



# Kardiovaskularno zdravlje u menopauzi

## Cardiovascular health in menopause

Ivan Jandrić<sup>1</sup>, Marina Šprem Goldštajn<sup>2</sup> , Slavko Orešković<sup>2</sup>, Ivan Bolanča<sup>3</sup>, Boris Grizelj<sup>4</sup>, Mislav Mikuš<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“, Slavonski Brod

<sup>2</sup> Klinika za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

<sup>3</sup> Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

<sup>4</sup> Sveučilišna klinička bolnica Mostar

### Deskriptori

KARDIOVASKULARNE BOLESTI – epidemiologija, patofiziologija, prevencija;  
MENOPAUA – fiziologija, metabolizam;  
ATEROSKLEROZA – patofiziologija;  
ESTROGENI – fiziologija, metabolizam;  
LIPOPROTEINI VISOKE GUSTOĆE – u krvi;  
VAZOMOTORIČKI SUSTAV;  
HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE – metode;  
ESTROGENSKO NADOMJESNO LIJEČENJE;  
RIZIČNI ČIMBENICI

### Descriptors

CARDIOVASCULAR DISEASES – epidemiology, physiopathology, prevention and control;  
MENOPAUSE – metabolism, physiology;  
ATHEROSCLEROSIS – physiopathology;  
ESTROGENS – metabolism, physiology;  
LIPOPROTEINS, HDL – blood;  
VASOMOTOR SYSTEM;  
HORMONE REPLACEMENT THERAPY – methods;  
ESTROGEN REPLACEMENT THERAPY;  
RISK FACTORS

**SAŽETAK.** Bolesti srca i krvožilnog sustava najučestaliji su uzrok smrtnosti u Europi. Prema najnovijim podatcima, čak 10% više smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti zastupljeno je kod žena u odnosu na muškarce, što znači da u Europi zbog kardiovaskularnih razloga godišnje umire 300.000 žena više nego muškaraca. U većini istraživanja menopauza je istaknuta kao primarni čimbenik koji doprinosi povećanju kardiovaskularnog rizika u žena, usprkos metodološkim ograničenjima u obliku razdvajanja kronološkog starenja i menopauze. Proaterogene promjene u lipidogramu tijekom menopauzalne tranzicije smatraju se najsnažnijom poveznicom između nastupa menopauze i porasta kardiovaskularnog rizika. Kohortne studije nisu našle uzročnu povezanost nastupa menopauze s promjenama krvnog tlaka te homeostazom glukoze i inzulina, odnosno s rizikom razvoja šećerne bolesti. Uloga estrogena u očuvanju kardiovaskularnog zdravlja, uza sve gore opisane izravne učinke na srce i krvne žile, uključuje mehanizme kojima se regulira profil lipida, inzulinska osjetljivost te monocitno-makrofagni sustav, a čiji ispadi funkcije doprinose multifaktorijskom procesu ateroskleroze koji u znatnoj mjeri modulira kardiovaskularni rizik. Sinteza brojnih istraživanja o molekularnim mehanizmima ističe da je estrogenska protekcija krvožilja i srca posljedica neposrednog učinka estrogena na vazodilataciju, angiogenezu, unaprijeđenje mitohondrijalne funkcije i sniženje razine oksidativnog stresa te supresiju fibroze. Promatrajući sve znanstvene spoznaje o utjecajima hormonskog nadomjesnog liječenja na profil kardiovaskularnog rizika, bitno je znati da je razvoj HNL-a bitno proširio mogućnost optimizacije i individualizacije terapije, a time su dodatno reducirani potencijalni rizici. Uz transdermalni put primjene, terapijske režime s niskim i ultraniskim dozama hormona te primjenu prirodnoga mikroniziranog progesterona i dihidrosterona, kardiovaskularno zdravlje žena u menopauzi može biti značajno unaprijeđeno.

**SUMMARY.** Cardiovascular diseases are the most common cause of death in Europe. They are the cause of 40% of deaths in the male population and 49% of deaths in women, which means that 300,000 more women than men die of cardiovascular causes in Europe each year. Most studies have identified menopause as the major contributor to increased cardiovascular risk in women, although it has been methodologically difficult to separate chronological aging from menopause. Pro-atherogenic changes in lipidogram during transition to menopause may be considered the strongest link between the onset of menopause and the increase in cardiovascular risk. As with blood pressure changes, cohort studies have not found a causal relationship between the onset of menopause and glucose and insulin homeostasis or the risk of developing diabetes. The role of estrogen in maintaining cardiovascular health includes, in addition to all direct cardiovascular effects described above, estrogenic mechanisms that regulate lipid profile, insulin sensitivity, and monocyte-macrophage system, the bursts of which contribute to the multifactorial process of atherosclerosis which considerably modulates cardiovascular risk. Synthesis of numerous studies on molecular mechanisms leads to the conclusion that estrogenic protection of blood vessels and the heart is due to the direct action of estrogen on vasodilation, angiogenesis, improvement of mitochondrial function and reduction of oxidative stress, and suppression of fibrosis. It is important to note that the development of hormone replacement therapy (HRT) has greatly increased the ability to optimize and individualize therapy, further reducing potential risks. With the transdermal route of administration, low- and ultralow-dose therapeutic regimens, and the use of natural micronized progesterone and dydrogesterone, cardiovascular health in menopausal women can be significantly improved.

Prema podatcima *European Heart Network* (EHN), bolesti srca i krvožilnog sustava uvjerljivo su najučestaliji uzrok smrtnosti u Europi, odgovorne za 3,9 milijuna smrti godišnje, odnosno 45% svih smrtnih ishoda.<sup>1</sup> I dok su uzrokom 40% smrti u muškoj populaciji, u žena su kardiovaskularne bolesti odgovorne za 49%

### Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Marina Šprem Goldštajn, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-1747-204X>  
Klinika za ženske bolesti i porode, Petrova 13, 10000 Zagreb,  
e-pošta: [marina.goldstajn@gmail.com](mailto:marina.goldstajn@gmail.com)

Primljeno 28. travnja 2022., prihvaćeno 30. kolovoza 2022.

smrtnosti, što znači da u Europi godišnje umre 300.000 više žena nego muškaraca zbog kardiovaskularnih razloga. U Hrvatskoj je ta razlika još izraženija, tj. učestalost kardiovaskularne smrtnosti u žena je veća za više od 10% u usporedbi s muškom populacijom.<sup>2</sup> Iako je takav trend prisutan još od sredine osamdesetih godina prošlog stoljeća, i danas je u laičkim pa i u stručnim krugovima nerijetko prisutan stereotip da krvožilne bolesti predstavljaju tipično mušku patologiju te su u percepciji ženske populacije kardiovaskularni rizici relativno mali razlog za brigu u usporedbi s primjerice rizikom karcinoma dojke. Karcinom dojke je odgovoran za ukupno 3% mortaliteta europskih žena, dakle, 16 puta je izglednije da će žena umrijeti zbog kardiovaskularnih bolesti nego zbog karcinoma dojke.<sup>3</sup> Uzrok ovakvoj zabludi može biti činjenica da u reproduktivnoj dobi žene imaju povoljniji profil kardiovaskularnog rizika pa je tako kod njih nastup koronarne srčane bolesti odgođen za oko deset, a akutnog infarkta miokarda i nagle srčane smrti za oko dvadeset godina u odnosu na mušku populaciju. Stoga, u razdoblju do 65. godine života, na kardiovaskularni mortalitet u muškoj populaciji otpada 31% ukupnog mortaliteta, dok je u ženskoj on niži za 26%, te je, za razliku od muške populacije, „zasjenjen“ mortalitetom od karcinoma, koji se s udjelom od 35% u ukupnom mortalitetu nameće kao najčešći uzrok smrtnosti žena u tom životnom razdoblju. Strmi porast kardiovaskularnog mortaliteta u ženskoj populaciji nakon šestog desetljeća života dovodi se u vezu s nizom promjena u metabolizmu i cirkulatornoj funkciji čiji nastup koincidira s menopauzalnom tranzicijom.<sup>4</sup> Cilj je ovoga preglednog rada prikazati i analizirati najvažnija istraživanja koja ističu menopauzu kao važan čimbenik kardiovaskularnog rizika.

## Rasprava

### Menopauza kao čimbenik kardiovaskularnog rizika – osvrt na klinička istraživanja

Iako je još od vremena objave rezultata velike Framinghamske studije, 1976. godine, menopauza identificirana kao primarni čimbenik koji doprinosi povećanju kardiovaskularnog rizika u žena, razmjerno dugo izostao je metodološki izazov razdvajanja kronološkog starenja i menopauze.<sup>5</sup> Precizniji odgovor ponudile su longitudinalne studije, poput *Healthy Women Study*, *Melbourne Midlife Health Project*, *Fels Longitudinal Study*, *Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort* i konačno najopsežnija, *Study of Women's Health Across the Nation* (SWAN), koje su jasnije ustanovile odnos ovarijskog starenja i kardiovaskularnog rizika. Iste su pokazale da pojedine intrinzične značajke menopauzalne tranzicije doista rezultiraju nizom promjena relevantnih za vjerojatnost nastupa kardiovaskularnih/kardiometaboličkih bolesti, definirajući tako perime-

nopauzalno razdoblje kao period od kritične važnosti za adekvatnu skrb i strategije prevencije.<sup>6,7</sup> Posljedično, menopauza je danas uvažena kao samostalni čimbenik rizika prema *American Heart Association* (AHA), te je od 2018. godine uvrštena u globalne smjernice za kontrolu razine kolesterola u krvi kao čimbenika koji potencira rizik, tj. koji favorizira odluku o uvođenju statinske terapije.<sup>8</sup>

### Lipidni status

Proaterogene promjene u lipidogramu tijekom menopauzalne tranzicije mogu se smatrati najznačajnijom poveznicom između nastupa menopauze i porasta kardiovaskularnog rizika. Tajvanska studija *Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort Study* uspoređivala je lipidni status žena u razdoblju od četiri godine (1990./91. i 1994./95.), u kontekstu aktualnog (pre- ili post-) menopauzalnog statusa (9–11). Nakon prilagodbe za dob i indeks tjelesne mase (ITM), jedina značajna promjena bila je porast ukupnog kolesterola koji je najviše bio izražen u žena koje su u promatranom periodu prešle iz premenopauzalnog u postmenopauzalni status. Glavna zamjerka ovoj studiji jest neprecizno podijeljen period perimenopauze te heterogena postmenopauzalna skupina žena s različitim vremenskim odmacima od posljednje menstruacije. U *Fels Longitudinal Study* kroz razdoblje od 26 godina serijski je praćen lipidni status žena u dobi od 40 do 60 godina, koje su prolazile kroz prirodnu ili ijatrogenu menopauzu. Ustanovljen je značajan porast LDL-kolesterola u perimenopauzi i postmenopauzi u usporedbi s premenopauzalnim statusom, no, ostale su neprecizno definirane promjene u tranziciji kasne perimenopauze prema kasnoj postmenopauzi.<sup>12</sup> Studija *Melbourne Midlife Health Project* pratila je menopauzalnu tranziciju 150 inicijalno premenopauzalnih žena. U njoj je pak jedina statistički značajna promjena u lipidogramu u relaciji prema menopauzi bila promjena u HDL-kolesterolu, za koji je ustanovljen porast u godini koja prethodi posljednjoj menstruaciji i koji se u sljedećim godinama praćenja vraća na premenopauzalne vrijednosti. Ostale promjene u lipidogramu objašnjene su dobnim učinkom ili promjenama u ostalim čimbenicima rizika. Relativno mali uzorak populacije i kratko razdoblje praćenja glavna su ograničenja ovoga australskog istraživanja.<sup>13</sup> U *Healthy Women Study* uspoređivan je lipidni status 372 žene serijski praćen u dvije vremenske točke: u prijelazu od premenopauze do jedne godine nakon posljednje menstruacije u periodu od prve do pete postmenopauzalne godine. Uočen je porast LDL-a i triglicerida uz paralelno sniženje HDL-a, i to s magnitudom svih ovih promjena znatno većom u razdoblju perimenopauze nego u postmenopauzalnim godinama.<sup>14,15</sup> Studija SWAN obuhvatila je 3.302 žene u premeno-

pauzalnom ili ranom perimenopauzalnom razdoblju (dobi 42–52 godine), i u protekle 23 godine praćenja poslužila kao vrijedan instrument u definiranju utjecaja menopauzalnih promjena na zdravlje žena u postmenopauzalnoj dobi. Inicijalna analiza nakon sedam godina praćenja utvrdila je u ranim fazama menopauzalne tranzicije blago povećanje ukupnog kolesterola, LDL-a i triglicerida, koje potom kulminira u kasnoj perimenopauzi i ranoj postmenopauzi, potvrđujući dijelom time ranije rezultate iz *Healthy Women Study*.<sup>16,17</sup> Analiza nakon deset godina praćenja, tijekom kojega su 1054 žene ušle u menopauzu, prikazala je u prvoj postmenopauzalnoj godini značajan porast ukupnog kolesterola, LDL-a i LDL-ovog glavnog površinskog proteina – apolipoproteina B (apoB), neovisno o dobi, etničkoj pripadnosti ili početnoj tjelesnoj težini, čime je po prvi put predstavljena promjena u lipidnom statusu u specifičnoj relaciji prema posljednjoj menstruaciji, odnosno čime je dokazan uniforman utjecaj menopauze na lipidni profil. Kao i u australskom istraživanju, a za razliku od rezultata *Healthy Women Study*, najviše razine HDL-a detektirane su u kasnoj perimenopauzi i ranoj postmenopauzi. Međutim, za razliku od stalne povezanosti ustanovljene za perimenopauzalni porast LDL-a i progresije aterosklerotskog plaka u predstojećem postmenopauzalnom razdoblju, naknadni rezultati ancilarne studije *SWAN Heart* upućuju na zaključak da se relacija razine HDL-a prema vaskularnom zdravlju uočena u premenopauzi ne preslikava u onu koja se uočava u postmenopauzi.<sup>18,19</sup> Naime, tijekom menopauzalne tranzicije mijenja se kompozicija HDL-čestica, a time i njihov doprinos održavanju kardiovaskularne homeostaze.<sup>20</sup> Korelacija između razine HDL-a i subkliničke vaskularne bolesti (zadebljanje intime i medije karotidne arterije), koja je u premenopauzi negativna, u postmenopauzi dobiva pozitivan predznak. Ova opservacija u skladu je s prethodno objavljenim rezultatima *Los Angeles Atherosclerosis Study*, gdje je pronađena negativna korelacija između razine HDL-a i intimo-medijalnog zadebljanja karotida u muškoj populaciji, ali pozitivna u žena u dobi 45–60 godina.<sup>20</sup> Prema ovim istraživanjima, porast razine HDL-a tijekom menopauzalne tranzicije neovisno je povezan s brзом progresijom aterosklerotskog procesa, odnosno, preciznije, uz uočeni porast LDL-a koji neminovno doprinosi aterosklerozi, porast HDL-a nije nužno ateroprotektivan, već može imati i proaterogeni doprinos. Ovaj fenomen dijelom je potkrijepljen i rezultatima preliminarnih istraživanja u kojima je tijekom menopauzalne tranzicije prikazano smanjenje efikasnosti HDL-a u obnašanju njegove primarne uloge – povratnom prijenosu kolesterola – fiziološkom mehanizmu kojim se sprječava nakupljanje kolesterola u perifernim tkivima i usporava aterogeneza.<sup>20</sup>

## Krvni tlak

Većina postmenopauzalnih žena boluje od arterijske hipertenzije. Poznato je da premenopauzalne žene imaju niže vrijednosti krvnog tlaka u usporedbi s muškarcima iste dobi te da je raniji nastup menopauze povezan s većim rizikom za razvoj arterijske hipertenzije. S endokrinološke strane, odnos između endogenih estrogena i krvnog tlaka jest kompleksan i uključuje više genomskih i negenomskih utjecaja na vaskularni tonus i remodeliranje, interakciju s renin-angiotenzin sustavom, kao i kontrolu oksidativnog stresa. Međutim, zbog drugih predisponirajućih čimbenika kao što su debljina, arterijska krutost i inzulinska rezistencija, koji često prate srednju životnu dob, sam doprinos menopauzalne hormonalne mijene u razvoju arterijske hipertenzije ostao je nerazjašnjen u presječnim studijama. Analiza longitudinalne studije *SWAN*, nakon desetogodišnjeg praćenja, pokazala je da su promjene vrijednosti krvnog tlaka u menopauzalnoj tranziciji posljedica kronološkog starenja i da nisu u relaciji s posljednjom menstruacijom.<sup>10</sup> Slične rezultate iznjedrila je i *Melbourne Midlife Health Project* studija, u kojoj su promjene tlaka atribuirane dobi, indeksu tjelesne mase i promjenama u drugim čimbenicima rizika. Studija *Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort* također je pokazala da sistolički i dijastolički krvni tlak nisu pod utjecajem nastupa menopauze, čak štoviše, zabilježen je trend porasta sistoličkog tlaka u žena koje su dulje ostajale u premenopauzalnom periodu, dok dijastolički tlak nije bio u funkciji kako menopauze, tako ni dobi niti indeksa tjelesne mase.<sup>14</sup>

## Homeostaza glukoze i inzulina

Kao ni s promjenama krvnog tlaka, kohortne studije nisu našle uzročnu povezanost nastupa menopauze niti s homeostazom glukoze i inzulina, odnosno s rizikom razvoja šećerne bolesti. Tako u studiji *Melbourne Midlife Health Project* nisu pronađene razlike u bazalnim vrijednostima glukoze i inzulina u žena na prijelazu iz premenopauze ili rane perimenopauze u postmenopauzu, kao ni u žena koje su tijekom petogodišnjeg praćenja ostale u premenopauzi ili postmenopauzi.<sup>21</sup> Na iste rezultate upućuje i analiza studije *SWAN*, a menopauza kao čimbenik rizika za razvoj dijabetesa nije detektirana niti u drugim longitudinalnim praćenjima – trogodišnjoj studiji *Diabetes Prevention Program*, šestogodišnjoj *Pizzara study*, te osmogodišnjoj *Australian Longitudinal Study on Women's Health*.<sup>10,22–24</sup> Podatci iz *Healthy Women Study* sugeriraju da su promjene u homeostazi glukoze vjerojatnije kroz pet godina nakon menopauze nego u perimenopauzalnom razdoblju, što je povezano s većom proporcijom masnog tkiva u postmenopauzalnom razdoblju. S druge strane, značajan rizik za nastup dijabetesa nađen je za kohortu žena s prijevremenim nastupom menopauze u velikoj

InterAct studiji, gdje je kroz 11 godina praćenja više od 8.000 postmenopauzalnih žena zabilježen porast rizika od 32% u žena s prijevremenom menopauzom u odnosu na žene s nastupom menopauze u razdoblju od 50. do 54. godine života, i to nakon prilagodbe za dob, indeks tjelesne mase i druge poznate čimbenike rizika za šećernu bolest. Isto tako, za nagli gubitak estrogena u primjeru kirurške menopauze (bilateralne ooforektomije) u *NHANES I Epidemiologic Follow-up Study* uočen je porast rizika za nastup šećerne bolesti od 57% u odnosu na žene s prirodnom menopauzom.<sup>25,26</sup>

### Debljina, rekompozicija tjelesne građe i metabolički sindrom

Menopauzalna tranzicija proučavana u SWAN studiji tek je marginalno prediktivna za promjene indeksa tjelesne mase, ali svakako više prediktivna u slučaju kronološke dobi i ukupnog utjecaja fizičke aktivnosti.<sup>27</sup> Unatoč nepostojanju povezanosti kako ni s krvnim tlakom, razinama glukoze i inzulina, tako ni s indeksom tjelesne mase, menopauzalna tranzicija jasno je dovedena u vezu s metaboličkim sindromom koji je inače odgovoran za udvostručenje kardiovaskularnog rizika i koji povećava opći mortalitet za 50%.<sup>28</sup> Upravo u perimenopauzi, prema studiji SWAN, izgledi za razvoj metaboličkog sindroma su najveći, neovisno o kronološkoj dobi i nakon prilagodbe za druge rizične čimbenike.<sup>10</sup> U istoj studiji nije nađena poveznica rizika za metabolički sindrom s promjenama u serumskim razinama estradiola ( $E_2$ ), niti ukupnog testosterona, ali su porast bioraspoloživog testosterona ili pad globulina koji veže spolne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*, SHBG), bili podjednako povezani sa značajnim povišenjem rizika. Daljnje analize u ovoj kohorti pokazale su da porast omjera testosterona i  $E_2$ , kao i brzina porasta tog omjera kroz menopauzalnu tranziciju, imaju veći prediktivni značaj za razvoj metaboličkog sindroma nego individualne promjene pojedinog hormona. Nadalje, sam odnos dinamike  $E_2$  u perimenopauzi i debljine, longitudinalno praćen u studiji SWAN, kompleksan je i potencijalno dvosmjernan. Naime, inicijalno kod žena u premenopauzi ili ranoj perimenopauzi ustanovljen je inverzan odnos razine  $E_2$  s indeksom tjelesne mase i opsegom struka. Daljnjim praćenjem ustanovljena je dvosmjerna relacija koja je u funkciji menopauzalnog statusa: veći opseg struka žena u premenopauzi/ranoj perimenopauzi pokazao se prediktivan za niže razine  $E_2$  u predstojećem razdoblju. Suprotno tomu, kod žena u kasnoj perimenopauzi/postmenopauzi, veći opseg struka nagovijestio je više razine  $E_2$  u budućnosti. I tijekom rane i u kasnijim fazama tranzicije, razina  $E_2$  bila je povezana s manjim opsegom struka u budućnosti. I dok se od budućih istraživanja očekuje daljnje rasvjetljavanje značaja ovih sekvencijalnih povezanosti, današnje

spoznaje upućuju na zaključak da su mehanizmi kojima se u menopauzalnoj tranziciji povećava rizik više povezani s agregacijom svih komponenti metaboličkog sindroma nego s pogoršanjem samo jedne komponente. Biološka plauzibilnost ovog zaključka jest fenomen uzrokovan promjenama u menopauzalnoj tranziciji, dakle neovisan je o kronološkoj dobi: u kohorti SWAN, oko dvije godine prije posljednje menstruacije, udvostručena je brzina porasta mase ukupnog masnog tkiva, dok je udio bezmasne mase u opadanju. Ova zbivanja nastavljaju se do dvije godine nakon posljednje menstruacije, kada postupno dostižu svoj plato. Nadalje, u kasnom perimenopauzalnom i postmenopauzalnom razdoblju, u ancilarnoj studiji SWAN *Cardiovascular Fat* uočen je porast perikardijalne i parakardijalne akumulacije masti, neovisno o dobi, debljini i drugim varijablama, a što je, povrh visceralne akumulacije masti, povezano s porastom kardiovaskularnog rizika. Za ukupnu tjelesnu težinu, odnosno indeks tjelesne mase, u studiji SWAN utvrđen je linearan rast kroz menopauzalnu tranziciju (0,25 kg, odnosno 0,12 kg/m<sup>2</sup> godišnje), koji se, kao i akumulacija masti, usporava dvije godine nakon posljednje menstruacije.<sup>10</sup> I dok ovakvi rezultati potvrđuju da indeks tjelesne mase nije odveć koristan kardio-metabolički marker u menopauzalnih žena, ovakva redistribucija tjelesne mase jasno predstavlja platformu za nastanak metaboličkog sindroma.<sup>29–31</sup>

### Vazomotorni menopauzalni simptomi kao marker kardiovaskularnog rizika

U novije vrijeme istraživana je značaj tipičnih znakova menopauzalne tranzicije – vrućih valova i noćnih preznojavanja, tj. vazomotornih menopauzalnih simptoma (VMS), koji, s obzirom na to da se pojavljuju relativno rano, mogu predstavljati potencijal ranog prepoznavanja predstojećih rizika.<sup>32</sup> U relaciji prema drugim tradicionalnim čimbenicima kardiovaskularnih rizika, studija SWAN je dokazala značajnu povezanost VMS-a s povišenim razinama LDL-a, triglicerida i ApoB, inzulinskom rezistencijom, te s većim rizikom za razvoj arterijske hipertenzije, i to neovisno o dobi ili hormonskom statusu. Uz to, u studiji SWAN VMS je iskazan i kao marker za subkliničke promjene na krvnim žilama, opet neovisno o drugim kardiovaskularnim čimbenicima rizika.<sup>10</sup> Konkretno, žene s VMS-om imale su manje izraženu dilataciju posredovanu protokom i naglašeniju kalcifikaciju aorte, kao i veće intimo-medijalno zadebljanje karotida, koje je, nakon 13 godina praćenja, osobito dovedeno u odnos s ranim nastupom VMS-a. Prognostički značaj ranog nastupa VMS-a potvrđuje i prospektivno istraživanje koje je u mlađih (dobi 40–53 godine), ali ne i u starijih žena (dobi 53–60 godina), ustanovilo neovisnu povezanost prisutnosti i učestalosti VMS-a s narušenom endotelnom funkcijom, što je ilustrirano sniženim vrijedno-

stima dilatacije uzrokovanim protokom (engl. *flow mediated dilation*, FMD) brahijalnih arterija, neovisno o drugim čimbenicima rizika ili estrogenom statusu. U kontekstu oksidativnog stresa kao bitnog medijatora patogeneze kardiovaskularnih bolesti, talijanska presječna studija žena u ranoj menopauzi pokazala je linearan odnos izraženosti VMS-a i smanjenja antioksidativne obrane u krvi, neovisno o drugim metaboličkim i hormonskim parametrima, a uz korelaciju potonje s klinički značajnim povećanjem otpora protoka mjereno u karotidnim arterijama. Konačno, veliko kohortno istraživanje *Australian Longitudinal Study on Women's Health*, gdje je 11.725 žena u dobi 45–50 godina prospektivno praćeno kroz 14 godina, ustanovilo je više nego udvostručeni rizik razvoja koronarne srčane bolesti u žena koje su imale česte VMS. Nakon prilagodbe za menopauzalni status, čimbenike životnog stila, indeks tjelesne mase, šećernu bolest i arterijsku hipertenziju, rizik je ostao i dalje 70% veći u žena s čestim VMS u usporedbi sa ženama koje nisu imale VMS.<sup>33,34</sup>

### Estrogeni u fiziologiji kardiovaskularnog sustava

Brojna istraživanja dokazuju da je estrogenska protekcija krvožilja i srca posljedica neposrednih učinaka estrogena na vazodilataciju, angiogenezu, unaprjeđenje mitohondrijalne funkcije i sniženje razine oksidativnog stresa te supresiju fibroze.<sup>35,36</sup> Učinak na angiogenezu pokazan je na modelima srčanog zatajenja i ishemijske ozljede srca, gdje tretman estrogenima u ovariektomiranih životinja potiče neovaskularizaciju receptorskim putem, pojačavajući ekspresiju VEGF-a (vaskularni endotelijalni čimbenik rasta, od engl. *vascular endothelial growth factor*), što pokreće kaskadu sinteze eNOS-a, proliferaciju i migraciju prekursor-skih stanica, te njihovu diferencijaciju u zrelo krvožilje.<sup>38–40</sup> Ovi učinci pokazali su se ključnim za prezervaciju srčane funkcije nakon infarkta miokarda, kao i za sprječavanje progresije srčane hipertrofije prema srčanom zatajenju. Niz istraživanja pokazao je da estrogeni imaju značajne zaštitne učinke na strukturu i biogenezu mitohondrija, posredovane kako tradicionalnim, nuklearnim, tako i receptorima spregnutim s plazmatskom membranom. Tako je, primjerice, na miševima ERα 'knockout' (ERKO) dokazan usporen funkcionalni oporavak nakon globalne miokardijalne ishemijsko-reperfuzijske ozljede, s većim područjima infarkta, uz istovremeno fragmentirane mitohondrije s gubitkom matriksa te značajno narušenom respiratornom mitohondrijalnom funkcijom u usporedbi s „wild-type” životinjama. Isto tako, kardioprotekcija estrogenima prilikom ishemijsko-reperfuzijske nokse dokazana je i preko aktivacije GPR30 na membrani mitohondrija, čime se preko kaskada kinaza reguliranih izvanstaničnim signalom i MAPK-kaskada mobilizira unutarstanični kalcij i priječi otvaranje prijenosne

pore permeabilnosti mitohondrija s nastupom reperfuzije, a što inače redovito vodi u apoptozu ili nekrozu. Ovaj mehanizam je u skladu s opservacijom da ovariektomirane životinje imaju snižen kapacitet retencije kalcijevih iona u mitohondriju, koji se oporavlja nakon ponovnog izlaganja estradiolu. Jednako tako, u ovariektomiranih životinja zabilježene su značajne promjene u proteinima oksidativne fosforilacije, uključujući citokrom c-oksidadu i adenzin trifosfat (ATP) sintetazu, što posljedično vodi slabljenju i konačnom slomu funkcije mitohondrija u srčanim stanicama.<sup>41–45</sup>

### Neizravni fiziološki učinci estrogena na kardiovaskularnu homeostazu i progresiju ateroskleroze

Uloga estrogena u očuvanju kardiovaskularnog zdravlja, uza sve gore opisane izravne učinke na srce i krvne žile, uključuje i estrogenske mehanizme kojima su regulirani lipidni profil, inzulinska osjetljivost te monocitno-makrofagni sustav, a čiji ispadi funkcije doprinose multifaktorijalnom procesu ateroskleroze i u znatnoj mjeri moduliraju kardiovaskularni rizik.<sup>46–49</sup>

### Učinci na lipidni profil i inzulinsku osjetljivost

Niz bazičnih i kliničkih istraživanja jasno je naglasio važnost dislipidemije i inzulinske rezistencije u modulaciji kardiovaskularnog rizika, što je u konačnici i razlog njihovoga logičnog združivanja s arterijskom hipertenzijom i debljinom u jedinstveni klinički entitet – metabolički sindrom.<sup>50</sup> Jedan od ključnih fizioloških mehanizama zaštite od ateroskleroze jest povratni prijenos kolesterola, kojim se kolesterol s periferije transportira natrag na mjesto sinteze – u jetru, s ciljem eliminacije iz organizma. Odatle potječe antiaterogena uloga HDL-a, koji potencira efluks kolesterola iz pjenastih stanica i tako prevenira nakupljanje lipida u arterijskom zidu. Recentna istraživanja demonstrirala su fiziološku ulogu estrogenskih učinaka u jetri kojima je regulirano efikasno preuzimanje kolesterola i kolesterol-estera, i njihovo izlučivanje u žuč, odnosno eliminaciju fecesom. Konkretno, delecija ERα u hepatocitima smanjuje efluksni kapacitet HDL-a, a što je *in vivo* popraćeno povišenjem razine serumskog kolesterola, porastom veličine HDL-čestica te više nego petostrukim porastom veličine aterosklerotske lezije.

### Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) i modulacija kardiovaskularnih rizika

Modulacija kardiovaskularnih rizika iznimno je važan i aktualan aspekt u primjeni HNL-a, osobito u kontekstu spoznaje da se klinička prezentacija, patofiziologija i prognoza kardiovaskularnih bolesti razlikuju između spolova, a takav spolni dimorfizam prije svega je posredovan različitom fiziologijom spolnih hormona u muškaraca i žena.<sup>51</sup>

## Suvremene spoznaje o HNL-u – potencijal primarne kardiovaskularne prevencije

Iz današnje je perspektive jasno da je nagli pad korištenja HNL-a u post-WHI eri ostavio veliki broj žena s tegobama i rizicima menopauze zanemarenim, dovodeći do nepotrebne fragmentacije zdravstvene skrbi i prije svega do nepotrebnog porasta morbiditeta/mortaliteta žena u menopauzi. U kontekstu kardiovaskularnih ishoda, engleska ekološka studija potvrdila je nepovoljan trend u incidenciji moždanog i srčanog udara u razdoblju nakon objave rezultata WHI studije.<sup>52,53</sup> Ove su opservacije u skladu s rezultatima finske studije u kojoj je nađena veća smrtnost od moždanog i srčanog udara u žena koje prekinu primjenu HNL-a, osobito u skupini žena mlađih od 60 godina. Konačno, studija Sarrela i suradnika sa sveučilišta Yale procjenjuje da je samo na prostoru Sjedinjenih Američkih Država između 2002. i 2012. više od 50.000 smrti žena direktna posljedica izostavljanja HNL-a. Prije skoro deset godina objavljeni su rezultati studije WHI nakon 13 godina kumulativnog praćenja (intervencijska + postintervencijska faza), prema kojima ni za ukupnu WHI-populaciju žena, dakle netipično stariju i s više komorbiditeta, ni u jednoj grani studije nije pokazano značajno povišenje rizika za koronarnu srčanu bolest. Konačno, nakon 18 godina praćenja, 2017. godine, ustanovljeno je da primjena HNL-a (E+P ili E, u trajanju 5,6 odnosno 7,2 godine) u cjelokupnoj postmenopausalnoj WHI-populaciji nema povezanosti niti s kardiovaskularnim niti s općim mortalitetom, kao niti s mortalitetom od karcinoma.<sup>53</sup> Iako je u znanstvenoj javnosti isprovocirala brojne kontroverze, upravo je studija WHI dala bitne znanstvene doprinose koji su ugrađeni u temelj suvremenog pristupa HNL-u. U prvom redu, to je tzv. „prozor za priliku” (engl. „*window of opportunity*”) ili tzv. „*timing*” hipoteza. Naime, spomenuta analiza WHI studije nakon 13 godina praćenja iznova je potvrdila važnost dobne stratifikacije u interpretaciji rezultata, tj. dokazan je jasan potencijal kardiovaskularne prevencije u dobnoj skupini 50–59 godina. Konkretno, u E grani studije rizik za koronarnu srčanu bolest snižen je za 35%, a za miokardijalni infarkt za 40%, dok je globalni indeks snižen za 18%. Sličan učinak kardioprotekcije pokazan je u *Danish Osteoporosis Prevention Study* (DOPS), gdje su mlađe žene (dobi 45–58 godina) na terapiji standardnim dozama estradiola i noretisterona u trajanju deset godina i daljnjem praćenju do 16 godina imale značajno niži mortalitet i manju učestalost infarkta miokarda i srčanog zatajenja.<sup>54</sup> U skladu s tim, velika Cochraneova metaanaliza 19 randomiziranih studija s ukupno uključених 40.410 žena pokazala je da žene koje započnu HNL u razdoblju do deset godina od nastupa menopauze imaju rizik kardiovaskularnog mortaliteta snižen za 48%, a općeg za 30%.<sup>55</sup> Istovremeno, u istoj skupini žena, za prethodno insinuirani rizik možda-

nog udara nije iznađeno značajno povišenje rizika. Trendovi koronarne srčane bolesti uočeni u dobno stratificiranim analizama ukazuju na dobno ovisnu patofiziologiju nastanka aterosklerotskog plaka uz HNL. Konkretno, radi se o tome da estrogene na krvotoku imaju direktne (produkcija nitričnog oksida, prostaciklina) i indirektne (snižavanje ukupnog kolesterola i LDL-a, povišenje HDL-a) antiaterogene učinke. No, u slučaju već uznapredovale ateroskleroze (karakteristične za stariju dob), estrogene mogu, potičući ekspresiju matriks-metaloproteinaze na makrofagima i potičući neovaskularizaciju, stimulirati rupturu aterosklerotskog plaka, trombogenezu i konačno vaskularni incident poput infarkta miokarda. U skladu s tim uočen je fenomen višeg rizika za nastup kardiovaskularnih incidenata u prvoj godini korištenja HNL-a, poglavito u starijoj populaciji, a koji je u studiji WHI iznosio 1,81, u HERS 1,52, a u *Nurses' Health Study* 1,25.<sup>56,57</sup> Isti rizik je s godinama terapije u bitnom opadanju, što dakle etiopatogenetski prije svega sugerira akutni efekt destabilizacije plaka, a ne ubrzan nastanak novih aterogenih lezija uz HNL. Konceptom „*Window of opportunity*” objašnjeni su neočekivani inicijalni rezultati WHI studije i istovremeno je aktualiziran potencijal primarne kardiovaskularne prevencije s HNL-om. Potvrdu ovog koncepta donijela je i recentna randomizirana studija *Early versus Late Intervention Trial with Estradiol* (ELITE), koja je uspoređivala učinak oralne terapije estradiolom (1 mg dnevno) u kombinaciji s vaginalnim mikroniziranim progesteronom na intimo-medijalno zadebljanje karotida žena koje su unutar šest ili više od deset godina nakon menopauze.<sup>58</sup> Nakon petogodišnjeg prospektivnog praćenja demonstriran je jasan efekt inhibicije progresije ateroskleroze u mlađoj, ali ne i u starijoj skupini ispitanica.

U kontekstu procjene rizika i dobiti u strategijama primarne kardiovaskularne prevencije, napose prevencije koronarne srčane bolesti, uz prethodno spomenutu zabludu da je magnituda rizika uz HNL značajna često je prisutna i druga zabluda da su postojeći rizici isključivo vezani uz HNL te da ih drugi lijekovi nemaju. Ove zablude demantiraju analize danas već značajnog broja randomiziranih studija koje jasno ukazuju da su rizici svih preparata i lijekova impliciranih u primarnoj prevenciji koronarne srčane bolesti u žena slični i po tipu i po magnitudi, a većina njih kategorizirana je kao manje učestali (<1 incident na 100 liječenih žena) rizici. Rizici HNL-a su predominantno rijetki (<1 incident na 1.000 liječenih žena), a nikako veći od drugih lijekova, poput acetilsalicilne kiseline ili statina. U tom svjetlu, valja se podsjetiti da najčešći incidenti uz oralnu primjenu HNL-a – venske tromboembolije – prema rezultatima studije WHI imaju apsolutni rizik od 18 (E+P grana), odnosno 7 (E grana) dodatnih slučajeva na 10.000 žena godišnje, dok je u

populaciji žena mlađih od 60 godina taj rizik bitno manji i iznosi 11 (E+P grana), odnosno 4 (E grana) dodatna slučaja na 10.000 ženskih godina. U žena mlađih od 60 godina u studiji WHI uz HNL bilo je šest (E+P grana), odnosno četiri (E grana) dodatna slučaja plućne embolije, dok terapija fenofibratom donosi devet dodatnih slučajeva na 10.000 liječenih godišnje. Svi ovi rizici manji su od rizika za tromboembolije u trudnoći. Nadalje, razlog prekida E grane u studiji WHI – rizik za moždani udar, inače u mlađih žena beznačajan, i dalje je u postmenopauzalnih žena manji uz HNL nego, primjerice, uz suplementaciju kalcija, uz koju na 10.000 žena postoji 36 dodatnih slučajeva moždanog udara godišnje. Acetilsalicilna kiselina smanjuje incidenciju ishemičnoga moždanog udara u žena bez prethodne cerebrovaskularne bolesti za 24%, no istovremeno, rizik za hemoragični moždani udar uz ovu terapiju raste za 24%. Suprotno tomu, u studiji WHI dokazano je smanjenje rizika za hemoragični moždani udar za 18% (E+P grana) odnosno za 36% (E grana). U studijama sekundarne prevencije porast rizika za hemoragični moždani udar nađen je i uz terapiju statinima, a koja dodatno nosi i veći rizik od razvoja šećerne bolesti, osobito u ženskoj populaciji. Nasuprot, primjena HNL-a, prema podacima iz studije WHI, povezana je s 15 (E+P grana), odnosno 14 (E grana) slučajeva dijabetesa manje na 10.000 žena godišnje. Velika metaanaliza 107 randomiziranih studija potvrdila je uz HNL redukciju incidencije dijabetesa za 30%. Inače, tiazolidindioni u terapiji šećerne bolesti povećavaju rizik za frakturu kosti, također specifično u ženskoj populaciji, a koja je bez HNL-a ionako pod većim rizikom osteoporotičnih fraktura. S druge strane, bisfosfonati koji se koriste u liječenju osteoporoze povećavaju rizik od atrijske fibrilacije za 26 dodatnih slučajeva na 10.000 godina korištenja, što je rizik veći od bilo kojeg rizika povezanog s HNL-om. Konačno, treba naglasiti da, prema raspoloživim analizama, konvencionalne strategije primarne prevencije koronarne srčane bolesti pokazuju manju učinkovitost u ženskoj nego u muškoj populaciji.<sup>59,60</sup>

### Optimizacija HNL-a u kontekstu kardiovaskularnog profila rizika

Prema posljednjim smjernicama Međunarodnog društva za menopauzu (*International Menopause Society*, IMS), a koje je preuzelo i Hrvatsko društvo za menopauzu, HNL je sastavni dio cjelovite strategije za skrb o zdravlju žena u peri-/postmenopauzi, koja uključuje savjetovanje o promjenama životnih navika, tj. pravilnoj prehrani, tjelovježbi, prestanku pušenja i izbjegavanju prekomjernog unosa alkohola i kontroli pretilosti (ITM < 30 kg/m<sup>2</sup>).<sup>61</sup> Terapijski pristup ženama u menopauzalnoj tranziciji istovremeno ima za cilj rješavanje menopauzalnih tegoba/simptoma, ali i dugoročno očuvanje zdravlja. S obzirom na to da se rela-

tivna važnost pojedinih ciljeva dinamički mijenja kroz menopauzalnu tranziciju, terapijski pristup mora biti personaliziran. Odabir HNL-a stoga treba biti individualiziran prema simptomima i cilju prevencije. Pritom, dakako, treba imati na umu da se rizici i dobrobiti primjene HNL-a razlikuju među ženama, a jedna od ključnih odrednica u modulaciji rizika i dobrobiti jest dob žene. Uvođenje HNL-a u dobi između 50. i 60. godine života, odnosno unutar deset godina nakon menopauze načelno se smatra optimalnim jer u tom vremenskom prozoru dobrobiti nadmašuju, gotovo u cijelosti, potencijalne rizike primjene HNL-a. Osobito je važno imati u vidu kardioprotektivne učinke koji se vežu uz pravovremeni početak HNL-a, a koji se ogledaju u reduciranom kardiovaskularnom i općem mortalitetu. S druge strane, uvođenje HNL-a nakon 60. godine života isključivo u svrhu primarne prevencije koronarne bolesti nije preporučljivo. Postojeći rizični čimbenici, napose kardiovaskularni, svakako zaslužuju posebnu pažnju u procjeni dobrobiti i rizika uvođenja HNL-a, no nikako ne predstavljaju nezaobilaznu prepreku za HNL. S kardiovaskularnog aspekta, apsolutnu kontraindikaciju predstavljaju akutno tromboembolijsko zbivanje i akutna faza miokardijalnog infarkta. Ostalim kardiovaskularnim rizicima treba pristupiti uz adekvatan angažman same korisnice HNL-a, koja treba preuzeti odgovornost za intervencije u životnom stilu koje će minimalizirati budući rizik (pušenje, debljina, fizička aktivnost itd.), te uz razmatranje eventualnih konkomitantnih terapijskih intervencija, kroz interdisciplinarnu konzultaciju relevantnih specijalista. U svrhu procjene kardiovaskularnog rizika, povrh kliničkog iskustva, poslužiti mogu sustavi izračuna desetogodišnjeg rizika za razvoj kardiovaskularne bolesti. U posljednje vrijeme zagovara se, temeljem ovih kalkulacija, izračun kardiovaskularne dobi, čime bi se omogućila razumljivija percepcija rizika, pa bi tako desetogodišnji rizik od 12% za ženu u kronološkoj dobi od 50 godina korespondirao kardiovaskularnoj dobi 70–79 godina, dok bi rizik od 2% za ženu u dobi od 65 godina odgovarao za kardiovaskularnu dob 40–49 godina. Ovaj koncept, predložen od R. Santena za procjenu rizika uz HNL, a koji je inače prethodno prihvatilo i Kanadsko kardiovaskularno društvo (engl. *Canadian Cardiovascular Society*), mogao bi unaprijediti procjenu individualnoga kardiovaskularnog rizika uz HNL, odnosno omogućiti efikasnije očuvanje kardiovaskularnog zdravlja žene. Nedavne preporuke Endokrinološkog društva (*Endocrine Society*) i algoritam koji je 2015. predstavilo Sjevernoameričko društvo za menopauzu (*North American Menopause Society*, NAMS) preporučuju probir na kardiovaskularne bolesti prije uvođenja HNL-a kako bi se liječenje moglo optimizirati, tj. primijeniti uz minimalne rizike.<sup>62,63</sup> Koristeći izračun prema *American College of Cardiology/American Heart Association*, žene s umje-

renim rizikom (izgledi za razvoj kardiovaskularne bolesti od 5–10% u sljedećih deset godina), trebale bi koristiti transdermalnu terapiju, a one s rizikom preko 10% izbjegavati HNL.<sup>64</sup> Preporuke za korištenje transdermalnih estrogena u rizičnijih, napose pretilih pacijentica, uvrštene su i u posljednje smjernice IMS i NICE (od engl. *National Institute of Health and Care Excellence*), posljedično rastuće objavljenim dokazima da je transdermalni put primjene  $E_2$  u više aspekata povezan s nižim rizikom od kardiovaskularnih komplikacija. Naime, kod peroralne primjene  $E_2$ , zbog dobro poznatog učinka prvog prolaska kroz jetru, stimulira se koagulacijska kaskada s posljedičnim povećanjem rizika za tromboemboliju. Dodatno, jetreni metabolizam estrogena povezan je s povišenjem triglicerida, čija razina ionako raste u doba menopauze, kao i s povišenjem markera upale – u prvom redu CRP-a (snažnog prediktora kardiovaskularnog rizika u zdravih postmenopauzalnih žena) i matriks-metaloproteinaze. *ESTrogen and THromboEmbolism Risk* (ESTHER) i britanske studije na istraživačkoj bazi podataka obiteljske medicine (engl. *General Practice Research Database*, GPRD) potvrdile su da transdermalna primjena estradiola, i to neovisno o dozi, ne povećava rizik niti u pretilih žena, koje uz peroralnu primjenu, zbog sinergističkog efekta debljine i stimulacije koagulacijske kaskade u jetri, imaju deset puta veći rizik od tromboembolija.<sup>65</sup> Daljnja istraživanja na kohorti žena studije ESTHER pokazala su da uz transdermalnu primjenu HNL-a rizik od tromboembolije nije promijenjen niti u žena s nasljednim trombofilijama.<sup>66</sup> Uspoređujući učinke oralne terapije s CEE (0,45 mg dnevno) i transdermalno primijenjenog estradiola (50 µg dnevno) u kombinaciji s ciklički ordiniranim progesteronom u trajanju četiri godine, randomizirano istraživanje *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS) na zdravim ženama dobi 42–58 godina nije pronašla značajne razlike u intimo-medijalnoj debljini karotida, uz tek neznajčan trend redukcije udjela kalcija u koronarnim žilama.<sup>67</sup> Međutim, studija nije imala dovoljnu snagu detektirati razlike u kardiovaskularnim ishodima, odnosno moguće je da su u razdoblju od četiri godine ove zdrave žene imale premalu progresiju ateroskleroze da bi se uočila razlika među terapijskim skupinama.

Promatrajući sve znanstvene spoznaje o utjecajima HNL-a na profil kardiovaskularnog rizika, bitno je imati u vidu činjenicu da su se kroz desetljeća razvoja HNL-a bitno proširile mogućnosti optimizacije i individualizacije terapije, a time i dodatno reducirali potencijalni rizici. Uz spomenuti transdermalni put primjene razvijeni su i učinkoviti režimi terapije s niskim i ultraniskim dozama hormona. Kao progestagenska komponenta HNL-a, nužna za prevenciju karcinoma endometrija u žena s maternicom, u WHI i mnogim drugim ranijim studijama korišten je MPA, sintetski gestagen sa značajnim androgenim i glukokortikoid-

nim svojstvima, odgovornim za povišenu ekspresiju trombina, vazospazam, inzulinsku rezistenciju, dislipidemiju i progresiju ateroskleroze. Ovakvo suprotstavljanje protektivnim estrogenim učincima nije uočeno uz primjenu prirodnoga mikroniziranog progesterona i didrogesterona, uz napomenu da prirodni progesteron ima i specifičan antihipertenzivni učinak, što dodatno opravdava njegovo korištenje u cilju optimizacije kardiovaskularnog rizika.

## Zaključak

Brojna istraživanja su pokazala da je menopauza važan čimbenik koji doprinosi povećanju kardiovaskularnog rizika u žena. Dokazano je da je estrogenski protektivni učinak posljedica neposrednog učinka estrogena na vazodilataciju, angiogenezu, unaprjeđenje mitohondrijalne funkcije i sniženje razine oksidativnog stresa te supresiju fibroze. Promatrajući sve znanstvene spoznaje o utjecajima HNL-a na profil kardiovaskularnog rizika, bitno je znati da je razvoj HNL-a značajno proširio mogućnost optimizacije i individualizacije terapije, a time su dodatno reducirani potencijalni rizici njegove primjene. Uz transdermalni put primjene, terapijske režime s niskim i ultraniskim dozama hormona te primjenu prirodnog mikroniziranog progesterona i didrogesterona, kardiovaskularno zdravlje žena u menopauzi može biti značajno unaprijeđeno. Početkom primjene HNL-a u menopauzalnoj tranziciji možemo očekivati kardiovaskularni benefit kod žena. Imajući to u vidu, logična je preporuka svih relevantnih kliničkih smjernica da se polica propisivanja HNL-a mora mijenjati, s ciljem proaktivnog djelovanja na menopauzalno zdravlje žene.

## LITERATURA

1. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R i sur. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. Brussels: European Heart Network; 2017, str. 8–12.
2. Ćorić T, Erceg M, Miler Knežević A, Čukelj P. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2017. godini [Internet]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/09/Bilten\\_\\_Umrli-\\_2017-2.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/09/Bilten__Umrli-_2017-2.pdf). Pristupljeno: 4. 2. 2019.
3. *United Nations, Department of Economic and Social Affairs. World Population Prospects: The 2017 Revision* [Internet]. New York: United Nations; 2017. Dostupno na: [http://data.un.org/Data.aspx?d=PopDiv&f=variableID%3a67%3bcrID%3a191&c=2,4,6,7&s=\\_crEngNameOrderBy:asc,\\_timeEngNameOrderBy:desc,\\_varEngNameOrderBy:asc&v=1](http://data.un.org/Data.aspx?d=PopDiv&f=variableID%3a67%3bcrID%3a191&c=2,4,6,7&s=_crEngNameOrderBy:asc,_timeEngNameOrderBy:desc,_varEngNameOrderBy:asc&v=1). Pristupljeno: 4. 2. 2019.
4. El Khoudary SR, Thurston RC. Cardiovascular Implications of the Menopause Transition: Endogenous Sex Hormones and Vasomotor Symptoms. *Obstetr Gynecol Clin North Am*. 2018; 45(4):641–61.
5. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med*. 1976;85(4):447–52.



6. El Khoudary SR. Gaps, limitations and new insights on endogenous estrogen and follicle stimulating hormone as related to risk of cardiovascular disease in women traversing the menopause: A narrative review. *Maturitas*. 2017;104:44–53.
7. Chae CU, Derby CA. The menopausal transition and cardiovascular risk. *Obstetr Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):477–88.
8. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP *i sur*. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–e528.
9. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS *i sur*. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285–e350.
10. El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, Avis NE, Brooks MM, Thurston RC *i sur*. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause*. 2019;26(10):1213–27.
11. Torng PL, Su TC, Sung FC, Chien KL, Huang SC, Chow SN *i sur*. Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure, and body weight – the Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort study. *Atherosclerosis*. 2002;161(2):409–15.
12. Schubert CM, Rogers NL, Remsberg KE, Sun SS, Chumlea WC, Demerath EW *i sur*. Lipids, lipoproteins, lifestyle, adiposity and fat-free mass during middle age: the Fels Longitudinal Study. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(2):251–60.
13. Do KA, Green A, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Longitudinal study of risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition. *Am J Epidemiol*. 2000;151(6):584–93.
14. Matthews KA, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, Chang YF. Changes in cardiovascular risk factors during the perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women. *Stroke*. 2001;32(5):1104–11.
15. 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. *Am J Epidemiol*. 2009;169(11):1352–61.
16. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-Rose SA, Sowers MF, Sternfeld B *i sur*. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(25):2366–73.
17. Matthews KA, El Khoudary SR, Brooks MM, Derby CA, Harlow SD, Barinas-Mitchell EJ *i sur*. Lipid Changes Around the Final Menstrual Period Predict Carotid Subclinical Disease in Postmenopausal Women. *Stroke*. 2017;48(1):70–6.
18. 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. *J Clin Lipidol*. 2016;10(4):962–9.
19. Fan AZ, Dwyer JH. Sex differences in the relation of HDL cholesterol to progression of carotid intima-media thickness: the Los Angeles Atherosclerosis Study. *Atherosclerosis*. 2007;195(1):e191–6.
20. El Khoudary SR, Hutchins PM, Matthews KA, Brooks MM, Orchard TJ, Ronsein GE *i sur*. Cholesterol Efflux Capacity and Subclasses of HDL Particles in Healthy Women Transitioning Through Menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(9):3419–28.
21. Guthrie JR, Ball M, Dudley EC, Garamszegi CV, Wahlqvist ML, Dennerstein L *i sur*. Impaired fasting glycaemia in middle-aged women: a prospective study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(5):646–51.
22. Kim C, Edelstein SL, Crandall JP, Dabelea D, Kitabchi AE, Hamman RF *i sur*. Menopause and risk of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Menopause*. 2011;18(8):857–68.
23. Soriguer F, Morcillo S, Hernando V, Valdes S, Ruiz de Adana MS, Oliveira G *i sur*. Type 2 diabetes mellitus and other cardiovascular risk factors are no more common during menopause: longitudinal study. *Menopause*. 2009;16(4):817–21.
24. Mishra GD, Carrigan G, Brown WJ, Barnett AG, Dobson AJ. Short-term weight change and the incidence of diabetes in midlife: results from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1418–24.
25. Brand JS, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, Sharp SJ, Ong KK, Khaw KT *i sur*. Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1012–9.
26. Appiah D, Winters SJ, Hornung CA. Bilateral oophorectomy and the risk of incident diabetes in postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2014;37(3):725–33.
27. Matthews KA, Abrams B, Crawford S, Miles T, Neer R, Powell LH *i sur*. Body mass index in mid-life women: relative influence of menopause, hormone use, and ethnicity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(6):863–73.
28. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med*. 2008;168(14):1568–75.
29. Sattar N, McMachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ *i sur*. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet*. 2008;371(9628):1927–35.
30. Torrens JJ, Sutton-Tyrrell K, Zhao X, Matthews K, Brockwell S, Sowers M *i sur*. Relative androgen excess during the menopausal transition predicts incident metabolic syndrome in midlife women: study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2009;16(2):257–64.
31. Wildman RP, Tepper PG, Crawford S, Finkelstein JS, Sutton-Tyrrell K, Thurston RC *i sur*. Do changes in sex steroid hormones precede or follow increases in body weight during the menopause transition? Results from the Study of Women's Health Across the Nation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):E1695–704.
32. Lejskova M, Alusik S, Valenta Z, Adamkova S, Pitha J. Natural postmenopause is associated with an increase in combined cardiovascular risk factors. *Physiol Res*. 2012;61(6):587–96.
33. Greendale GA, Sternfeld B, Huang M, Han W, Karvonen-Gutierrez C, Ruppert K *i sur*. Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight*. 2019;4(5).
34. El Khoudary SR, Shields KJ, Janssen I, Hanley C, Budoff MJ, Barinas-Mitchell E *i sur*. Cardiovascular Fat, Menopause, and Sex Hormones in Women: The SWAN Cardiovascular Fat Ancillary Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3304–12.
35. Jensen-Urstad K, Johansson J. Gender difference in age-related changes in vascular function. *J Intern Med*. 2001;250(1):29–36.
36. Wildman RP, Colvin AB, Powell LH, Matthews KA, Everson-Rose SA, Hollenberg S *i sur*. Associations of endogenous sex

- hormones with the vasculature in menopausal women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause*. 2008;15(3):414–21.
37. El Khoudary SR, Wildman RP, Matthews K, Thurston RC, Bromberger JT, Sutton-Tyrrell K. Progression rates of carotid intima-media thickness and adventitial diameter during the menopausal transition. *Menopause*. 2013;20(1):8–14.
  38. Khan ZA, Janssen I, Mazzarelli JK, Powell LH, Dumasius A, Everson-Rose SA i sur. Serial Studies in Subclinical Atherosclerosis During Menopausal Transition (from the Study of Women's Health Across the Nation). *Am J Cardiol*. 2018;122(7):1161–8.
  39. Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, Crandall CJ, Gold EB, Sternfeld B i sur. Vasomotor symptoms and lipid profiles in women transitioning through menopause. *Obstet Gynecol*. 2012;119(4):753–61.
  40. Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, Crandall CJ, Sternfeld B, Joffe H i sur. Vasomotor symptoms and insulin resistance in the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3487–94.
  41. Jackson EA, El Khoudary SR, Crawford SL, Matthews K, Joffe H, Chae C i sur. Hot Flash Frequency and Blood Pressure: Data from the Study of Women's Health Across the Nation. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016;25(12):1204–9.
  42. Thurston RC, El Khoudary SR, Tepper PG, Jackson EA, Joffe H, Chen HY i sur. Trajectories of Vasomotor Symptoms and Carotid Intima Media Thickness in the Study of Women's Health Across the Nation. *Stroke*. 2016;47(1):12–7.
  43. Thurston RC, Chang Y, Barinas-Mitchell E, Jennings JR, von Kanel R, Landsittel DP i sur. Physiologically assessed hot flashes and endothelial function among midlife women. *Menopause*. 2017;24(8):886–93.
  44. Cagnacci A, Cannoletta M, Palma F, Bellafronte M, Romani C, Palmieri B. Relation between oxidative stress and climacteric symptoms in early postmenopausal women. *Climacteric*. 2015;18(4):631–6.
  45. Herber-Gast G, Brown WJ, Mishra GD. Hot flushes and night sweats are associated with coronary heart disease risk in midlife: a longitudinal study. *Brit J Obstet Gynaecol*. 2015;122(11):1560–7.
  46. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999;340(23):1801–11.
  47. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003;86(3–5):225–30.
  48. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ*. 2017;8(1):33.
  49. Navarro-Pardo E, Mikkola TS, Simoncini T, Millán M, Juliá MD, Cano A. The Impact of Estrogen Decline on Other Non-communicable Diseases. U: Cano A, ur. *Menopause: A Comprehensive Approach*. Cham: Springer International Publishing AG; 2017, str. 165–168.
  50. Signorelli SS, Neri S, Sciacchitano S, Di Pino L, Costa MP, Pennisi G i sur. Duration of menopause and behavior of malondialdehyde, lipids, lipoproteins and carotid wall artery intima-media thickness. *Maturitas*. 2001;39(1):39–42.
  51. Weber KT, Sun Y, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Gerling IC. Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodeling of the heart. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(1):15–26.
  52. Ameye L, Antoine C, Paesmans M, de Azambuja E, Rozenberg S. Menopausal hormone therapy use in 17 European countries during the last decade. *Maturitas*. 2014;79(3):287–91.
  53. NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728–53.
  54. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L i sur. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *Brit Med J*. 2012;345:e6409.
  55. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2004;19(7):791–804.
  56. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B i sur. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998;280(7):605–13.
  57. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML i sur. 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(3):321–33.
  58. Martin RM, Wheeler BW, Metcalfe C, Gunnell D. What was the immediate impact on population health of the recent fall in hormone replacement therapy prescribing in England? Ecological study. *J Public Health (Oxf)*. 2010;32(4):555–64.
  59. 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(4):363–6.
  60. Baber RJ, Panay N, Fenton A, Group IMSW. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–50.
  61. Hrvatsko društvo za menopauzu. Smjernice za primjenu hormonskog nadomjesnog liječenja [Internet]. Prezentirano na: XI. hrvatski kongres o ginekološkoj endokrinologiji, humanoj reprodukciji i menopauzi s međunarodnim sudjelovanjem, Brijuni, 7.–10. rujna 2017. Dostupno na: <http://hrdm.com.hr/wp-content/uploads/2017/10/smjernice-konzensus-web.pdf>. Pristupljeno: 4. 4. 2019.
  62. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV i sur. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):3975–4011.
  63. Manson JE, Ames JM, Shapiro M, Gass ML, Shifren JL, Stuenkel CA i sur. Algorithm and mobile app for menopausal symptom management and hormonal/non-hormonal therapy decision making: a clinical decision-support tool from The North American Menopause Society. *Menopause*. 2015;22(3):247–53.
  64. Lumsden MA. The NICE Guideline – Menopause: diagnosis and management. *Climacteric*. 2016;19(5):426–9.
  65. Goldštajn MŠ, Mikuš M, Ferrari FA, Bosco M, Uccella S, Noventa M, Török P, Terzic S, Laganà AS, Garzon S. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Jun 17. doi: 10.1007/s00404-022-06647-5.
  66. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295(3):306–13.
  67. Boardman H, Hartley L, Eisinga A, Main C, Figuls MR. Cochrane corner: oral hormone therapy and cardiovascular outcomes in post-menopausal women. *Heart*. 2016;102(1):9–11.