57].

Naujausioje kardioprotekcijos apžvalgoje Slaugytojų sveikatos tyrimas parodė labai reikšmingą santykinės pagrindinės koronarinės ligos rizikos sumažėjimą – tikimybės santykis 0,45, pasikliautinis intervalas 0,34–0,60 – moterims, kurioms buvo skirtas gydymas menopauzės hormonais. Langerio 10 stebėjimo tyrimų rezultatų apžvalga parodė, kad visuose tyrimuose, išskyrus vieną, gydymas menopauzės hormonais sumažino širdies ir kraujagyslių ligų riziką, o keli tyrimai parodė ryškų širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos sumažėjimą [58]. Kitos publikacijos, pagrįstos naujausių stebėjimų tyrimų apžvalgomis, įskaitant menopauzės amžiaus ar gydymo menopauzės hormonais poveikį širdies nepakankamumui, neparodė galutinio estrogeno ar gydymo menopauzės hormonais vaidmens rezultatams [14].

Į didelę Bajeso analizę, kurią atliko Salpeter *et al.*, buvo įtrauktos ir priešlaikinės, ir natūralios menopauzės moterys [14]. Tai yra rimtas pagrindas estrogenams apsaugoti nuo širdies ir kraujagyslių komplikacijų, ypač moterims po kiaušidžių pašalinimo, toms, kurios estrogeną gavo iškart po chirurginės menopauzės. Be to, ta pati grupė parodė gydymo estrogenais ekonomiškumą jaunoms menopauzės moterims, vartojančioms estrogenus nuo 5 iki 30 metų. Pirmasis retrospektyvinis miego arterijos intimos-medijos storio ir vainikinių arterijų kalcio tyrimas parodė,

kad moterys po menopauzės, kurioms buvo taikytas menopauzės hormoninis gydymas, turėjo statistiškai reikšmingą apsaugą, lyginant su negydytomis kontrolinėmis grupėmis [14].

Be novatoriškų epidemiologinių tyrimų, palaikančių estrogeną, Hodis, Mack ir Lobo perspektyviniame atsitiktinių imčių ankstyvosios ir vėlyvosios intervencijos tyrime parodė, kad gydymas estrogenais slopina širdies ir kraujagyslių ligų vaizdinių žymenų progresavimą [14].

Ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai patvirtina savalaikio (per 5–10 metų nuo menopauzės) gydymo hormonais menopauzės metu kardioprotekcinę reikšmę. Ši taisyklė galioja nepaisant menopauzės simptomų sunkumo. Venų tromboembolijos rizika yra susijusi su amžiumi ir nėra kontraindikacija tinkamai patikrintoms, ankstyvos menopauzės moterims [14].

Gydymo trukmė turi būti pagrįsta sveikatos stebėjimu. Kartu su menopauzės hormonų terapija turi būti atliekami reguliarūs periodiniai tyrimai, įskaitant dubens tyrimus, gimdos kaklelio vėžio tyrimus ir mamografiją [14].

Kim *et al.* padarė išvadas, kad gydymo menopauzės hormonais rizika ir nauda greičiausiai priklauso nuo gydomų moterų savybių [55]. Menopauzės gydymas hormonais vis dar nerekomenduojamas lėtinių ligų profilaktikai; tačiau, tinkamai įvertinus pagrindines ligas ir gydymo pradžios laiką, jis gali turėti teigiamą poveikį širdies ir kraujagyslių ligoms bei mirštamumui moterims po menopauzės, turinčioms sunkių menopauzės simptomų. Be to, moterims, kurioms yra didesnė venų tromboembolijos ir insulto rizika, menopauzės simptomams gydyti gali būti pasiūlytas neoralinis

menopauzės hormoninis gydymas, palyginus su geriamaisiais. Reikia atlikti tolesnius tyrimus, siekiant iširti etninės priklausomybės ar specifinių menopauzės hormonų gydymo tipų įtaką [55].

4. Išvados

Įrodyta, kad amžius menopauzės metu, menopauzės tipas, stadija, endogeninis estradiolis, su menopauze susiję simptomai, lipidų, kraujospūdžio ir kraujagyslių pokyčiai, metabolinis sindromas, svorio padidėjimas ir riebalinė masė, priklausomi nuo reprodukcinio senėjimo etapų, turi įtakos kardiovaskulinių ligų išsivystymo rizikai. Nors dar daug reikia išmokti apie ryšį tarp pereinamojo menopauzės laikotarpio ir moterų širdies ir kraujagyslių ligų rizikos, šis moterų gyvenimo periodas yra tiek biologiškai, tiek kliniškai svarbus momentas, skirtas spręsti rizikos veiksnių pokyčius.

Paskutinio trisdešimtmečio metu atlikti tyrimai ir stebėjimai nustatė menopauzės hormoninio gydymo (ypač estrogeno) kardioprotekcinį poveikį, priklausančią nuo estrogeno dozės, vartojimo būdo, laiko po menopauzės, vartojimo trukmės, patologijos ir amžiaus.

Literatūros šaltiniai

1. Zhao D, Guallar E, Ouyang P, Subramanya V, Vaidya D, Ndumele CE, et al. Endogenous Sex Hormones and Incident Cardiovascular Disease in Post-Menopausal Women. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2555–66.
2. Chiu MH, Heydari B, Batulan Z, Maarouf N, Subramanya V, Schenck-Gustafsson K, et al. Coronary artery disease in post-menopausal women: are there appropriate means of assessment? *Clinical Science.* 2018;132:1937–52.

3. Newson L. Menopause and cardiovascular disease. *Post Reprod Health*. 2018;24:44–9.
4. Celermajer DS, Chow CK, Marijon E, Anstey NM, Woo KS. Cardiovascular disease in the developing world: prevalences, patterns, and the potential of early disease detection. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1207–16.
5. Chae CU, Derby CA. The menopausal transition and cardiovascular risk. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38:477–88.
6. Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Ghanbarian A, Azizi F. Effect of menopause on cardiovascular disease and its risk factors: a 9-year follow-up study. *Climacteric*. 2014;17:164–72.
7. Honour JW. Biochemistry of the menopause. *Ann Clin Biochem*. 2018;55:18–33.
8. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142:e506–32.
9. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science*. 2005;308:1583–7.
10. Crandall CJ, Barrett-Connor E. Endogenous sex steroid levels and cardiovascular disease in relation to the menopause: a systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42:227–53.
11. Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1996;866:1–107.
12. Zhu D, Chung H-F, Pandeya N, Dobson AJ, Cade JE, Greenwood DC, et al. Relationships between intensity, duration, cumulative dose, and timing of smoking with age at menopause: A pooled analysis of individual data from 17 observational studies. *PLoS Med*. 2018;15:e1002704.
13. Zhu D, Chung H-F, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*. 2019;4:e553–64.
14. Naftolin F, Friedenthal J, Nachtigall R, Nachtigall L. Cardiovascular health and the menopausal woman: the role of estrogen and when to begin and end hormone treatment. *F1000Res*. 2019;8:1576.
15. Hevener AL, Zhou Z, Moore TM, Drew BG, Ribas V. The impact of ER α action on muscle metabolism and insulin sensitivity - Strong enough for a man, made for a woman. *Mol Metab*. 2018;15:20–34.
16. El Khoudary SR, Thurston RC. Cardiovascular Implications of the Menopause Transition. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2018;45:641–61.
17. Ley SH, Li Y, Tobias DK, Manson JE, Rosner B, Hu FB, et al. Duration of Reproductive Life Span, Age at Menarche, and Age at Menopause Are Associated With Risk of Cardiovascular Disease in Women. *JAHA*. 2017;6:e006713.
18. Dam V, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, Groenwold RHH, Peters SAE, Burgess S, et al. Association of menopausal characteristics and risk of coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *International Journal of Epidemiology*. 2019;48:1275–85.
19. Appiah D, Schreiner PJ, Demerath EW, Loehr LR, Chang PP, Folsom AR. Association of Age at

- Menopause With Incident Heart Failure: A Prospective Cohort Study and Meta-Analysis. *JAHA*. 2016;5:e003769.
20. Son MK, Lim N-K, Lim J-Y, Cho J, Chang Y, Ryu S, et al. Difference in blood pressure between early and late menopausal transition was significant in healthy Korean women. *BMC Women's Health*. 2015;15:64.
21. Derby CA, Crawford SL, Pasternak RC, Sowers M, Sternfeld B, Matthews KA. Lipid Changes During the Menopause Transition in Relation to Age and Weight: The Study of Women's Health Across the Nation. *American Journal of Epidemiology*. 2009;169:1352–61.
22. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Finneran P, Klarin D, Bhatt DL, et al. Association of Premature Natural and Surgical Menopause With Incident Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019;322:2411.
23. Thurston RC, Bhasin S, Chang Y, Barinas-Mitchell E, Matthews KA, Jasuja R, et al. Reproductive Hormones and Subclinical Cardiovascular Disease in Midlife Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103:3070–7.
24. El Khoudary SR, Santoro N, Chen H-Y, Tepper PG, Brooks MM, Thurston RC, et al. Trajectories of estradiol and follicle-stimulating hormone over the menopause transition and early markers of atherosclerosis after menopause. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:694–703.
25. Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M, Lello S, Maffei S, Nappi RE. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric*. 2017;20:306–12.
26. El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, Avis NE, Brooks MM, Thurston RC, et al. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 19]; Publish Ahead of Print. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/GME.0000000000001424>
27. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation*. 2008;118:1234–40.
28. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Powell LH, Matthews KA. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause*. 2011;18:352–8.
29. Muka T, Oliver-Williams C, Colpani V, Kunutsor S, Chowdhury S, Chowdhury R, et al. Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. DeAngelis MM, editor. *PLoS ONE*. 2016;11:e0157417.
30. Thurston RC, El Khoudary SR, Tepper PG, Jackson EA, Joffe H, Chen H-Y, et al. Trajectories of Vasomotor Symptoms and Carotid Intima Media Thickness in the Study of Women's Health Across the Nation. *Stroke*. 2016;47:12–7.
31. Thurston RC, Chang Y, von Känel R, Barinas-Mitchell E, Jennings JR, Hall MH, et al. Sleep Characteristics and Carotid Atherosclerosis Among Midlife Women. *Sleep* [Internet]. 2017 [cited 2022 Apr 19];40. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article/doi/10.1093/sleep/zsw052/2666709>

32. Matthews KA, Everson-Rose SA, Kravitz HM, Lee L, Janssen I, Sutton-Tyrrell K. Do reports of sleep disturbance relate to coronary and aortic calcification in healthy middle-aged women?: Study of Women's Health Across the Nation. *Sleep Medicine*. 2013;14:282–7.
33. Zhou Y, Yang R, Li C, Tao M. Sleep disorder, an independent risk associated with arterial stiffness in menopause. *Sci Rep*. 2017;7:1904.
34. Thurston RC, Karvonen-Gutierrez CA, Derby CA, El Khoudary SR, Kravitz HM, Manson JE. Menopause versus chronologic aging: their roles in women's health. *Menopause*. 2018;25:849–54.
35. El Khoudary SR. HDL and the menopause: Current Opinion in Lipidology. 2017;28:328–36.
36. El Khoudary SR, Wang L, Brooks MM, Thurston RC, Derby CA, Matthews KA. Increase HDL-C level over the menopausal transition is associated with greater atherosclerotic progression. *Journal of Clinical Lipidology*. 2016;10:962–9.
37. Rosenson RS, Brewer HB, Chapman MJ, Fazio S, Hussain MM, Kontush A, et al. HDL Measures, Particle Heterogeneity, Proposed Nomenclature, and Relation to Atherosclerotic Cardiovascular Events. *Clinical Chemistry*. 2011;57:392–410.
38. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-Rose SA, Sowers MF, Sternfeld B, et al. Are Changes in Cardiovascular Disease Risk Factors in Midlife Women Due to Chronological Aging or to the Menopausal Transition? *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54:2366–73.
39. Gurka MJ, Vishnu A, Santen RJ, DeBoer MD. Progression of Metabolic Syndrome Severity During the Menopausal Transition. *JAHA*. 2016;5:e003609.
40. Lloyd-Sherlock P, Beard J, Minicuci N, Ebrahim S, Chatterji S. Hypertension among older adults in low- and middle-income countries: prevalence, awareness and control. *Int J Epidemiol*. 2014;43:116–28.
41. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903–13.
42. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens*. 1989;3:427–33.
43. Vasani RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001;345:1291–7.
44. Greendale GA, Sternfeld B, Huang M, Han W, Karvonen-Gutierrez C, Ruppert K, et al. Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight*. 2019;4:e124865.
45. Franklin RM, Ploutz-Snyder L, Kanaley JA. Longitudinal changes in abdominal fat distribution with menopause. *Metabolism*. 2009;58:311–5.
46. Iacobellis G, Gao Y-J, Sharma AM. Do cardiac and perivascular adipose tissue play a role in atherosclerosis? *Curr Diab Rep*. 2008;8:20–4.
47. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasani RS, et al. Pericardial Fat, Visceral Abdominal Fat, Cardiovascular Disease Risk Factors, and Vascular Calcification in a Community-Based Sample: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:605–13.

48. El Khoudary SR, Shields KJ, Janssen I, Hanley C, Budoff MJ, Barinas-Mitchell E, et al. Cardiovascular Fat, Menopause, and Sex Hormones in Women: The SWAN Cardiovascular Fat Ancillary Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100:3304–12.
49. El Khoudary SR, Zhao Q, Venugopal V, Manson JE, Brooks MM, Santoro N, et al. Effects of Hormone Therapy on Heart Fat and Coronary Artery Calcification Progression: Secondary Analysis From the KEEPS Trial. *JAHA*. 2019;8:e012763.
50. El Khoudary SR, Venugopal V, Manson JE, Brooks MM, Santoro N, Black DM, et al. Heart fat and carotid artery atherosclerosis progression in recently menopausal women: impact of menopausal hormone therapy: The KEEPS trial. *Menopause*. 2020;27:255–62.
51. Venetsanaki V, Polyzos SA. Menopause and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review Focusing on Therapeutic Perspectives. *CVP*. 2019;17:546–55.
52. Veronese N, Notarnicola M, Osella AR, Cisternino AM, Reddavid R, Inguaggiato R, et al. Menopause Does Not Affect Fatty Liver Severity In Women: A Population Study in a Mediterranean Area. *EMIDDT*. 2018;18:513–21.
53. Park SH, Park YE, Lee J, Choi JH, Heo NY, Park J, et al. Lack of association between early menopause and non-alcoholic fatty liver disease in postmenopausal women. *Climacteric*. 2020;23:173–7.
54. Turola E, Petta S, Vanni E, Milosa F, Valenti L, Critelli R, et al. Ovarian senescence increases liver fibrosis in humans and zebrafish with steatosis. *Disease Models & Mechanisms*. 2015;dmm.019950.
55. Kim J-E, Chang J-H, Jeong M-J, Choi J, Park J, Baek C, et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep*. 2020;10:20631.
56. Chen L, Mishra GD, Dobson AJ, Wilson LF, Jones MA. Protective effect of hormone therapy among women with hysterectomy/oophorectomy. *Human Reproduction*. 2017;1–8.
57. Chester RC, Kling JM, Manson JE. What the Women’s Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy. *Clin Cardiol*. 2018;41:247–52.
58. Bhupathiraju SN, Grodstein F, Rosner BA, Stampfer MJ, Hu FB, Willett WC, et al. Hormone Therapy Use and Risk of Chronic Disease in the Nurses’ Health Study: A Comparative Analysis With the Women’s Health Initiative. *Am J Epidemiol*. 2017;186:696–708.