

تقييم المخاطر القلبية الوعائية لدى النساء – تحديث

ترجمتها الي اللغة العربية : بروفيسور راندا محمد مصطفى استاذ وظائف الاعضاء الإكلينيكيه ومنسق أقسام العلوم
الطبيه الأساسيه كلية الطب بالقوات المسلحه .مصر
ومؤسس جمعيه سن الامل الإماراتيه بالامارات العربيه المتحده.

Peter Collins¹, Carolyn M. Webb¹, Tobie De Villiers², John Stevenson¹, Nicholas Panay³, Rod Baber⁴

¹National Heart and Lung Institute, Imperial College London and Royal Brompton Hospital, London, UK

²Department of Obstetrics and Gynecology, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa

³Department of Obstetrics and Gynaecology, Queen Charlotte's & Chelsea and Westminster Hospitals, Imperial College London, UK

⁴Obstetrics and Gynaecology, Sydney Medical School North, University of Sydney, Sydney, Australia

ملخص

أمراض القلب والأوعية الدموية هي السبب الرئيسي للمرض والوفيات للنساء بعد سن اليأس . وعلى الرغم من أن امراض القلب تعد من امراض الشيخوخة ،فان أمراض الأوعية الدموية تبدأ قبل ذلك بكثير . وبالتالي ، هناك حاجة إلى أن تكون على بينة من القدرة على منع تطور المرض في سن مبكرة والمواظبه علي الوقايه في جميع مراحل الحياة . تعتبر فترة سن الأمل و الأنتقاع المبكر للطمث فرصة مثالية لتقييم المخاطر القلبية الوعائية و التخطيط وفقا لذلك . عموما في هذه الفترة يزرن النساء اطباء الرعاية الصحية الأولية وغير المتخصصين في امراض القلب والأوعية الدموية . يتناول هذا الاستعراض عوامل الخطر في الإناث التي قد تسهم في التطور المحتمل لامراض القلب والأوعيه الدمويه والتي يجب مراعاتها من قبل في مجال الرعاية الصحية والمتعاملين مع النساء في مرحله منتصف العمر وما بعدها، وتشجيع التدابير الوقائية او الأحاله إلى أخصائي القلب والأوعية الدموية .

المقدمة

أمراض القلب والأوعية الدموية هي السبب الرئيسي للوفيات في النساء بعد سن الأمل (1). عادة تظهر عوارض أمراض القلب التاجية وتصلب الشرايين في النساء مبكرا بحوالي 9-10 سنوات أكثر من الرجال (2)، ويتعلق ذلك بعدد السنوات التي مرت منذ آخر دورة شهرية أو حتي الي الإنخفاض في تركيزات هرمون المبيض خلال المرحلة الانتقالية لسن الأمل اليأس وما بعدها (3,4). ومثلما تتأثر أخطار التعرض لأمراض القلب عند النساء بالحاه الهرمونية فهي تتأثر أيضا بدرجة الوقايه من والعلاج من تلك الأعراض.

هذه المقالة سوف نستعرض بإيجاز عوامل الخطر للأصابه بالامراض القلبية ، مع التركيز على النساء، وتسلط الضوء على مراحل حياة المرأة حيث القرائن تشير الي تنامي عوامل الخطر القلبية العائلية وذلك في محاوله لتحسين الوقاية من الأمراض القلبية العائلية عند النساء. يجب علينا أن نشجع جميع الأطباء على الانخراط في مزيد من تقييم المخاطر القلبية العائلية المكثفه للمراه ولا سيما في منتصف العمر.

1 عوامل الخطر التقليدية الأمراض القلبية العائلية

يجب أن تكون المرأة على بينة من عوامل الخطر للأمراض القلبية العائلية و الإجراءات المناسبة للحد من تلك المخاطر ، مع التركيز على الرصد والمتابعه الذاتيه . وينبغي تعزيز أسلوب حياة صديقة للقلب لكل النساء من جميع الأعمار. فضلا عن تقديم المشورة من المهنيين الصحيين ، والمواقع من الجمعيات الوطنية والدولية مثل الاتحاد العالمي للقلب ، واستخدام " كيف تتعرف علي عمر قلبك " كوسيلة لحث جميع الأفراد على تحمل مسؤولية لصحتهم في المستقبل

(<http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/heart-age-calculator/>).

2. التدخين

يبقى التدخين كأحد عوامل الخطر لأمراض القلب والأوعية الدموية تصلب الشرايين والتي يمكن الوقايه منها . وعلى الصعيد العالمي ، الرجال أكثر من النساء في التدخين في معظم البلدان ، على الرغم من أن هناك المزيد من التكافؤ بين الجنسين في أوروبا والأمريكتين (<http://www.who.int/topics/tobacco/en/>). منظمة الصحة العالمية (WHO) تفيد بأن الشباب (الذين تتراوح أعمارهم بين 13-15 سنة) الفتيان و الفتيات يدخن بنفس المعدلات في أكثر من نصف دول العالم ، محذرا من أن الاتجاهات في السلوك الصحي هي دائما عرضة للتغير الاجتماعي (<http://www.who.int/topics/tobacco/en/>). العلاقة المعقده بين تدخين السجائر و تصلب الشرايين ليست واضحة تماما، ولكن من المعروف ان يساعد علي الاختلال في الأوعية الدموية الخلل (5,6) و يؤثر علي العوامل المساعدة للتبيس(7).

3. ارتفاع ضغط الدم

ومن بين عوامل الخطر التقليدية للأمراض القلبية الوعائية هو ارتفاع ضغط الدم في النساء كما هو في الرجال، وخصوصاً انه كثيراً ما لا يتم تشخيصه او علاجه (8,9). في البلدان المتقدمة، 30% من النساء البالغات يعانين من ارتفاع ضغط الدم و قد ترتفع تلك النسبة في البلدان ذات الدخل المتوسط المنخفض، لتصل إلى 53% (10,11). لكل 20 مم زئبق زياده في ضغط الدم الانقباضي - وكل 10 ملم زئبق زيادة فيضغط الدم الانبساطي، هناك تضاعف وفيات كلا من أمراض القلب التاجية (CHD) والسكتة الدماغية للنساء والرجال الذين تتراوح أعمارهم بين 40- 89 عاماً(12).

على الرغم من أن النساء الأصغر سناً خطر الاصابه بامراض القلب والأوعية الدموية أقل من النساء المسنات، الا ان هذا لا يجب أن يشكل عائقاً للكشف والعلاج للارتفاع ف ضغط الدم في أي سن. على وجه الخصوص، يجب على الاطباء ان يكونوا يقظين لارتفاع ضغط الدم الشرياني في النساء اللواتي لديهن تاريخ من اضطرابات الحمل وارتفاع ضغط الدم (سيتم مناقشته لاحقاً (13)).

معدل انتشار ارتفاع ضغط الدم في النساء بعد سن الأمل هو ضعف معدله قبل بلوغ سن انقطاع الطمث (14). والسيطرة على ضغط الدم وعلاجه امراً حتمياً في النساء في جميع الأعمار سواء في الفترة قبل انقطاع الطمث، او في المرحله الأنتقاليه او في مرحلة بلوغ سن الأمل وذلك لمن تطور الأمراض القلبية الوعائية وحدوثها في سن أكبر. ارتفاع ضغط الدم المحدود او المعتدل (>90/140 مم زئبق) في اختلال جدار الاوعيه الدمويه ومضاعفات القلب والأوعية الدموية لدى النساء اكثر من الرجال (15).

العلاج

فائدة علاج ارتفاع ضغط الدم لدى النساء تعادل علي الاقل نفس الأهميه في العلاج بالنسبه للرجال او ربما اكثر اهميه في النساء عن الرجال في نفس المرحله العمريه (8). حالياً، فإن نسبة السيطرة على ضغط الدم بين المرضى من النساء ذوات ضغط الدم المرتفع غير مرضيه، هذا ليس فقط وليس فقط في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل، ولكن أيضاً في البلدان المتقدمة(10,11).

ويقدر نسبة النساء المصابات اللائي تم تشخيصهن بارتفاع ضغط الدم ومعالجتهن ومتابعتهن بحوالي 10% فقط (11). وتمثل تلك النسبه فرصه ضائعة وهائلة في منع امراض القلب والأوعية الدموية. اشارت الجمعيه الأوروبية لارتفاع ضغط الدم والجمعيه الأوروبية لأمراض القلب في توجيهاتها الحديثه للحالات الخاصه في النساءلعلاج ارتفاع ضغط الدم الشرياني، ولخصت الأدلة والتوصيات بالتفصيل بشأن استراتيجيات العلاج للنساء ارتفاع ضغط الدم (13).

بالاختصار، بالنسبه للدويه شائعة الاستخدام لعلاج ارتفاع ضغط الدم على أساس -مثبطات ACE، مضادات الكالسيوم، حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين، مدرات البول وحاصرات بيتا هي مجرد فعالة في النساء كما في الرجال، على الرغم

من أن ACE-ومثبطات وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ينبغي تجنبها في النساء اللاتي لديهن رغبة في الإنجاب (13,16) , تفاصيل علاج ارتفاع ضغط الدم في الحمل تناقش في محل آخر(13).

الدهون

معدل الإصابة بارتفاع التركيز الكلي لل كولسترول ≤ 6.5 مليمول / لتر يعادل أو أكبر عند النساء مقارنة مع الرجال الذين تتراوح أعمارهم بين 50 سنة وما فوق في المملكة المتحدة و الولايات المتحدة الأمريكية (منظمة الصحة العالمية قاعدة المعلومات العالمية؛ ASPX . <https://apps.who.int/infobase/Indicators> .) . ويستمد الدليل على وجود علاقة بين الدهون و خطر الاصابة بأمراض القلب بشكل كبير من الدراسات علي الرجال ، ولكن هناك اختلافات في دهون معينة ترتبط بزيادة خطر الاصابة بأمراض القلب لدى الرجال والنساء . العلاقة بين الكوليسترول الكلي ، و تركيزات البروتين الدهني منخفض الكثافة في الدم، والموت بأمراض الشرايين التاجية هي أقل قوة في النساء أكثر من الرجال - تركيزات البلازما من البروتين الدهني عالي الكثافة عادة ما تكون مؤشرا أفضل لوفيات القلب والأوعية الدموية لدى النساء (17-19) وفي الوقت نفسه، ارتفاع الدهون الثلاثية قد تشكل عامل خطر مستقل لوفيات أمراض الشرايين التاجية لدى النساء ، وخاصة في النساء مع انخفاض الكوليسترول الحميد (20).

العلاج

تاريخيا كان هناك ندرة في بيانات تقييم تأثير خفض الدهون في الوقاية الأولية والثانوية من أمراض الشرايين التاجية لدى النساء، ولكن يشير التحليل التلوي مؤخرا إلى أن المنفعة العامة الناتجة عن علاج الدهون منخفضه الكثافة مشابه لدى النساء والرجال، فيما يتعلق أساسا بمنع أمراض القلب و ليس الأمراض القلبية الوعائية اجمالا (21) .

دراسه جوبيتر درست اثر استخدام الستاتين علي صحة السكان الذين يعانون من ارتفاع في بروتين سي شديد الحساسية التفاعلي، مشتملا علي مجموعة فرعية نسائية كبيرة وأفاد ان تخفيض 12% في الخطر النسبي للوفيات في الحالات عاليه المخاطر مع استخدام الستاتين، مع عدم وجود اختلاف في تأثير العلاج بين النساء والرجال (22).

التوجيهيات الأوروبية الحالية بخصوص علاج اختلال دهون الدم اعتبرت العديد من تحليلات، بما في ذلك تلك التي أدرجت في دراسه جوبيتر، واوصت باستخدام علاج ستاتين كوقايه اوليه في النساء المعرضات لخطر الأمراض القلبية الوعائية (21-23) وتوصف بشكل روتيني الستاتين لخفض الدهون في النساء للوقاية الثانوية من مشاكل القلب والأوعيه ، مع نفس التوصيات والأهداف العلاجية بالنسبة للرجال (23). بينما الأدوية الأخرى المنخفضه للدهون من الممكن استعمالها ولكن في الوقت الحاضر يقتصر التأثير الواقي للقلب عن طريق خفض الدهون علي الستاتين(23).

بعض العلاج الهرموني التعويضي بعد انقطاع الطمث قد تكون لها بعض التأثير علي انخفاض في الكوليسترول LDL منخفض الكثافة ولكن التأثير يعتبر متواضعا بمقارنته بتأثير الستاتين (24). ومع ذلك، العلاج الهرموني التعويضي ينتج عنه زيادات كبيرة في مستويات الكوليسترول الحميد والنقصان في البروتين الدهني (أ) في حين ان الستاتين ليس له تأثير .

لذلك يمكن HRT اعتبار الهرمونات التعويضية لخفض الدهون الخفيفة الى معتدلة الارتفاع بالدم، في النساء بعد سن الأمل على الرغم من أن الآثار المفيدة من العلاج التعويضي بالهرمونات على نظام القلب والأوعية الدموية هي نتيجة لعدد من العوامل بما في ذلك، ولكن قد لا تقتصر على، خفض الدهون. نظرا لعدم وجود بيانات عن الآثار الجانبية المحتملة، لا ينصح بالأدوية الخافضة للدهون في الحمل وأثناء الرضاعة (23).

داء السكري

ويرتبط مرض السكري مع زيادة معدلات اعتلال القلب والأوعية الدموية والوفيات الناجمة عن المرض في كل من الرجال والنساء، (25-26) ولكن النساء المصابات بمرض السكري لديهن خطر نسبي اكبر من الأمراض القلبية الوعائية اكثر من الرجال (27).

معظم الدراسات اوضحت انه قد يكون خطر الأمراض القلبية الوعائية في النساء المصابات بداء السكري اعلي بعد انقطاع الطمث عنه قبله (28-30) إلا أنه من غير الواضح ما إذا كان هذا التفاوت يرجع إلى نقص هرمون الاستروجين أو له علاقة بالسن (31). ولكن وجد ان العلاج الهرموني لم يكن له تأثير يذكر علي خطر الاصابه بالامراض القلبية الوعائية مما يشير إلى ان هرمونات المبيض قد لا يكون لها اي تأثير يذكر (32) .

تفسيرات أخرى للفروق المزعومة بين الجنسين بالنسبة لخطر الاصابه بالأمراض القلبية الوعائية لدى مرضى السكري تم استعراضها قبلا جيدا (27) وتتضمن ملامح من المادة الدهنية في النساء (27) ، الاختلافات في تركيزات علامات التهابات، انخفاض (33-34). ضعف الالتزام بعلاج السكري لدي النساء (35-36) و ان النساء قد يكن اكثر عرضه بما لديهم من عوامل خطر متعددة للاصابه بالامراض القلبية الوعائية (37) ومن المثير للاهتمام، ان مستوى الجلوكوز بعد الأكل قد يكون مؤشرا قويا للاصابه بالأمراض القلبية الوعائية لدى النساء المصابات بداء السكري اكثر من الرجال، في حين أن نسبة HbA1c هو تنبؤ أفضل للاصابه بالسكتة الدماغية لدى النساء المصابات بداء السكري مقارنة بالرجال (38-40).

العلاج

المبادئ التوجيهية الحالية في إدارة مرض السكري لا تميز بين الجنسين ، ومن الواضح لأن الدراسات لم تجر للتمييز بين الجنسين (41) ويبقى المينموفين هو الخيار الأول كدواء لخفض نسبة الجلوكوز فيمن لديهم اعتلال في وظائف الكلى ولا سيما الذين يعانون من زيادة الوزن في داء السكري النوع الثاني ، وغالبا مزيج من الأدوية الخافضة للجلوكوز مطلوب للوصول للحد المقبول (41) من الجلوكوز.

نحن لا نعرف ما اذا كانت المواد المحفزه لصناعه الانسولين مثل الميتفورمين تعتبر فعالة كعلاج وحيد في الحد من مخاطر الأمراض القلبية الوعائية لدى النساء ، حيث ان ليس لدينا الدراسات الكافية . الخلافات والتعقيدات الحالية المحيطة بإدارة مرض السكري ، بما في ذلك الوقاية من الأمراض القلبية الوعائية في المرضى الذين يعانون من مرض السكري موصوفه بالتفصيل (41).

2. السنوات الإنجابية

العمر عند بدء الحيض وخطر الاصابه بالأمراض القلبية الوعائية

في جميع أنحاء العالم، لوحظ تراجع في بدايه سن الحيض وهذا يعزى في المقام الأول إلى تدهور في عوامل نمط الحياة والبيئة والمواد السمية (42).

تضاربت المعلومات حول تأثير عمر بدايه الحيض وخطر الاصابه بالأمراض القلبية الوعائية (44-46). في تحليل تلوي حديثاوضح وجود علاقة عكسية بين العمر لبدايه سن الحيض ومخاطر لكل اسباب الموت، وبينت المخاطر 23% أعلى للوفاة في المرأة مع الحيض المبكر (>12 عاما)، ولكن من تاخر سن الحيض لديهن لم يكونوا في مامن ايضا (46).

مع ان هناك علاقة عكسية بين سن الحيض والموت من جراء الاصابه بالامراض القلبية في النساء المدخنات او الاقل تدخيننا (24% معدل اعلي للوفاه في مجموعه السن الاقل لبدايه الطمث) ولكن لم يكن هناك حمايه للسّن المتأخر لبدء الإحاضة (46).

وفي دراسة بريطانية كبيرة مستقبلية حديثه ، وجد ان سواء في وقت مبكر (≥ 10 عاما) او في وقت متأخر (≤ 17 سنة) لبدء الحيض هناك زيادة في مخاطر الإصابة بأمراض الأوعية الدموية، مع نسبه ضعيفه للاصابه بامراض الاوعيه المخيه والضغط الدموي المرتفع عنه في الاصابه بالامراض القلبية الوعائية (47).

قد تفسر العوامل الجينية والسمنة والتدخين اي علاقه بين سن بدء الحيض والاصابه بالامراض القلبية الوعائية (48-49).

عوامل أخرى

المشكلات التي قد تحدث خلال سنوات الإنجاب والتي قد تؤثر على مخاطر القلب والأوعية الدموية في منتصف العمر وتشمل تاريخ متلازمة المبيض المتكيس (PCOS)، والذي عادة ما يكون مرتبطا بمقاومة الأنسولين، مما يؤدي إلى زيادة خطر الحساسية المفرطة تجاه الجلوكوز والسكر والدهون والذي، بدوره، قد يؤدي إلى الامراض القلبية الوعائية التجلطات (50).

قد يكون الميثمورفين مفيدا في النساء مع متلازمة تكيس المبايض واختلال مستوي الجلوكوز (51). ولايزال غير واضحا اذا كانت عوامل الاصابه بالامراض القلبية الوعائية تزداد مع تكيس المبايض.

في النساء اللاتي قد يصبن بارتفاع ضغط الحمل او داء السكري الناتج عن الحمل يحدث ضعف في صحة الاوعية في الرحم والاوعيه الدمويه يؤدي الي تدهور في حاله الاوعيه الدمويه وزيادة عمليات التصلب (52-55).

بعض الدراسات اوضحت علاقه ايجابية بين تسمم الحمل وزيادة محاطر التعرض للامراض القلبية الوعائية (56). داء السكري اثناء الحمل يؤدي الي مضاعفه خطر الاصابه بداء السكري النوع الثاني ومتلازمة التمثيل الغذائي في منتصف العمر (57-58).

3. انقطاع الطمث وبعد انقطاع الطمث سنوات

العمر انقطاع الحيض ومخاطر الأمراض القلبية الوعائية

ويبلغ متوسط عمر سن انقطاع الطمث حوالي 51 عاما. انقطاع الطمث السابق لأوانه (الذين تتراوح أعمارهم بين >40 عاما)، سواء لاسباب طبيعية أو جراحية يرتبط بخطر الاصابه بالأمراض القلبية الوعائية، (60-62).
في النساء مع انقطاع الطمث الجراحي في وقت مبكر، ارتبط الاستروجين ب حماية كبيرة ضد امراض نقص الأوكسجين في عضله القلب (62).

الفائدة الفعلية تتحقق في النساء اللاتي بدان استعمال الاستروجين التعويضي في غضون عام بعد الجراحه (62). ما يقرب من 1% من 40 النساء في سن الاربعين يصبن بقصور المبيض الأساسي (POI، فشل المبيض قبل سن 40 عاما) (63) وهؤلاء يعانين من ضعف وظيفة بطانة الأوعية الدموية وظهور امراض القلب والاعيه الدمويه في وقت مبكر (3,63).

على الرغم من أن الوقت المتابعة على المدى الطويل نادرة نسبيا، الا ان تحليل تلوي حديث أظهر ان قصور المبيض الاساسي تزامن مع خطر يعد متواضعا للاصابه بالامراض القلبية الوعائية ولكن ليس مع السكتة الدماغية (65). بالإضافة إلى نقطة مهمة، ان النساء اللاتي خضعن للأستئصال الوقائي للمبيضين قبل سن الاربعين كان لديهن ازدياد في خطر الاصابه بالامراض القلبية الوعائية (62,66).

أعراض انقطاع الطمث وخطر الاصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية

اعراض الاعيه الدمويه العاديه مثل الهبات الساخنه والتعرق الليلي تحدث لاكثر من 40% من النساء في العالم في الوقت السابق لانقطاع الطمث واثناء انقطاعه (67).

دراسه حاليا تشير الي وجود علاقه بين اعراض الاعيه الدمويه اثناء انقطاع الطمث وخطر الاصابه بالامراض القلبية الوعائية ولكن لا تشير معظم الدراسات الاخرى الي ذلك.

في دراسة متسلسله لل 5523 امرأة تتراوح أعمارهن بين، 46-57 عاما ، كان اعرض انقطاع الطمث الشديدة المرتبطة بارتفاع ضغط الدم، ارتفاع مستوى الكوليسترول مع زيادة الأمراض القلبية الوعائية مقارنة مع النساء بلا تلك الاعراض او بعضها فقط (68).

متابعة أكثر من 10,000 امرأة سليمة خلال انقطاع الطمث لمدته أكثر من 10 سنوات أظهرت أن التعرق الليلي ولكن ليس الهبات الساخنه كانتا مرتبطين ارتباطا معتدلا بخطر زيادة الاصابه بأمراض القلب التاجية (69).

ارتبطت الهبات الساخنه مع نسب أعلى لمقاومة الأنسولين والجلوكوز في مصل الدم، بغض النظر عن كتلة الجسم، والاستروجين لمدته أكثر من 8 اعوام (70). علامات تصلب الشرايين تحت الإكلينيكي هو أكثر انتشارا في النساء اللاتي يعانين من اعراض الاعيه الدمويه بكثافه ولكن ايضا لم يكم كذلك في كل الدراسات (71,75-7).

ترتبط أعراض الاوعية الدموية بزيادة نشاط الجهاز السميتاوي وقله تأثير الباراسميتاوي والتي قد تزيد من خطر حدوث الحوادث القلبية الوعائية،(76,70). حقيقه لتي قد تكون حلقة مهمة بشكل خاص للنساء اللاتي يعانين من الهبات الساخنة واعتلال ضربات القلب (76,77).

التحديث بخصوص العلاج بالهرمونات البديلة وخطر الأمراض القلبية الوعائية أمراض الشرايين التاجية

استخدام العلاج بالهرمونات البديلة (HRT) للوقاية من أمراض القلب والشرايين لا تزال موضع جدل. الدراسات الرصدية علي النساء بعد انقطاع الطمث واللاتي أخذن العلاج التعويضي بالهرمونات تظهر باستمرار انخفاضاً في الأمراض القلبية والوعائية (78,79) , الوفاة بسبب أمراض الشرايين التاجية (80) ونفس الحمایه من معظم اسباب الوفاة (81,82).

مناقشه الاثر الإيجابي للهرمونات التعويضية استند الي معلومات علميه تظهر الاثر الإيجابي لهرمون الاستروجين علي عوامل خطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية مثل دهون الدم ووظائف الوعیه الدمويه (83). قد تخضع الدراسات الوبائية والدراسات الرصدية للانحياز ومع ذلك، ومن هنا تأتي اهميه الدراسات العشوائية .

تلي ذلك دراسات الوقاية الثانوية مثل دراسة القلب و استبدال الاستروجين / البروجستين (HERS) واستبدال الاستروجين في تصلب الشرايين (ERA)، التي أجريت علي النساء مصابات بأمراض الشرايين التاجية في الستينات من اعمارهن ولم اظهرت تأثير لا يذكر بالنسبه لمزيج الاستروجين بالإضافة إلى خلاص البروجيستيرون او الاستروجين فقط علي تصاعد تصلب الشرايين. (84-85).

أضخم تجربة عشوائية كانت مبادره صحه المراه والهرمون . دراسه منضبطه وعلاج وهمي فحصت تأثير العلاج التعويضي بالهرمونات بعد انقطاع الطمث بواسطه (CEE او CEE + MPA) على الوقاية من الأمراض القلبية الوعائية ، وسرطان الثدي وخطر الكسور. تلك الدراسه أوقفت في وقت مبكر بسبب ازياده الاصابه بسرطان الثدي في السيدات اللاتي تناولن CEE + MPA مما أدى إلى ان النساء في جميع أنحاء العالم توقفن عن استعمال الهرمونات التعويضية ، أو عدم اعتبارها في الاساس والارتباك داخل المجتمع الطبي حول ما يجب او يمكن تقديمه من مشورة للمريضات مع مرور الوقت وتراكم المزيد من الادله ، ظهرت أنماط حاولت ارشاد الأطباء على كيفية التعامل مع مرضاهم اليوم.

أحد العوامل الرئيسية التي تحدد آثار العلاج بالهرمونات التعويضية علي خطر الاصابه بالأمراض القلبية الوعائية هو توقيت بدء العلاج التعويضي بالهرمونات، أو ما يسمى ب "فرضية التوقيت". في مباده صحه المراه كان الوقت بعد انقطاع الطمث حوالي 13 عاما ، اعاده تحليل مبادره صحه المراه وجدت ا انخفاضاً غير ملحوظ في خطر الاصابة بأمراض القلب في مجموعة من النساء اللاتي استخدمن العلاج التعويضي مختلطاً في غضون 10 سنوات من انقطاع

الطمث (88) في حين أن متابعة هؤلاء النساء الذين استعملوا الاستروجين وحده كعلاج هرموني تعويضي تحت سن 60 عاما أظهرت انخفاض كبير في الاصابه بالامراض القلبية الوعائية مقارنة بالعلاج العشوائي او الوهمي (89) .

بالإضافة إلى ذلك، أظهر التحليل التلوي لعدد 23 دراسة انخفاض في أحداث أمراض الشرايين التاجية عند النساء بعد انقطاع الطمث بدأن العلاج الهرموني تحت سن 60 عاما. (90). ومن المثير للاهتمام، في النساء اللاتي بدأن العلاج فوق سن 60 عاما ادي العلاج بالهرمونات الي زيادة في حدوث أمراض الشرايين التاجية في السنة الأولى من العلاج، تلاها انخفاض في تلك المخاطر التعرض بعد سنتين او أكثر (90).

مراجعة كوكرين مؤخرا اكدت انخفاض الاصابه بامراض الشرايين التاجية مع العلاج الهرموني حين بدء العلاج في غضون 10 سنوات من بداية انقطاع الطمث (91) .

في دراسته كرونوس للوقايه المبكره بالاستروجين ذكرت ان العلاج التعويضي بالهرمونات في بدايه انقطاع الطمث في السيدات اللاتي لديهن انخفاض عوامل خطر الأمراض القلبية الوعائية ادي الي تخفيض اعراض انقطاع الطمث وبعض مؤشرات الاصابه بالامراض القلبية الوعائية، ولكن لم يكن لها تأثير على تقدم تصلب الشرايين مقارنة مع الدواء الوهمي بعد أربع سنوات من العلاج (92).

في دراسة الوقاية من هشاشة العظام الدنماركية (DOPS)، تم اختيار سيدات بصورة عشوائية للاستروجين مر علي انقطاع الطمث لديهم 7 اشهر ، مع أو بدون خلاص نوربيستيرون، أو بلا عقاقير (93). بعد 10 اعوام من المتابعة كان هناك انخفاض كبير في نقطة النهاية للوفيات، واحتشاء عضلة القلب، والاستشفاء لقصور القلب بدون زيادة خطر الاصابة بسرطان (بما في ذلك سرطان الثدي) أو الوفاة (93).

بعد 16 عاما من المتابعة، بقيت هذه الفوائد بلا زياده في خطر الإصابة بسرطان الثدي أو الجلطة المخيه (93). دراسته تجريبه التدخل المبكر مع استراديول مقابل المتأخر (ELITE) دراسة، تجربة سريرية لاختبار فرضية توقيت الهرمون ، وقد ذكرت في الأونة الأخيرة انخفاض في معدل سماكة وسطي السباتي في النساء اخذوا العلاج الهرموني بعد انقطاع الطمث في غضون 6 سنوات من انقطاع الطمث مقارنة مع العقار الوهمي، ومقارنة مع النساء ≤ 10 سنوات منذ انقطاع الطمث (94). وتشير الأدلة المتراكمة ان العلاج الهرموني المبكر بعد انقطاع الطمث قد يؤثر على نحو مفيد في خطر الأمراض القلبية الوعائية.

و"فرضية التوقيت" تبدو مهمه عند اعتبار تناول الادويه التعويضية واثره على الوفيات. ومن الجدير بالذكر أنه حتى في مبادرة WHI - والتي شملت النساء مع متوسط أعمارهم 63 عاما - لم تتأثر الوفيات في مجموعة التدخل (86).

في 19 من التجارب العشوائية علي النساء بعد سن انقطاع الطمث ، انخفض معدل وفيات إلى حد كبير في النساء الذين تناولوا الهرمون التعويضي تحت سن الستين (95). دعمتها دراسة الملاحظة الأخيرة علي أكثر من 290,000 المستخدمين للهرمونات التعويضية تبين الحماية ضد وفيات القلب والأوعية الدموية التي كانت أكثر وضوحا في مستخدمي الهرمونات التعويضية الاصغر سنا. علاوة على ذلك، مراجعة كوكرين مؤخرا أظهرت أيضا انخفاضا كبيرا

في جميع أسباب الوفيات في النساء اللاتي شرعن في العلاج الهرموني في غضون 10 سنوات من بداية انقطاع الطمث (91).

لقد كان معروفا ان تجنب الاستروجين "لدى النساء بعد انقطاع الطمث (العمر 50-59) في أعقاب نشر مبادرة WHI في عام 2002 أدى إلى زيادة تقريبا 60,000 في الوفيات بين النساء في الولايات المتحدة خلال عشره اعوام (97) وعلاوة على ذلك، فإن الأدلة من الدراسة الرصدية الفنلندية التي تعتمد على السكان تشير إلى زيادة عابرة في خطر الأمراض القلبية الوعائية علي الوفيات من النساء بعد سن الذين توقفوا عن الهرمونات التعويضية بعد انقطاع الطمث (98).

السكتة الدماغية

حاليا هناك أدلة الي حد ما قوية لدعم استخدام الهرمونات التعويضية في الوقاية من السكتة الدماغية، مع الكثير من المعلومات القادمة من الدراسات علي أمراض الشرايين التاجية مع السكتة الدماغية بمثابة نقطه السلامه . دراسة ملاحظيه حديثه علي النساء اللواتي تناولن هرمونات تعويضية بناء علي مشوره اكلينيكيه أظهرت- انخفاض في خطر الموت بسبب السكته الدماغيه (80).

دراسات مثل HERS وإيضا دراسه (WEST) الاستروجين في المراه والسكته الدماغيه والاستروجين المرأة أظهرت ان نسبه حدوث السكته الدماغيه لم تتغير بين النساء اللواتي تناولن الهرمونات التعويضية واللاتي لم يتناولن (85, 99) .

في دراسه WHI علي النساء اللاتي ادرجن فيها بلا اي تاريخ مرضي للأمراض القلبية الوعائية تبين ان السكته الدماغيه الناتجه عن نقص الاكسجين كانت اكثر من السكته الناتجه عن النزيف الدموي في النساء اللاتي تناولن الهرمونات التعويضية . عندما توقفت الدراسة، و بعد وقت ومزيد من المتابعة لم يكن هماك الي تأثير للهرمونات التعويضية علي مخاطر السكته الدماغيه (89).

الجلطه الدماغيه كانت الهدف الثاني في دراسه DOPS ولم تظهر اي زياده في خطر السكتة الدماغية مع استراديول او مع نوربيثستيرون أو بدون (93).

هناك أدلة على أن مسار طريقه تناول الهرمونات التعويضية قد تكون عامل مهم علي - خطر السكتة الدماغية الناتجه عن نقص الاكسجين ولكن ليس علي السكته الدماغيه النزفيه , قد تزداد مع تناول الهرمونات التعويضية عن طريق الفم ولكن ليس مع الاستروجين عبر الجلد (100) - ولكن لا توجد دراسات تحققت من ذلك علي وجه الخصوص .

المبادئ التوجيهية لجمعية القلب الأمريكية للوقاية من السكتة الدماغية لدى النساء 2014 لا تنصح باعرمونات التعويضية للوقاية من السكتة الدماغية استنادا إلى محصلة الأدلة الحالية، على الرغم من أنهم يقرون بأن الهرمونات التعويضية لا يمكن انكارها في النساء اللواتي قد يحتاجنها وذلك لأسباب أخرى، يعتمد على تقييم المخاطر والفوائد (59).

ملخص

باختصار، فإن الفوائد المحتملة من العلاج التعويضي بالهرمونات على خطر الأمراض القلبية الوعائية والوفيات يجب أن تقارن مع المخاطر. هذا الاستعراض لم يتعرض لبعض المخاطر المعروفة لبعض تركيبات العلاج التعويضي ولا غيرها من الفوائد المعروفة لهذا العلاج. يجب ان تقدم المشوره الطبيه العلاجيه على أساس فردي ، اعتمادا على وجود الأعراض وتقييم المخاطر المحتملة للاصابه بالقلب والأوعية الدموية (101-103).

الاستنتاجات

أمراض القلب والأوعية الدموية هي السبب الرئيسي لوفاة النساء في العالم الغربي . الوقاية يجب أن تبدأ في النساء كما الحال في الرجال من سن مبكرة ، من خلال عدم تشجيع التدخين و نمط الحياة الصديقة للقلب ويشمل ذلك اتباع نظام غذائي صحي و ممارسة النشاط البدني بانتظام . المهنيين الصحيين ، والنساء أنفسهم يجب ان يكونوا على بينة من عوامل الخطر القلبية الوعائية الخاصة بالمرأة والتي تؤثر خطوره الاصابه بأمراض القلب والأوعية الدموية ، و التأكد من أنه عوامل الخطوره يجب ان تراجع وتختبر من كافه مقدمي الرعاية الصحية . إدارة عوامل خطر الاصابه بالأمراض القلبية الوعائية متشابهه لدى النساء و الرجال ، وأنه من المهم بالنسبة للنساء للتنبه الي عوامل خطر الاصابه كما هو الحال بالنسبة للرجال.

توصيات

- يجب ان يؤخذ في الاعتبار اسلوب الحياه الصديقه للقلب في لدي النساء من كافه الاعمار والسيدات يجب ان يعرفن عمر قلوبهن

HTTP : // <http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/heart-age/> " (/calculator).

- للمرأة ندرك أن الأمراض القلبية الوعائية هي السبب الرئيسي لوفاة لدي النساء .
- يجب علي النساء ان يكن على بينة من عوامل الخطر للأمراض القلبية الوعائية والإجراءات التي يجب اتباعها للحد من المخاطر مع التركيز على الرصد الذاتي.
- يجب ان يتم تقييم عوامل الخطر لدي النساء دائما عوامل خطر الأمراض القلبية الوعائية مع مقدمي الرعاية الصحية ولا سيما في منتصف العمر وما بعده
- يجب ان يكون مقدمي الرعاية الصحية علي بينه حول الفوارق بين الرجال والنساء فيما يتعلق باعراض وعلاج الأمراض القلبية الوعائية

References

- (1) Perk J, De BG, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M *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, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH *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) Witteman 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, Bull C, Thomas O, Robinson J *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, Li Y, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K *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, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM *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, Redon J, Zanchetti A, Bohm M *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, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB *et al.* Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345(18):1291-7.
- (16) Turnbull F, Woodward M, Neal B, Barzi F, Ninomiya T, Chalmers J *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):413-9.
- (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, Holland LE, Reith C, Bhala N *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, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ *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, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O *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, Pan W, Ueshima H, Rodgers A *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(7533):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(6):R245-R255.
- (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, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL *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. *Gen Med* 2009;6(3):463-70.
- (35) Kautzky-Willer A, Kamyar MR, Gerhat D, Handisurya A, Stemer G, Hudson S *et al*. Sex-specific differences in metabolic control, cardiovascular risk, and interventions in patients with type 2 diabetes mellitus. *Gen 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):112-9.
- (37) Steingart RM, Packer M, Hamm P, Coglianese ME, Gersh B, Geltman EM *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, Berne C, Cosentino F, Danchin N *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) Hulsegge G, Picavet HS, Blokstra A, Nooyens AC, Spijkerman AM, van der Schouw YT *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(3):227-31.
- (44) Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, Luben R, Bingham SA, Khaw KT *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, Wright FL, Kroll ME, Reeves GK *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, Fernandez-Rhodes L, Malinowski J, Buyske S *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, Elovainio M, Jokela M, Keltikangas-Jarvinen L *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, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL *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, Peeters PH, van der Graaf Y, Grobbee DE *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):714-8.
- (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, Kazakos N, Kravariti M, Calis KA *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* 2014.
- (66) Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z *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, Keyzer JJ, Wijnands-van Gent CJ, Samsioe GN *et al*. Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2008;51(6):1492-8.
- (69) Gast GC, Pop VJ, Samsioe GN, Grobbee DE, Nilsson PM, Keyzer JJ *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, Crandall CJ, Sternfeld B, Joffe H *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, Haapalahti P, Hautamaki H, Ronnback M *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, Haapalahti P, Hautamaki H, Ronnback M *et al.* Effect of hot flushes on vascular function: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009;114(4):777-85.
- (75) Wolff EF, He Y, Black DM, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI *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, Vaananen H, Sovijarvi AR, Ylikorkala O *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, Hall WJ, Barsheshet A, McNitt S *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, Colditz GA, Willett WC, Rosner B *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, Korhonen P, Hoti F, Vattulainen P *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, Criqui MH, Karon JM, Wallace RB *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, Willett WC, Manson JE, Joffe M *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, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE *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, Furberg C, Herrington D, Riggs B *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, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML *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, Stefanick ML, Gass M, Lane D *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, Wu L, Barad D, Barnabei VM *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, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL *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, Main C, Figuls M, Bonfill C, X *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, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI *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, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L *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, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J *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, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M *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, Korhonen P, Hoti F, Vattulainen P *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, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD *et al.* Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas* 2013;74(4):391-2.
- (102) Lobo RA, Davis SR, de Villiers TJ, Gompel A, Henderson VW, Hodis HN *et al.* Prevention of diseases after menopause. *Climacteric* 2014;17(5):540-56.
- (103) Shapiro S, de Villiers TJ, Pines A, Sturdee DW, Baber RJ, Panay N *et al.* Risks and benefits of hormone therapy: has medical dogma now been overturned? *Climacteric* 2014;17(3):215-22.