

Procjena rizika za srčanožilne bolesti u žena – najnovije smjernice

P. Collins^a, C. M. Webb^a, T. de Villiers^b, J. Stevenson^a, N. Panay^c i R. Baber^d

^aNational Heart and Lung Institute, Imperial College London i Royal Brompton Hospital, London, UK; ^bDepartment of Obstetrics and Gynecology, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa; ^cDepartment of Obstetrics and Gynaecology, Queen Charlotte's & Chelsea and Westminster Hospitals, Imperial College London, UK; ^dObstetrics and Gynaecology, Sydney Medical School North, University of Sydney, Sydney, Australia

*Preveo s engleskog i obradio doc.dr.sc. Ivan Fistončić, Institut za žensko zdravlje, Zagreb; Hrvatsko društvo za menopauzu; Odjel zdravstvenih studija Sveučilita u Splitu; Zdravstveno veleučilište u Zagrebu; Hrvatska
e-mail: ivan.fistoncic@zg.t-com.hr*

*Translated and edited for Croatian by Prof. Ivan Fistončić, MD, PhD; Institute for Women's Health, Zagreb; Croatian Menopause Society; Department of Health Studies, University of Split; University of Applied Health Sciences, Zagreb; Croatia
e-mail: ivan.fistoncic@zg.t-com.hr*

Correspondence: Prof. P. Collins, Professor of Clinical Cardiology, National Heart and Lung Institute, Royal Brompton Campus, Royal Brompton Hospital, Sydney Street, London SW3 6NP, UK; email: peter.collins@imperial.ac.uk

(c) 2016 International Menopause Society

SAŽETAK

Srčanožilne bolesti vodeći su uzroci pobola i smrti žena u postmenopauzi. Iako učestalije u starijoj dobi, vaskularne bolesti nastaju mnogo ranije zbog čega je nužno podizanje svjesnosti o mogućnostima uspješne prevencije u ranijoj dobi. Perimenopauzalna simptomatologija dovodi ženu liječniku, ne nužno ginekologu, već nerijetko specijalistu obiteljske medicine. U tom kontekstu menopauzalna tranzicija i rana postmenopauza pružaju idealnu priliku za uspješnu procjenu kardiovaskularnog rizika i planiranje preventivnih ili terapijskih postupaka. Ovaj pregledni članak opisuje kardiovaskularne rizike koji su specifični za žensku populaciju i naglašava potrebu da te rizike imaju na umu medicinari svih struka koji dolaze u dodir sa ženom u tranziciji te da pravovremeno iniciraju preventivne postupke ili konzultaciju s kardiologom.

UVOD

Srčanožilne bolesti (*cardiovascular disease, CVD*) vodeći su uzrok smrtnosti žena u postmenopauzi.¹ U žena se prvi znaci koronarne bolesti javljaju 9–10 godina nakon dobnog prosjeka za isti događaj u muškoj populaciji,² a to korelira s brojem godina proživjelih u postmenopauzi uz smanjenu koncentraciju hormona jajnika,^{3,4} što upućuje na specifičnost po spolu i mogućnost optimalnije prevencije krvožilnih bolesti u žena. Ovaj pregledni članak prikazuje svježa saznanja o rizicima za CVD u žena, uz naglasak na mogućnosti rane detekcije u različitim fazama života žene. Liječnici svih specijalnosti koji dolaze u dodir sa ženskom populacijom moraju u svakom trenutku razmišljati o rizicima za srčanožilne bolesti, i to posebno već u generativnoj fazi života žene.

UOBIČAJENI RIZICI ZA KRVOŽILNE BOLESTI

Svaka bi žena morala biti svjesna rizičnih činitelja za krvožilne bolesti i ustrajati u njihovoj prevenciji, najlakše kroz naučene obrasce samokontrole i osobnog monitoringa. „Heart friendly“ životni stil, ključ je uspjeha, jednako kao dobar savjet liječnika, savjeti vidljivi na web stranicama Hrvatskog kardiološkog društva (<http://www.kardio.hr/>) ili pak Svjetskog kardiološkog društva (World Health Federation) na čijim je stranicama jednostavan kalkulator za procjenu vlastite „srčane dobi“ (<http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/heart-age-calculator/>).

Pušenje

Pušenje i dalje ostaje činitelj rizika aterosklerotskih srčanožilnih bolesti koji je najlakše prevenirati. Iako na globalnoj razini muškarci dominiraju u populaciji pušača, u Evropi i Amerikama ta je razlika manje izražena (<http://www.who.int/topics/tobacco/en/>). Izvješće Svjetske zdravstvene organizacije (*World Health Organization, WHO*) govori da u više od polovice zemalja svijeta djevojčice i dječaci u dobi 13–15 godina podjednako puše te upozorava da je percepcija zdravlja u odnosu na pušenje usko vezana uz sociološki profil osobe (<http://www.who.int/topics/tobacco/en/>). Kompleksni odnos između pušenja

cigareta i ateroskleroze nije do kraja jasan, ali je dobro poznato da pušenje inducira vaskularnu disfunkciju^{5,6} i djeluje proaterogenetski.⁷

Hipertenzija

Između svih tradicionalnih rizika za krvožilne bolesti, hipertenzija je podjednako zastupljena u žena i muškaraca, ali nije adekvatno dijagnosticirana niti tretirana.^{8,9} U razvijenim zemljama od hipertenzije pati 30% odraslih žena, dok je u zemljama u razvoju prevalencija još viša i doseže do 53%.^{10,11} Svako povišenje sistoličkog krvnog tlaka za 20 mmHg, a dijastoličkog za 10 mmHg, udvostručuje mortalitet od koronarne srčane bolesti (*coronary heart disease*, CHD) i moždanog udara u žena i muškaraca između 40 i 89 godina.¹² Iako je apsolutni kardiovaskularni rizik u mlađih žena niži no u starijih,¹ detekcija i učinkovita skrb ne smije biti zanemarena ni u jednoj dobi. Poseban je oprez potreban u žena s poviješću hipertenzije u trudnoći.¹³ Značajna je i činjenica da je učestalost hipertenzije u postmenopauzi dvostruko viša no u generativnoj dobi.¹⁴ Mjerenje krvnog tlaka je važno u svakoj životnoj dobi žene, pa će redovita kontrola u perimenopauzi pomoći prevenciji krvožilnih bolesti u starijoj dobi. Čak i granična hipertenzija (<140/90 mmHg) u žena uzrokuje izraženiju endotelijalnu disfunkciju i kardiovaskularne komplikacije no što je to slučaj u muškaraca.¹⁵

Postupnik

Liječenje hipertenzije je općenito podjednako uspješno u muškaraca i žena,¹⁶ čak je uspješnije u žena ako se uspoređuje po istoj dobnoj skupini.⁸ Međutim, kontrola krvnog tlaka u žena koje su već u tijeku liječenja nije redovita, a ta je činjenica podjednako prisutna kako u slabije, tako i u više razvijenim zemljama.^{10,11} Veliki je propust u prevenciji srčanožilnih bolesti činjenica da na vrijeme detektiranih, adekvatno liječenih i redovito kontroliranih ima tek 10% žena s hipertenzijom.¹¹ Europsko društvo za hipertenziju (*The European Society for Hypertension*, ESH) i Europsko kardiološko društvo (*European Society of Cardiology*, ESC) u svojim recentnim smjernicama naglašavaju posebnosti koje izdvajaju žensku populaciju u problematici arterijske hipertenzije u odnosu na muškarce.¹³ Ukratko, uobičajeno liječenje arterijske hipertenzije bazirano na ACE inhibitorima, antagonistima kalcija, blokatorima angiotenzinskih receptora, diureticima i beta-blokatorima podjednako je učinkovito u muškaraca i žena, ali ACE inhibitore i blokatore angiotenzinskih receptora moraju izbjegavati žene fertile dobi.^{13,16} Specifičnosti tretmana hipertenzije u trudnoći opisane su na drugom mjestu.¹³

Lipidi

Izvešća iz Velike Britanije i Sjedinjenih Američkih Država (WHO Global Infobase; <https://apps.who.int/infobase/Indicators.aspx>) pokazuju da je pojavnost povišenih koncentracija kolesterola (≥ 6.5 mmol/l) podjednako zastupljena ili učestalija kod žena u odnosu na muškarce u dobi od 50 godina i nadalje. Dokazi da je profil lipida povezan s koronarnom bolešću dolaze mahom iz studija koje analiziraju muškarce, ali ipak postoje odnosi u lipidnom profilu koji razlikuju rizik za koronarnu

srčanu bolest u žena i muškaraca. Povezanost između ukupnog kolesterola i lipoproteina male gustoće u odnosu na koronarnu srčanu bolest manje je izražena u žena no muškaraca; plazma koncentracija lipoproteina visoke gustoće (*high-density lipoprotein cholesterol*, HDL) u žena bolje ukazuje na rizik smrtnosti od srčanožilnih bolesti no u muškaraca.^{17,19} Istovremeno, povišeni trigliceridi mogu biti neovisan činitelj rizika za mortalitet od srčanožilnih bolesti u žena, posebno u onih s niskim koncentracijama HDL-a.²⁰

Postupnik

Sve donedavno nije bilo čvrstih dokaza da je smanjenje koncentracije lipida učinkovito u primarnoj i sekundarnoj prevenciji koronarne srčane bolesti u žena. Novije meta-analize pak sugeriraju da su efekti liječenja hiperlipidemije podjednako uspješni u žena i muškaraca u smislu prevencije koronarne srčane bolesti, ali ne i srčanožilnih bolesti općenito.²¹ JUPITER studija je analizirala učinke uporabe statina u zdravih osoba koje su imale povišen visoko senzitivni C-reaktivni protein. U žena je zabilježeno 12-postotno umanjene relativnog rizika za opću smrtnost u visokorizičnih ispitanica koje su koristile statine, odnosno podjednaku uspješnost kao u muškaraca.²² Najnovije Europske smjernice za preventivu i liječenje dislipidemija, temeljene na JUPITER studiji i brojnim drugim meta-analizama, dozvoljavaju uporabu statina za primarnu prevenciju srčanožilnih bolesti u žena s visokim rizikom,²¹⁻²³ a preporučuju rutinsko propisivanje statina kod sekundarne prevencije srčanožilnih incidenata, s istim terapijskim ciljem kao u muškaraca.²³ Iako u obzir dolazi uporaba ne-statinskih lijekova za snižavanje koncentracije lipida, dokazi o kardioprotektivnom učinku postoje samo za statine.²³ Neke kombinacije hormonskog liječenja u postmenopauzi (MHT) također povoljno djeluju na lipidni profil umanjujući razinu LDL kolesterola, ali je taj efekt skromniji od učinka statina.²⁴ S druge strane MHT značajno povišuje HDL kolesterol i umanjujući koncentraciju lipoproteina (a) gdje statini bilježe znatno slabiji učinak. Zato se MHT može preporučiti u žena s umjerenom do srednjom hiperkolesterolemijom, iako dobrobit MHT za kardiovaskularni sustav ne dolazi isključivo od navedenog efekta već je povezana s mnogim drugim učincima. Zasad nedostaju podaci o mogućim neželjenim učincima statina u trudnica i dojilja, pa se u njih ne preporuča ova vrsta liječenja.²³

Šećerna bolest

Diabetes mellitus (DM) povezan je s povišenim morbiditetom i mortalitetom od srčanožilnih bolesti podjednako u muškaraca i žena,^{25,26} ali je žena s dijabetesom u višem riziku za CVD od muškarca.²⁷ Mnoge studije dokazuju da je za ženu s DM rizik za srčanožilnu bolest viši u postmenopauzi no u generativnoj dobi.²⁸⁻³⁰ Zasad je nepoznanica je li takav disparitet posljedica deficita estrogena ili dobi *per se*.³¹ Hormonsko liječenje u postmenopauzalne žene sa šećernom bolešću nije umanjilo rizik za srčanožilne bolesti što sugerira da hormoni jajnika ovdje nisu odlučujući.³² Ostala prethodno navedena objašnjenja o razlici rizika za CVD po spolu dijabetičara²⁷ uključuju manje povoljan lipidni profil u žena,²⁷ razlike u koncentracijama markera upale u žena,^{33,34} manje suradljivosti u terapiji kod žena^{35,36}

te mnogobrojnim činiteljima rizika za CVD u žena no muškaraca.³⁷ Zanimljivo je da je postprandijalna razina šećera u krvi mnogo izraženiji prediktor srčanožilne bolesti žena s dijabetesom no muškaraca, a HbA1c je bolji predskazatelj moždanog udara u žena s dijabetesom no muškaraca koji pate od šećerne bolesti.³⁸⁻⁴⁰

Postupnik

Suvremene smjernice za prevenciju i liječenje šećerne bolesti ne razlikuju pacijente po spolu jer dosadašnje studije nisu poduzele takve analize.⁴¹ Metformin i dalje ostaje prvi izbor za sniženje šećera u krvi u bolesnika s urednom renalnom funkcijom, posebno kod pretilih koji pate od dijabetesa tipa 2. Počesto je ipak potrebna kombinacija antidijabetika da bi se postigao željeni učinak.⁴¹ Dosad nisu provedene studije koje bi dokazale je li mono-terapija inzulin-senzibilizirajućim lijekom kao što je metformin dovoljna za kontrolu rizika za CVD u žena. Kompleksnost i kontroverze u pristupu pacijentu s dijabetesom, uključujući prevenciju CVD, opisane su detaljnije na drugom mjestu.⁴¹

REPRODUKTIVNA DOB

Menarhe i rizik za srčanožilne bolesti

Epidemiološki podaci iz cijelog svijeta pokazuju da se prva mjesečnica javlja sve ranije. Tome pridonosi promjena načina života i mnogobrojni toksični agensi iz okoliša.^{42,43} Podaci o utjecaju dobi menarhe i posljedičnog rizika za CVD nisu ujednačeni.⁴⁴⁻⁴⁶ Nedavne meta-analize pokazuju obrnuto proporcionalan odnos između dobi menarhe i općeg mortaliteta. Žene u kojih prva mjesečnica dolazi u dobi manjoj od 12 godina imaju 23% viši rizik općeg mortaliteta, istovremeno kasnija menarhe nije zaštitni činitelj.⁴⁶ Iako postoji inverzija između dobi menarhe i smrtnosti od ishemijske srčane bolesti (*ischemic heart disease, IHD*) u žena koje uopće ili malo puše cigarete (24% viši rizik kod ranije menarhe), još uvijek nije uvjerljivo dokazana povezanost rane menarhe i ukupnog kardiovaskularnog mortaliteta.⁴⁶ U nedavno objavljenoj studiji iz Velike Britanije zaključuje se da su i rana (≤ 10 godina) i kasna (≥ 17 godina) menarhe podjednako povezane s povišenim rizikom za krvožilne bolesti, umjereno više za cerebrovaskularne bolesti i hipertenziju nego koronarnu srčanu bolest.⁴⁷ Genetski faktori, debljina i pušenje samo djelomično pojašnjavaju povezanost dobi menarhe i rizika za srčanožilne bolesti.^{48,49}

Ostali utjecaji

Sindrom policistoze jajnika (PCOS) obično je povezan s inzulinskom rezistencijom i dovodi do povišenog rizika za intoleranciju glukoze, dijabetesa i abnormalnosti lipidnog profila što najčešće vodi ka koronarnoj srčanoj bolesti.⁵⁰ Metformin može biti djelotvoran kod narušene tolerancije šećera u bolesnica s PCOS.⁵¹ Još uvijek nije razjašnjeno u kojoj mjeri sinergizam različitih čimbenika CHD rizika u PCOS pacijentica dovodi do koronarnog incidenta.

U žena s poviješću hipertenzije u trudnoći i gestacijskog dijabetesa, disfunkcija kvožilnog endotela se ne događa samo u maternici već i cijelom organizmu, narušujući vaskularni integritet poticanjem aterogeneze.⁵²⁻⁵⁵ Epidemiološke studije usko povezuju preeklampsiju i povišen rizik za srčanožilne bolesti.⁵⁶ Gestacijski dijabetes povisuje rizik za dijabetes tipa 2 i metabolički sindrom čak 4 do 7 puta.^{57,58} Zato su navedeni poremećaji u trudnoći snažno upozorenje o budućem povišenom kardiovaskularnom riziku, odnosno poticaj za preventivne postupke u žena opterećene anamneze. Te su činjenice navedene u smjernicama za prevenciju srčanožilnih bolesti u žena Američkog kardiološkog društva iz 2011. godine, odnosno prevenciju moždanog udara iz 2014. godine.^{9,59}

RANA I KASNA MENOPAUZA

Menopauza i rizik za srčanožilne bolesti

Prosječna dob menopauze je oko 51. godine. Prerana menopauza (< 40 godina), prirodna ili kirurška, povezana je s povišenim rizikom za kardiovaskularne bolesti.⁶⁰⁻⁶² U žena s prirodnom i kirurškom menopauzom liječenje estrogenima značajno štiti od ishemijske bolesti srca.⁶² Dobrobit estrogena posebno je primijećena u aktualnih korisnica koje su započele liječenje unutar jedne godine nakon operacije.⁶² Spontana prerana menopauza (*primary ovarian insufficiency*, POI) bilježi se u približno 1% žena,⁶³ a posljedice su narušena endotelijalna funkcija i ranija pojavnost koronarne srčane bolesti.^{3,64} Iako su ovi podaci zabrinjavajući, nedavne meta-analize ukazuju da POI doista umjereno povisuje rizik za CHD (HR 1.61, 95% CI 1.22–2.12) ali ne i za moždani udar.⁶⁵ Uz POI, u žena koje su profilaktički odstranile jajnike prije četrdesete godine života, također se očekuje povišen rizik za CVD.^{62,66}

Simptomi menopauze i rizik za srčanožilne bolesti

Klasičnu vazomotornu simptomatologiju menopauzalne tranzicije iskusi oko 40% žena.⁶⁷ Suvremena saznanja sugeriraju povezanost između vazomotornih smetnji i neželjenog CVD profila, iako ne postoji potpuna ujednačenost u zaključcima svih studija. Kohortna studija 5.523 ispitanica, dobi 46–57 godina, pokazala je da su izražene vazomotorne smetnje usko povezane s hipertenzijom, povišenim vrijednostima kolesterola i učestalijim kardiovaskularnim incidentima u odnosu na grupu onih koje ne bilježe vazomotornu simptomatologiju ili je ona minimalna.⁶⁸ Praćenjem zdravstvenih zbivanja 10.000 žena koje su više od deset godina iza menopauze primijećeno je da noćno znojenje, ali ne i valovi vrućine, umjereno povisuje rizik za koronarnu srčanu bolest.⁶⁹ Valovi vrućine su povezani s povišenom inzulinskom rezistencijom i hiperglikemijom neovisno o tjelesnoj masi, koncentracijama serumskog estradiola i FSH, zaključuje studija koja je pratila ispitanice kroz osam godina.⁷⁰ Neke, ali ne sve studije, pokazuju da su znaci subkliničke ateroskleroze učestaliji u žena s izraženom vazomotorom simptomatologijom.^{7,71-75}

Menopauzalne vazomotorne smetnje su povezane s izraženijom simpatičkom, a umanjenom parasimpatičkom funkcijom, što može također povisiti rizik za kardiovaskularni incident.^{70,76} Ova činjenica može biti značajna tijekom epizode vala vrućine u žena s izraženim aritmijama.^{76,77}

NAJNOVIJA SAZNANJA O HORMONSKOM NADOMJESNOM LIJEČENJU U POSTMENOPAUI I RIZIKU ZA SRČANOŽILNE BOLESTI

Koronarna srčana bolest

Učinak hormonskog nadomjesnog liječenja (*hormone replacement therapy*, HRT) u prevenciji koronarne srčane bolesti i dalje ostaje kontroverzan. Opservacijske studije koje prate postmenopausalne ispitanice i dalje pokazuju da one koje koriste HRT manje obolijevaju od srčanožilnih bolesti,^{78,79} u njih se bilježi manja smrtnost od koronarne srčane bolesti,⁸⁰ a neke studije pokazuju istodobno smanjenje stope općeg mortaliteta.^{81,82} Objašnjenje za povoljni učinak HRT izvodi se iz činjenice da liječenje estrogenom reducira rizične činitelje za CVD poboljšavajući lipidni profil i vaskularnu funkciju.⁸³ Autorima opservacijskih i epidemioloških studija često se zamjera pristranost u zaključivanju. Heart Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) i Estrogen Replacement in Atherosclerosis (ERA) randomizirane su kontrolirane studije koje su obrađivale rezultate sekundarne prevencije u žena u dobi oko 60 godina koje boluju od koronarne bolesti srca. Kombinirano liječenje konjugiranim ekvinim estrogenom (CEE) i medroksiprogesteron acetatom (MPA), kao i mono-terapija CEE nisu uopće pokazali učinke na progresiju ateroskleroze.^{84,85} Najveća od sviju po broju ispitanica je Women's Health Initiative (WHI). To je placebo kontrolirana studija koja istražuje učinke HRT (CEE+MPA i CEE) u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti, osteoporotskih prijeloma i rizika za rak dojki. WHI je prekinuta ranije no što je planirano, zbog naglog porasta broja ispitanica koje su koristile CEE+MPA, a u kojih je dijagnosticiran invazivni rak dojke. Diljem svijeta nakon toga je zabilježeno značajno odustajanje od HRT te konfuzija u medicinskim krugovima.^{32,86,87} Vremenom je revizija studije, uz dodatne dokaze, iznjedrila jasnije obrasce propisivanja hormonskog nadomjesnog liječenja u postmenopauzi.

Ključni činitelj koji determinira učinkovitost HRT u odnosu na rizik za srčanožilnih bolesti u žena je tzv. „timing hipoteza“, vremenski protok od menopauze u kojem se započinje hormonsko liječenje. U WHI studiji srednji vremenski period u kojem je započeto liječenje bio je 13 godina nakon menopauze. Naknadna analiza WHI studije nije pokazala značajno manju pojavnost rizika za CHD u grupi žena koje su započele kombiniranu HRT u okviru 10 godina nakon menopauze,⁸⁸ ali je u grupi žena koje su koristile samo estrogen (CEE), a imale su manje od 60 godina, registrirana značajno manja pojavnost koronarne srčane bolesti u odnosu na placebo grupu.⁸⁹ Istovremeno je meta-analiza 23 studije pokazala da početak hormonskog liječenja prije 60 godina života donosi isti učinak.⁹⁰ U ovom kontekstu zanimljivo je da je u žena navedene dobne skupine primijećena povišena stopa CHD u prvoj godini nakon početka liječenja, a nakon 2 godine korištenja HRT je uslijedila značajna redukcija u pojavnosti koronarne srčane bolesti.⁹⁰ Nedavni Cochran Review potvrđuje činjenicu da hormonsko liječenje koje je započeto u okviru od 10 godina iza menopauze značajno umanjuje rizik za CHD.⁹¹ Prospektivna KEEPS studija (Kronos Early Estrogen Prevention Study) zaključuje da HRT koja je započeta netom iza menopauze, u žena s niskim rizikom za CHD, umanjuje menopausalnu simptomatologiju i neke od

markera za koronarnu srčanu bolest, ali nema učinka na progresiju ateroskleroze nakon 4 godine liječenja u usporedbi s placebo grupom.⁹² U danskoj studiji o prevenciji osteoporoze (*Danish Osteoporosis Prevention Study*, DOPS) regrutirane su ispitanice koje su bile 7 mjeseci u postmenopauzi. Randomizirane su u tri skupine: noretisteron acetat uz estrogen, estrogen kao mono-terapija i grupa bez terapije. Nakon 10-godišnje opservacije zabilježena je značajno manja stopa općeg mortaliteta, srčanog udara i hospitalizacija zbog kardijalne insuficijencije (u intervencijskim grupama, op. prev.). Istovremeno nije bio povišen rizik za malignu bolest, uključujući rak dojke, ili smrtni ishod.⁹³ Nakon 16 godina opservacije, DOPS studija je pokazala iste rezultate – nije registriran povišen rizik za rak dojke i moždani udar (u intervencijskim grupama, op. prev.).⁹³ The Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE) studija je istraživanje koje je testirajući “hormone-timing” hipotezu izvijestila o sporijoj progresiji debljine intima-medija karotide u žena koje su započele HRT u okviru 6 godina iza menopauze. Taj učinak nije zabilježen u placebo grupi i u skupini onih ispitanica koje su započele HRT nakon 10 godina i više iza menopauze.⁹⁴ U konačnici, sveukupni dokazi govore da je početak hormonskog liječenja netom iza menopauze dobrodošla u smislu redukcije rizika za srčanožilne bolesti. „Timing“ hipoteza je naročito važna kad se analiziraju efekti HRT na opći mortalitet. Vrijedno je spomenuti da je čak ni WHI studija, u kojoj je srednja dob ispitanica bila 63 godine, nije pokazala povišenu stopu mortaliteta u intervencijskim grupama CEE+MPA i CEE (HR: 0.98, 95% CI:0.70–1.37).⁸⁶ Niža stopa mortaliteta zabilježena je i u meta-analizi 19 randomiziranih kontroliranih studija na ispitanicama koje su koristile HRT, a bile su mlađe od 60 godina, za razliku od grupe starije dobi.⁹⁵ Ove rezultate podupire i nedavno objavljena opservacijska studija koja analizira 290.000 korisnica hormonskog nadomjesnog liječenja i zaključuje da stopa općeg mortaliteta niža u mlađih korisnica HRT.⁹⁶ Nedavno objavljeno Cochran izvješće također ukazuje na značajno sniženje mortaliteta bilo kojeg uzroka u žena koje su započele hormonsko nadomjesno liječenje u okviru 10 godina iza menopauze.⁹¹ U međuvremenu je procijenjeno da je uskraćivanje hormonskog nadomjesnog liječenja u postmenopauzalnih žena između 50 i 59 godina života, a koje je uslijedilo nakon WHI objave, dovelo do dodatnih 60.000 smrtnih ishoda u SAD tijekom 10 godina.⁹⁷ Konačno, finska opservacijska studija sugerira trenutačno povišenje rizika za CVD mortalitet u žena koje prekinu hormonsko nadomjesno liječenje.⁹⁸

Moždani udar

Informacije koje se iščitavaju iz studija koje analiziraju istovremenu pojavu koronarne bolesti i moždanog udara kao sekundarni događaj, ne pokazuju da HRT prevenira moždani udar. S druge strane, nedavna opservacijska studija zaključuje da je u žena koje koriste HRT smanjena stopa smrtnosti nakon moždanog udara.⁸⁰ U istraživanjima na ženama s dijagnosticiranom vaskularnom bolešću kao što su HERS i Women’s Estrogen for Stroke Trial (WEST) nije bilo razlike između onih koje su koristile HRT i placebo grupe.^{85,99} WHI je pokazala da je, nakon što je studija prekinuta, u žena koje su koristile HRT i imaju anamnezu kardiovaskularne bolesti, povišen rizik za ishemijski, ali ne hemoragijski moždani

udar. Ipak, daljnje praćenje nije pokazalo da hormonsko liječenje utječe na pojavnost moždanog udara.⁸⁹ Moždani udar bio je i sekundarni cilj istraživanja DOPS studije. U njoj nije dokazano da estradiol samostalno ili u kombinaciji s noretisteron acetatom povisuje rizik za moždani udar.⁹³ Postoje dokazi da put kojim se primjenjuje hormonsko nadomjesno liječenje može utjecati na vaskularne rizike. Naime rizik za ishemijski, ali ne i hemoragijski, moždani udar može biti povišen pri oralnoj primjeni HRT, ali ne i kod transdermalne administracije estradiola.¹⁰⁰ Smjernice Američkog kardiološkog društva za prevenciju moždanog udara ne preporučuju HRT. Takav zaključak temelje na dokazima izvedenim iz nedavnih studija, iako napominju da HRT ne smije biti uskraćena ženama koje je zahtijevaju zbog bilo kojeg medicinskog razloga, u situacijama kada dobrobit nadmašuje rizike.⁵⁹

Sažetak

Potencijalna dobrobit hormonskog nadomjesnog liječenja u prevenciji rizika za srčanožilne bolesti i općeg mortaliteta mora nadmašiti rizike. Ovaj se pregledni članak ne bavi ostalim poznatim rizicima, niti dobrobitima HRT pripravaka koji nisu ovdje spomenuti. Savjet medicinskog profesionalca mora slijediti osobnost pacijentice i ovisiti o simptomatologiji, odnosno procjeni potencijalnog kardiovaskularnog rizika.¹⁰¹⁻¹⁰³

PREPORUKE

- „Heart-friendly“ životni stil treba promovirati u svakoj dobi žene. One moraju poznavati koja je „dob“ njihova srca (<http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/heart-age-calculator/>)
- Žene moraju biti svjesne da su srčanožilne bolesti vodeći uzrok smrti
- Žene moraju poznavati činitelje rizika za srčanožilne bolesti i usvojiti postupke za kontrolu rizika, naročito redoviti osobni nadzor
- Žene se moraju sistematski kontrolirati na sve poznate uzročnike kardiovaskularnog rizika, posebice od srednje životne dobi nadalje
- Pružatelji zdravstvene zaštite moraju biti upoznati sa spolno specifičnim razlikama u prevenciji i liječenju srčanožilnih bolesti

References

(1) Perk J, De BG, Gohlke H, Graham I, *et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33(13):1635-701

- (2) Anand SS, Islam S, Rosengren A, *et al.* Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008;29(7):932-40
- (3) Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006;13(2):265-79
- (4) Wittteman JC, Grobbee DE, Kok FJ, Hofman A, Valkenburg HA. Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. *BMJ* 1989;298(6674):642-4
- (5) Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, *et al.* Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88(5 Pt 1):2149-55
- (6) Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995;92(5):1094-100
- (7) Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34(3):509-15
- (8) Boggia J, Thijs L, Hansen TW, *et al.* Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. *Hypertension* 2011;57(3):397-405
- (9) Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, *et al.* Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(11):1243-62
- (10) Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365(9455):217-23
- (11) 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(1):116-28
- (12) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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(9349):1903-13
- (13) Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, *et al.* 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159-219
- (14) Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1989;3(6):427-33
- (15) Vasan RS, Larson MG, Leip EP, *et al.* Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345(18):1291-7

- (16) Turnbull F, Woodward M, Neal B, *et al.* Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29(21):2669-80
- (17) Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;114(2):413-19
- (18) Kannel WB, Wilson PW. Risk factors that attenuate the female coronary disease advantage. *Arch Intern Med* 1995;155(1):57-61
- (19) Bass KM, Newschaffer CJ, Klag MJ, Bush TL. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women. *Arch Intern Med* 1993;153(19):2209-16
- (20) LaRosa JC. Triglycerides and coronary risk in women and the elderly. *Arch Intern Med* 1997;157(9):961-8
- (21) Baigent C, Blackwell L, Emberson J, *et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-81
- (22) Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, *et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195-207
- (23) Reiner Z, Catapano AL, De BG, *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32(14):1769-818
- (24) Maclaren K, Stevenson JC. Primary prevention of cardiovascular disease with HRT. *Women's Health* 2012; 8: 63-74
- (25) Woodward M, Zhang X, Barzi F, *et al.* The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes Care* 2003;26(2):360-6
- (26) Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73-8
- (27) Anagnostis P, Majeed A, Johnston DG, Godsland IF. Cardiovascular risk in women with type 2 diabetes mellitus and prediabetes: is it indeed higher than men? *Eur J Endocrinol* 2014;171:R245-55
- (28) Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1991;265(5):627-31
- (29) Barrett-Connor E, Wingard DL. Sex differential in ischemic heart disease mortality in diabetics: a prospective population-based study. *Am J Epidemiol* 1983;118(4):489-96.
- (30) Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979;2(2):120-6
- (31) Bittner V. Menopause, age, and cardiovascular risk: a complex relationship. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(25):2374-5

- (32) Manson JE, Hsia J, Johnson KC, *et al.* Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349(6):523-34
- (33) Williams K, Tchernof A, Hunt KJ, Wagenknecht LE, Haffner SM, Sniderman AD. Diabetes, abdominal adiposity, and atherogenic dyslipoproteinemia in women compared with men. *Diabetes* 2008;57(12):3289-96
- (34) Saltevo J, Kautiainen H, Vanhala M. Gender differences in adiponectin and low-grade inflammation among individuals with normal glucose tolerance, prediabetes, and type 2 diabetes. *Gend Med* 2009;6(3):463-70
- (35) Kautzky-Willer A, Kamyar MR, Gerhat D, *et al.* Sex-specific differences in metabolic control, cardiovascular risk, and interventions in patients with type 2 diabetes mellitus. *Gend Med* 2010;7(6):571-83
- (36) Manteuffel M, Williams S, Chen W, Verbrugge RR, Pittman DG, Steinkellner A. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. *J Womens Health (Larchmt)* 2014;23(2):112-19
- (37) Steingart RM, Packer M, Hamm P, *et al.* Sex differences in the management of coronary artery disease. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *N Engl J Med* 1991;325(4):226-30
- (38) Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. Predicting coronary heart disease in middle-aged and older persons. The Framington study. *JAMA* 1977;238(6):497-9
- (39) Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014;383(9933):1973-80
- (40) Walden CE, Knopp RH, Wahl PW, Beach KW, Strandness E Jr. Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *N Engl J Med* 1984;311(15):953-9
- (41) Ryden L, Grant PJ, Anker SD, *et al.* ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34(39):3035-87
- (42) Hulsege G, Picavet HS, Blokstra A, *et al.* Today's adult generations are less healthy than their predecessors: generation shifts in metabolic risk factors: the Doetinchem Cohort Study. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21(9):1134-44
- (43) McDowell MA, Brody DJ, Hughes JP. Has age at menarche changed? Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *J Adolesc Health* 2007;40:227-31
- (44) Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, *et al.* Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(12):4953-60

- (45) Mueller NT, Odegaard AO, Gross MD, Koh WP, Yuan JM, Pereira MA. Age at menarche and cardiovascular disease mortality in Singaporean Chinese women: the Singapore Chinese Health Study. *Ann Epidemiol* 2012;22(10):717-22
- (46) Charalampopoulos D, McLoughlin A, Elks CE, Ong KK. Age at menarche and risks of all-cause and cardiovascular death: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014;180(1):29-40
- (47) Canoy D, Beral V, Balkwill A, *et al.* Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort. *Circulation* 2015;131(3):237-44
- (48) Carty CL, Spencer KL, Setiawan VW, *et al.* Replication of genetic loci for ages at menarche and menopause in the multi-ethnic Population Architecture using Genomics and Epidemiology (PAGE) study. *Hum Reprod* 2013;28(6):1695-706
- (49) Kivimaki M, Lawlor DA, Smith GD, *et al.* Association of age at menarche with cardiovascular risk factors, vascular structure, and function in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Am J Clin Nutr* 2008;87(6):1876-82
- (50) Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71(8):599-604
- (51) Jayasena CN, Franks S. The management of patients with polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(10):624-36
- (52) Agatista PK, Ness RB, Roberts JM, Costantino JP, Kuller LH, McLaughlin MK. Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286(4):H1389-H1393
- (53) Chambers JC, Fusi L, Malik IS, Haskard DO, De SM, Kooner JS. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA* 2001;285(12):1607-12
- (54) Rao R, Sen S, Han B, Ramadoss S, Chaudhuri G. Gestational diabetes, preeclampsia and cytokine release: similarities and differences in endothelial cell function. *Adv Exp Med Biol* 2014;814:69-75
- (55) Knock GA, McCarthy AL, Lowy C, Poston L. Association of gestational diabetes with abnormal maternal vascular endothelial function. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(2):229-34
- (56) Ahmed R, Dunford J, Mehran R, Robson S, Kunadian V. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: a review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(18):1815-22
- (57) Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9677):1773-9
- (58) Noussitou P, Monbaron D, Vial Y, Gaillard RC, Ruiz J. Gestational diabetes mellitus and the risk of metabolic syndrome: a population-based study in Lausanne, Switzerland. *Diabetes Metab* 2005;31(4 Pt 1):361-9
- (59) Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, *et al.* Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45(5):1545-88

- (60) Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL, *et al.* Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology* 2005;16(4):556-62
- (61) van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, Eijkemans JC, Banga JD. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996;347(9003):714-18
- (62) Lokkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Pedersen AT. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. *Maturitas* 2006;53(2):226-33
- (63) Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360(6):606-14
- (64) Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, *et al.* Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3907-13
- (65) Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:178-86
- (66) Parker WH, Broder MS, Chang E, *et al.* Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstet Gynecol* 2009;113(5):1027-37
- (67) Freeman EW, Sherif K. Prevalence of hot flashes and night sweats around the world: a systematic review. *Climacteric* 2007;10(3):197-214
- (68) Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, *et al.* Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2008;51(6):1492-8
- (69) Gast GC, Pop VJ, Samsioe GN, *et al.* Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease. *Menopause* 2011;18(2):146-51
- (70) Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, *et al.* Vasomotor symptoms and insulin resistance in the Study of Women's Health Across the Nation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(10):3487-94
- (71) 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(12):1234-40
- (72) 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(4):352-8
- (73) Tuomikoski P, Ebert P, Groop PH, *et al.* Evidence for a role of hot flashes in vascular function in recently postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2009;113(4):902-8
- (74) Tuomikoski P, Ebert P, Groop PH, *et al.* Effect of hot flashes on vascular function: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009;114(4):777-85
- (75) Wolff EF, He Y, Black DM, *et al.* Self-reported menopausal symptoms, coronary artery calcification, and carotid intima-media thickness in recently menopausal women screened for the Kronos early estrogen prevention study (KEEPS). *Fertil Steril* 2013;99(5):1385-91

- (76) Hoikkala H, Haapalahti P, Viitasalo M, *et al.* Association between vasomotor hot flashes and heart rate variability in recently postmenopausal women. *Menopause* 2010;17(2):315-20
- (77) Buber J, Mathew J, Moss AJ, *et al.* Risk of recurrent cardiac events after onset of menopause in women with congenital long-QT syndrome types 1 and 2. *Circulation* 2011;123(24):2784-91
- (78) Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38(3):199-210
- (79) Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, *et al.* Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;335(7):453-61
- (80) Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, *et al.* Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause* 2015;22(9):976-83
- (81) Bush TL, Cowan LD, Barrett-Connor E, *et al.* Estrogen use and all-cause mortality. Preliminary results from the Lipid Research Clinics Program Follow-Up Study. *JAMA* 1983;249(7):903-6
- (82) Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997;336(25):1769-75
- (83) Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999;340(23):1801-11
- (84) Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, *et al.* Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343(8):522-9
- (85) Hulley S, Grady D, Bush T, *et al.* 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
- (86) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, *et al.* 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
- (87) Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, *et al.* Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;289(24):3243-53
- (88) Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297(13):1465-77
- (89) Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, *et al.* Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310(13):1353-68
- (90) 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
- (91) Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, *et al.* Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD002229

- (92) Harman SM, Black DM, Naftolin F, *et al.* Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;161(4):249-60
- (93) 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
- (94) Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, *et al.* Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221-31
- (95) 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
- (96) Tuomikoski P, Lyytinen H, Korhonen P, *et al.* Coronary heart disease mortality and hormone therapy before and after the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2014;124(5):947-53
- (97) Sarrel PM, Njike VY, Vinante V, Katz DL. 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(9):1583-8
- (98) Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, *et al.* Increased Cardiovascular Mortality Risk in Women Discontinuing Postmenopausal Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(12):4588-94
- (99) Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345(17):1243-9
- (100) Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:c2519
- (101) de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, *et al.* Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013;16:203-4
- (102) Lobo RA, Davis SR, de Villiers TJ, *et al.* Prevention of diseases after menopause. *Climacteric* 2014;17(5):540-56
- (103) Shapiro S, de Villiers TJ, Pines A, *et al.* Risks and benefits of hormone therapy: has medical dogma now been overturned? *Climacteric* 2014;17(3):215-22