

MOŽNOSTI PREVENČIE KARDIOVASKULÁRNYCH OCHORENÍ U ŽIEN PO MENOPAUZE

Miroslav Borovský, Michaela Lattáková

I. gynekologicko-pôrodnická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a FNsP, Bratislava

Kardiovaskulárne ochorenia sú v rozvinutých krajinách hlavnou príčinou mortality a morbiditu žien po 50-ke. Epidemiológia, symptómy a progresia kardiovaskulárnych ochorení je rozdielna u žien a u mužov. U žien sa kardiovaskulárne ochorenie rozvinie asi o 10 rokov neskôr než u mužov, typicky po menopauze. Vzhľadom na rozdielne vplyvy kardiovaskulárnych rizikových faktorov u žien a u mužov, mala by byť rozdielna aj stratégia prevencie. U žien by mali byť prioritou kontrola krvného tlaku a glukózového metabolizmu. Hormonálna substitučná liečba, ak liečime správne ženy v správnom čase, by mohla v prevencii kardiovaskulárnych chorôb zohrať dôležitú úlohu. **Kľúčové slová:** kardiovaskulárne ochorenia, menopauza, hormonálna substitučná liečba.

PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Cardiovascular disease is the leading cause of mortality and morbidity in women after the age of 50 years in most developed countries. Epidemiology, symptoms and progression of cardiovascular disease are different in women than in men. Indeed, women develop cardiovascular disease when they are about 10 years older than men and typically after the menopause. Because of the different impact of cardiovascular risk factors in men and women, the strategies for prevention should be different in the two genders. In women, the control of blood pressure and glucose metabolism should be a priority. Furthermore, hormone replacement therapy may still have a role in the prevention of cardiovascular disease if given to the right woman at the right time.

Key words: cardiovascular diseases, menopause, hormone replacement therapy.

Via pract., 2008, roč. 5 (4/5): 186–187

Kardiovaskulárne ochorenia vo vzťahu k menopauze

V rozvinutých krajinách stúpa mortalita žien na kardiovaskulárne ochorenia a každoročne zomiera na tieto ochorenia stále viac žien než mužov. Neustály vzostup kardiovaskulárnych ochorení u žien je čiastočne podmienený rastom populácie postmenopauzálnych žien. **Deficit ovariálnych hormónov** hrá pri vzniku kardiovaskulárnych ochorení podstatnú úlohu. Ukončenie činnosti ovárií **redukuje priaznivý účinok hormónov** vaječníka na kardiovaskulárne funkcie a **má negatívne účinky na tradičné rizikové faktory** ochorenia koronárnych artérií, ako sú arteriálna hypertenzia, dyslipidémia, nadváha, diabetes a pod. (1).

Kardiovaskulárne rizikové faktory v menopauze

Kardiovaskulárne rizikové faktory majú u oboch pohlaví rozličnú dôležitosť pri vzniku ochorenia. U mužov je to najmä celkový a LDL cholesterol a u žien **zvýšený krvný tlak (TK), hypertriglyceridémia a diabetes**. Signifikantné zmeny v lipoproteínovom profile sa u žien objavujú po 50-ke, zatiaľ čo u mužov majú tendenciu objaviť sa skôr, v nižšom veku.

Zmeny v lipidoproteínovom profile

Viaceré štúdie dokázali, že menopauza sa spája s nepriaznivými zmenami v lipoproteínovom profile: **triglyceridy, celkový a LDL cholesterol a lipoproteín (a) stúpajú a HDL cholesterol klesá**. Zvýšená

koncentrácia triglyceridov, ktorá sa často spája s abnormalitami metabolizmu glukózy, má horšiu prognózu pre ženy než pre mužov. Zvýšené triglyceridy po menopauze v spojení so zvýšenou koncentráciou lipoproteínu (a) môžu predstavovať dôležitý negatívny faktor pre koaguláciu (2, 3).

Diabetes mellitus

U oboch pohlaví zvyšujú riziko kardiovaskulárnych ochorení diabetes, porušená glukózová tolerancia a hyperinzulinémia. Avšak **účinnosť diabetu ako príčiny kardiovaskulárneho ochorenia je vážnejšia u žien** než u mužov, predovšetkým ak sa spája so zvýšeným krvným tlakom. Diabetes eliminuje protektívny účinok ženského pohlavia: premenopauzálna ženy s diabetom majú približne rovnaké riziko ako muži diabetici rovnakého veku.

Zmeny v inzulínovej rezistencii

Menopauza sa spája s progresívnym poklesom glukózou stimulovanej sekrécie inzulínu. Štúdie ukázali **zvýšenú incidenciu inzulínovej rezistencie a pokles senzitivity inzulínu** po menopauze, ako faktoru nielen poklesu estrogénov, ale tiež zmien v telesnej hmotnosti a aktivity sympatiku po menopauze. Prospektívne štúdie ukázali, že hypertenzia sa vyvinie častejšie u žien s inzulínovou rezistenciou než u žien s normálnou senzitivitou inzulínu. Predpokladá sa, že **inzulínová rezistencia** je pri vzniku hypertenzie **kľúčovým faktorom** (4, 5).

Arteriálna hypertenzia

Hypertenzia je častejšia u mladších mužov než u žien, ale tento trend sa po 60-ke obracia. Deficit ovariálnych hormónov hrá dôležitú úlohu v prejavení sa arteriálnej hypertenzie po menopauze, keďže sa ukázalo, že postmenopauzálna ženy majú **vyššiu incidenciu arteriálnej hypertenzie** v porovnaní s premenopauzálnymi ženami rovnakého veku. Deficit estrogénov má priamy účinok na cievné riečisko, pretože **estradiol** je vazoaktívna substancia, ktorá redukuje periférnu cievnú rezistenciu. Vplyv deficitu ovariálnych hormónov na **vznik arteriálnej hypertenzie** je ovplyvnený nielen **stratou estrogénmi indukovanej vazodilatácie**, ale tiež **zvýšenou aktivitou sympatiku a hyperinzulinémiou**, ktoré sa po menopauze prejavujú. Tieto faktory sú pozitívne ovplyvnené **hormonálnou substitučnou liečbou** (HSL). Vznik arteriálnej hypertenzie u žien sa spája s **aktiváciou renín-angiotenzín-aldosterónového systému** (RAAS), ktorý zohráva významnú úlohu pri kontrole tlaku krvi a objemu telesných tekutín. Aktivácia RAAS môže mať za následok nielen priame zvýšenie TK, ale tiež stimuláciu endotelínu a oxidatívneho stresu s následným zvýšením TK u postmenopauzálnych žien (6).

Obezita a arteriálna hypertenzia

U mužov aj u žien je vznik arteriálnej hypertenzie v jasnom vzťahu k zvýšeniu body mass indexu (BMI) a k zvýšenému podielu viscerálneho tuku so súvisiacimi početnými metabolickými rizikovými fak-

tormi na kardiovaskulárne ochorenia. **Distribúcia telesného tuku je rozdielna** u žien a u mužov a má rozdielne dôsledky na kardiovaskulárne riziko. Muži majú zvýšenú prevalenciu androidnej obezity spájanej so zvýšeným výskytom kardiovaskulárnych rizikových faktorov. **Gynoidný typ** rozdelenia tuku, častejší u žien, súvisí s funkciou ovárií a môže sa **po menopauze meniť**. Už v prvom roku po menopauze majú ženy tendenciu zvýšenia hmotnosti s redistribúciou telesného tuku z gynoidného na **androidný typ**. Tieto zmeny sú menšie u žien liečených HSL (7). Vzťah medzi obezitou a TK nemôžeme vysvetliť hemodynamikou, ani zvýšený príjem sodíka u osôb s nadváhou nie je na vysvetlenie vzniku hypertenzie dostatočný. Exaktne však nepoznáme ani mechanizmus, ktorým ovplyvňuje deficit ovariálnych hormónov prírastok hmotnosti a androidný typ distribúcie tuku. Určite hrá úlohu **relatívny vzostup koncentrácie androgénov spolu so zmenami funkcie štítnej žľazy**.

Prevenia kardiovaskulárnych ochorení po menopauze

Primárna prevencia

Klinické manifestácie a progresia kardiovaskulárneho ochorenia je odlišná u oboch pohlaví, u žien sa datuje vznik kardiovaskulárneho ochorenia vo vyššom veku – o 10 až 20 rokov starších v porovnaní s mužmi. Vzhľadom na odlišnú dôležitosť kardiovaskulárnych rizikových faktorov pri determinácii kardiovaskulárneho rizika u mužov a u žien by mal byť rozdielny aj prístup k primárnej prevencii. U žien by mala byť **prioritou prevencia diabetu a liečba arteriálnej hypertenzie**, predovšetkým u žien s inzulínovou rezistenciou a metabolickým syndrómom (6).

Sekundárna prevencia

Terapeutický prístup k postmenopauzálnym ženám s rizikovými kardiovaskulárnymi faktormi musí zahŕňať **modifikáciu životného štýlu** ako aj **farmakologickú intervenciu**.

Redukcia hmotnosti

U pacientiek s nadváhou je redukcia hmotnosti účinným a dlhodobo dobre tolerovaným spôsobom prevencie diabetu a arteriálnej hypertenzie, ale štúdiá ukazujú, že z programu redukcie hmotnosti vypadáva v priebehu 1 – 2 rokov 50 až 70 % žien.

Antihypertenzívna liečba

Agresívna kontrola TK je známa v redukcii incidencie kardiovaskulárnych príhod. Častý výskyt metabolického syndrómu u postmenopauzálnych hypertoničiek je dôležitý z hľadiska terapeutického prístupu, keď niektoré **antihypertenzívne lieky** môžu ešte zhoršiť už **alterovaný metabolický profil** týchto pacientok, pričom iné lieky môžu mať v tomto ohľade priaznivé účinky.

Hormonálna substitučná liečba (HSL)

Napriek veľkému počtu štúdií, ktoré ukázali významnú redukciu kardiovaskulárnych príhod pri podávaní čistých estrogénov alebo aj v kombinácii s niektorými gestagénmi u žien, u ktorých sa s liečbou začalo skoro po menopauze, randomizované kontrolované štúdie neukázali kardioprotektívny účinok HSL. Do týchto štúdií boli však zaradené predovšetkým ženy v neskej postmenopauze. Začiatok HSL neskôršie v postmenopauze sa môže spájať so zvýšenou incidenciou kardiovaskulárnych rizikových faktorov a so zníženou reakciou ciev na podávané estrogény.

Nedávna metaanalýza randomizovaných štúdií **o vplyve HSL na kardiovaskulárny aparát** ukázala, že HSL sa spája so **signifikantnou redukciou kardiovaskulárnych príhod u žien, ktoré začali HSL pred 60-kou**, zatiaľ čo sa nezistil **žiadny účinok u žien po 60-ke** (8).

Výber typu HSL, dávky, spôsobu podania a výber gestagénu sú v popredí pozornosti, pretože podľa ich chemickej štruktúry majú gestagény rôzne metabolické účinky a rozličný vplyv na cievnu ste-

nu, a teda môžu buď podporiť alebo potlačiť účinky estrogénovej liečby na kardiovaskulárne rizikové faktory a funkciu ciev. Liečba **estrogénmi** môže mať za následok retenciu tekutín s následným zvýšením TK. **Progesterón a nové gestagény s účinkom antagonistov aldosterónového receptora** majú pri podávaní **s estradiolom** lepší kardiovaskulárny profil a môžu zlepšiť riziká kardiovaskulárnych príhod u postmenopauzálnych žien. Ukázalo sa, že **gestagén s antialdosterónovým účinkom, drospirenon**, má u hypertoničiek v postmenopauze priaznivé účinky na TK, bez vplyvu na TK u normotenzných žien. Tento účinok môže mať veľký význam pre redukciu arteriálnej hypertenzie alebo pre oddialenie jej nástupu u postmenopauzálnych žien (9).

Záver

- Incidencia kardiovaskulárnych ochorení po menopauze stúpa.
- Princípy ich prevencie sú rozdielne u mužov a u žien.
- U žien by mali byť prioritou prevencia diabetu a liečba arteriálnej hypertenzie.
- Vhodný výber HSL môže byť v prevencii kardiovaskulárnych príhod po menopauze významným pozitívnym faktorom.



prof. MUDr. Miroslav Borovský, CSc.
I. gynekologicko-pôrodná klinika
LF UK a FNsP Bratislava, nemocnica
Petržalka
Antolská 11, 851 07 Bratislava
e-mail: borovsky@npba.sk

Literatúra

1. Rosano GM, Fini M. Postmenopausal women and cardiovascular risk: impact of hormone replacement therapy. *Cardiol Rev* 2002; 10: 51–60.
2. Assmann G, Schulte H. The importance of triglycerides: results from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. *Eur J Epidemiol* 1992; 8: 99–103.
3. De Aloysio D, Gambacciani M, Meschia M et al. The effect of menopause on blood lipid and lipoprotein levels. *Atherosclerosis* 1999; 147: 147–153.
4. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J et al. DECODE Insulin Study Group. Plasma insulin and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women: a meta-analysis of data from eleven prospective studies. *Diabetologia* 2004; 47: 1245–1256.
5. Lindheim SR, Presser SC, Ditkoff EC et al. A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. *Fertil Steril* 1993; 60: 664–667.
6. Vitale C, Miceli M, Rosano GMC. Gender-specific characteristics of atherosclerosis in menopausal women: risk factors, clinical course and strategies for prevention. *Climacteric* 2007; 1 Suppl 2/10: 16–20.
7. Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B et al. Climacteric modifications in body weight and fat tissue distribution. *Climacteric* 1999; 2: 37–44.
8. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ et al. The discrepancy between observational studies and randomized trials of menopausal hormone therapy. *Ann Intern Med* 2004; 140: 764–765.
9. Rubig A. Drospirenone: a new cardiovascular-active progestin with antialdosterone and antiandrogenic properties. *Climacteric* 2003; Suppl 3/6: 49–54.