

Cévní onemocnění u žen před menopauzou

MUDr. Jan Piřha, CSc.

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny, IKEM, Praha

Aterosklerotické onemocnění postihuje ženy podobně jako muže. Nicméně u žen vzniká, progreduje a klinicky se manifestuje až ve vyšším věku. Z hlediska vzniku aterosklerotických změn jsou ženy, zejména před menopauzou, na rozdíl od mužů více citlivé na kouření, diabetes mellitus a zřejmě na dyslipidemie projevující se nadbytkem remnantních lipoproteinů; mechanismy této zvýšené citlivosti zatím nejsou známy. Hlavní příčinou rozdílů mezi muži a ženami jsou zřejmě ženské pohlavní hormony, především estrogeny; ty po menopauze výrazně klesají, což vede ke zvýšení kardiovaskulárního rizika. Přesto nevedla náhradní substituční terapie u žen po menopauze ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod. Proto je v současnosti kladen hlavní důraz na příznivé ovlivnění hlavních rizikových faktorů, především kouření, diabetes mellitus a hladiny triglyceridů, a to optimálně již před menopauzou. Podobně jako u mužů jsou i u žen hlavním lékem volby při poruchách látkové výměny lipidů inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzymu A reduktázy (statiny), snižující LDL cholesterol, a to především v případech již přítomného kardiovaskulárního onemocnění aterosklerotického původu. Menopauza je sice určitým milníkem, po kterém se výskyt kardiovaskulárních onemocnění aterosklerotického původu zvyšuje, nicméně základy těchto onemocnění vznikají již před menopauzou.

Klíčová slova: ženy, kardiovaskulární onemocnění, ateroskleróza, rizikové faktory, pohlavní rozdíly.

Vascular disease in women before menopause

Atherosclerotic disease affects women to similar extent as men. Nevertheless, in women atherosclerosis develops and progresses later in life. Regarding atherosclerotic changes and cardiovascular risk factors, women are more susceptible to smoking, diabetes mellitus and dyslipidemia, the latter mainly represented by remnant lipoproteins; mechanisms of this increased sensitivity are not yet known. The main reason for the differences between men and women could be female sex hormones, namely estrogens. After menopause the level of estrogen significantly decreases and leads to an increased cardiovascular risk. However, hormone replacement therapy exerted no protective effect to menopausal women. Therefore, recently the main approach is focused on management of traditional cardiovascular risk factors, especially smoking, diabetes mellitus, and elevated triglycerides and optimally it should precede menopause. Similarly as in men in women the drug of choice to correct dyslipidemias are 3-hydroxy 3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins), lowering mainly LDL cholesterol, especially in the population of women with already present cardiovascular disease of atherosclerotic origin. Despite menopause is considered as a time of acceleration of atherosclerotic changes, the latter could begin yet before reaching this point.

Key words: women, cardiovascular disease, atherosclerosis, risk factors, gender differences.

Med. praxi 2014; 11(5): 207–209

Aterosklerotické postižení patří stále mezi hlavní příčiny úmrtnosti v České republice. Výskyt těchto onemocnění a jejich fatálních aterosklerotických komplikací je zcela srovnatelný mezi muži a ženami, přitom u žen zdaleka předčí svým výskytem nejvíce obávaná nádorová onemocnění. Hlavní rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění jsou poměrně spolehlivě definovány. Mezi čtyři hlavní ovlivnitelné patří poruchy látkové výměny lipidů, kouření, diabetes mellitus a hypertenze. Vliv těchto rizikových faktorů na cévní stěnu a dále vznik, progres a následně klinická manifestace aterosklerotických změn se mezi muži a ženami v řadě aspektů liší.

Ženy jsou z hlediska aterosklerotických změn citlivější ke kouření (1), k diabetes mellitus (2) a k remnantním lipoproteinům (3), a to již před menopauzou. Důvod těchto rozdílů není známý, může se jednat o sníženou detoxifikační schopnost ženského organismu zbavovat se některých látek, především těch vznikajících při kouření; důležitou roli může hrát i snížený počet vasa vasorum v některých tepenných povodích, například v tepnách

dolních končetin. Manifestace závažných kardiovaskulárních příhod je u žen posunuta přibližně o deset let ve srovnání s muži. Po menopauze se riziko kardiovaskulárních příhod mezi ženami a muži začíná postupně vyrovnávat, nicméně základy aterosklerotického procesu se projevují již před ní. Hlavní příčinou těchto rozdílů je s největší pravděpodobností vyšší hladina ženských pohlavních hormonů, především estrogenů před menopauzou a pokles jejich koncentrací po ní.

Z hlediska vzniku a progresu aterosklerózy a vzniku kardiovaskulárních onemocnění jsou tedy hlavním specifickým žen již zmíněné estrogeny. Jejich hlavní účinky na kardiovaskulární systém byly opakovaně popsány v několika publikacích a mají především ateroprotektivní účinek (4).

Odhad hormonálního stavu a hladiny ochranných pohlavních hormonů je u žen založen především na anamnestických datech – přítomnosti či nepřítomnosti menstruačního krvácení. K definici menopauzy se také někdy stanoví hladina folikuly stimulujícího hormonu (FSH). Jednou z nejčastěji používaných klasifikací

k určení reprodukčního stavu žen, včetně menopauzy je klasifikace dle studie SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) (5), která je založena právě na době poslední menstruace, doplněná stanovením FSH. Menopauza je v zásadě definována jako anamnéza posledního menstruačního krvácení před více než 365 dny, při současně přítomné vyšší hladině FSH, nad 40 IU/l. Průměrný věk menopauzy je přibližně 51 let.

Při poklesu estrogenů v období menopauzy stoupá v krvi LDL cholesterol, stagnuje či klesá ochranný HDL cholesterol, ale hlavně stoupají triglyceridy, rizikovější pro ženskou populaci. Dochází k většímu výskytu centrální obezity, s ní spojené inzulínové rezistence a především vzestupu krevního tlaku – tyto faktory jsou často vzájemně provázány (6, 7). Po menopauze také stoupají protrombogenní faktory, především fibrinogen. Časnější menopauza, především chirurgicky navozená, je považována za rizikovou z hlediska vzniku kardiovaskulárních příhod aterosklerotického původu. Ve vztahu kardiovaskulárních onemocnění a menopauzy

hrají velice důležitou úlohu i dva tradiční kardiovaskulární rizikové faktory, které komplikují interpretaci negativního účinku menopauzy na kardiovaskulární systém. Jedná se o kouření, které posunuje období menopauzy do mladších věkových skupin, opačně pak působí nadváha, která menopauzu oddaluje. To může vysvětlovat i protichůdnost výsledků některých studií – v rozsáhlé studii z Velké Británie nebyl například zjištěn výrazný vliv menopauzy na výskyt kardiovaskulárních onemocnění, pokud byla důsledně provedena standardizace na věk a kouření (8).

I když podávání ženských pohlavních hormonů by mělo teoreticky vést k prevenci aterosklerózy a jejích komplikací, dvě rozsáhlé kontrolované klinické studie, ve kterých byla podávána hormonální substituční terapie, tento účinek neprokázaly (9, 10). Pouze menší dánská studie (11) prokázala příznivý efekt této léčby u relativně mladších žen. Jednou z teorií absence účinku hormonální substituční terapie na prevenci aterosklerotických komplikací je teorie „načasování“ (12–13), která předpokládá, že různá stadia aterosklerotických změn mohou na léčbu reagovat s odlišnou citlivostí. Pokročilé aterosklerotické změny mohou být odolnější proti léčbě estrogenu. Je zajímavé, že pokud ženy užívaly současně s hormonální terapií statiny, nebyly vystaveny vyššímu riziku a z hormonální terapie spíše profitovaly. Jednalo se však až o následné subanalýzy, jejichž výpovědní hodnota je nižší. Na základě uvedených klinických studií není hormonální substituční léčba k prevenci kardiovaskulárních příhod v současnosti doporučována (14).

Je však důležité zmínit, že podávání hormonální substituční terapie u žen po hysterektomii a/nebo ovariectomii ve věku 50–59 let mírně, ale významně snížilo mortalitu především na kardiovaskulární onemocnění – 13 z 10 000 žen za rok při této léčbě se vyhnulo úmrtí na kardiovaskulární příhodu. U mladších žen, které do studie zařazeny nebyly, lze teoreticky očekávat ještě větší účinek. V publikaci zaměřené na tuto problematiku autoři spočítali, že vinou nekriticky vysazované hormonální terapie u žen po hysterektomii/ovariectomii, které v hlavních analýzách hodnoceny nebyly, jich jenom ve Spojených státech amerických umírá až 100 000 ročně navíc; těmto úmrtím lze přitom zabránit (15).

Z hlediska celkové prevence kardiovaskulárních onemocnění jsou od roku 1999 opakovaně publikována a aktualizována mezinárodní doporučení zaměřená na ženskou populaci, poslední aktualizace byly publikovány nedávno (16). Na základě posledních doporučení jsou ženy rozděleny na tři skupiny. V této klasifikaci

se zdůrazňují především klasické rizikové faktory, reprodukční stav nehraje zásadní roli, a jsou proto aplikovatelná i na ženy i před menopauzou.

■ **Vysoce rizikové**, s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním na podkladě aterosklerózy, ženy v konečné fázi selhání ledvin, s anamnézou diabetes mellitus či s kalkulozaným 10letým rizikem kardiovaskulární příhody vyšším než 10%.

■ **Rizikové** s přítomným alespoň jedním z následujících rizikových faktorů: kouření, krevní tlak v systole více než 120 mm Hg, nebo v diastole více než 80 mm Hg, léčená hypertenze, (především centrální) obezita, dyslipidemie, špatná fyzická kondice, metabolický syndrom, známky preklinické aterosklerózy, systémové autoimunní onemocnění, anamnéza preeklampsie, gestační diabetes mellitus, těhotenská hypertenze.

■ **V ideálním kardiovaskulárním stavu**, kdy žena musí splnit **všechny** následující podmínky: neléčený celkový cholesterol méně než 5,2 mmol/L, systolický krevní tlak méně než 120 mm Hg a diastolický krevní tlak méně než 80 mm Hg, neléčená lačná glykemie méně než 5,5 mmol/l, body mass index méně než 25 kg/m², nekuřáctví, středně intenzivní fyzická aktivita alespoň 150 minut týdně nebo intenzivní cvičení alespoň 75 minut týdně, ideální dieta ke kontrole vysokého krevního tlaku DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) (17).

K upřesnění rizika u žen je dle posledních doporučení nutné navíc podrobněji doplnit anamnézu týkající se komplikací v těhotenství: preeklampsie, těhotenská hypertenze a gestačního diabetu mellitu, které také zvyšují riziko následných kardiovaskulárních příhod. V současnosti probíhají intenzivní diskuse z hlediska účinnosti snižování LDL cholesterolu u žen, a to především v primární prevenci, tedy u žen bez přítomného kardiovaskulárního onemocnění aterosklerotického původu. V jednotlivých primárně preventivních studiích nebylo spolehlivě prokázáno, že podávání inhibitorů 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzymu A reduktázy (statinů) skutečně přináší ženám prospěch, i když výsledky metaanalýz svědčí pro příznivý účinek statinů. Většina odborníků se domnívá, že se nejedná o menší účinnost statinů u žen, ale o celkově menší zastoupení žen v primárně preventivních studiích, a tím o snížení síly statistického hodnocení. Tento názor potvrzuje i poslední rozsáhlá primárně preventivní studie JUPITER, ve které byl příznivý účinek statinů, konkrétně rosuvastatinu,

prokázán i u žen (18). Nicméně v této studii byli zařazeni pacienti s nižší hladinou LDL cholesterolu a s vyšší hladinou C-reaktivního proteinu a navíc byl v této populaci vysoký výskyt řady rizikových faktorů typu metabolického syndromu; jednalo se tedy o poměrně rizikovou populaci.

Jedním z velice citlivých období vzniku aterosklerotických změn u žen může být přechod do menopauzy. Ten je přitom relativně jednoduché zachytit v běžné klinické praxi anamnézou nepravidelného menstruačního cyklu provázeného často výraznými subjektivními obtížemi. Proto v tomto období ženy vyhledávají lékaře pro různé obtíže a zároveň jsou i více vnímavé k doporučení režimových změn. Právě období přechodu do menopauzy je i dle našich analýz v observační longitudinální studii velice důležité pro vývoj rizikového stavu žen ve středním věku (19–20) a mohlo by být optimálním obdobím k intervenci všech rizikových faktorů.

Na základě současných znalostí je vhodné intervenovat již u žen před menopauzou především kuřácké návyky a sníženou fyzickou aktivitu, a tím snížit i riziko vzniku diabetes mellitus, případně zabránit vzestupu remnantních lipoproteinů. Pro zlepšení lipidového spektra je vhodné se zaměřit i na tak zvané reziduální lipidové riziko – vyšší triglyceridy a nižší HDL cholesterol; tyto lze příznivě ovlivnit právě ukončením kouření a vyšší pohybovou aktivitou. Nicméně u žen s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním je zásadní kromě těchto intervencí i podávání statinů a snížení LDL cholesterolu. Optimální stav rizikových faktorů u žen je uveden v tabulce 1. Menopauza je sice určitým milníkem, po kterém se výskyt kardiovaskulárních onemocnění aterosklerotického původu výrazně zvyšuje, ale základy těchto onemocnění vznikají již před menopauzou.

Podpořeno MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“) a grantem IGA MZ ČR č. NT 14008-3/2013

Literatura

1. 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: 1297–305.
2. Barrett-Connor E, Cohn BA, Wingard DL, et al. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? *JAMA* 1991; 265: 627–631.
3. McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, et al. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 229–236.
4. Pappa T, Alevizaki M. Endogenous sex steroids and cardiovascular and cerebrovascular disease in the postmenopausal period. *Eur. J. Endocrinol.* 2012; 167: 145–156.
5. Santoro N, Sutton-Tyrrell K. The SWAN song: Study of Women's Health Across the Nation's recurring themes. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2011; 38: 417–423.

6. Cifkova R, Pitha J, Lejskova M, et al. Blood pressure around the menopause: a population Study. *J. Hypertens.* 2008; 26(10): 1976–1982.
7. Lejsková M, Alušik S, Suchánek M, et al. Menopause: clustering of metabolic syndrome components and population changes in insulin resistance. *Climacteric* 2011; 14(1): 83–91.
8. Vaidya D, Becker DM, Bittner V, et al. Ageing, menopause, and ischaemic heart disease mortality in England, Wales, and the United States: modelling study of national mortality data. *BMJ.* 2011; 343: d5170.
9. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA.* 2002; 288: 49–57. Erratum in: *JAMA* 2002; 288(9): 1064.
10. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
11. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ.* 2012; 345: e6409.
12. Clarkson TB. Can women be identified that will derive considerable cardiovascular benefits from postmenopausal estrogen therapy? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 37–39.
13. Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause* 2007; 14(3): 373–384.
14. Moyer VA. U.S. Preventive Services Task Force. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* 2013; 158(1): 47–54.
15. Sarrel PM, Njike VY, Vinante V, et al. The mortality toll of estrogen avoidance: an analysis of excess deaths among hysterectomized women aged 50 to 59 years. *Am. J. Public Health.* 2013; 103: 1583–1588.
16. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. *Circulation* 2011; 124: 2145–54.
17. "Your Guide To Lowering Your Blood Pressure With DASH". US Department of Health and Human Services. <http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/hbp/dash/>.
18. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation.* 2010; 121: 1069–1077.
19. Pitha J, Králová-Lesná I, Sekerková A, et al. Menopausal transition enhances the atherogenic risk of smoking in middle aged women. *Int.J. Cardiol.* 2013; 168: 190–196.
20. Pitha J, Auzký O, Kovář J, et al. Changes in cardiovascular risk profile in women after menopause (Prague Pre and Post Menopausal Female study), *Cor et Vasa* 2014; 56: e113 – e117.

Článek přijat redakcí: 23. 5. 2014
Článek přijat k publikaci: 31. 7. 2014

MUDr. Jan Pitha, CSc.

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy,
Centrum experimentální medicíny, IKEM
Vítězská 1958/9, 14021 Praha 4
japi@ikem.cz
