

# Έμμηνόπαυση και καρδιαγγειακός κίνδυνος

**Παναγιώτα Γρ. Πιέτρη**

*Καρδιολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Μονάδα Ύπερτασης Athens Heart Center*

**Η** καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την πρώτη αιτία θνητότητας στις γυναίκες, παγκοσμίως.<sup>1,2</sup> Οι γυναικείες όρμονες ασκούν προστατευτική δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα μέσω διαφόρων παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Παρόλα αυτά, η προστατευτική αυτή δράση καταργείται στην έμμηνόπαυση, με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος.<sup>3,4</sup> Μολονότι τα οιστρογόνα είναι ευεργετικά για το καρδιαγγειακό σύστημα, η θεραπεία όρμονικής υποκατάστασης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν φαίνεται να έχει το ίδιο όφελος, σε πολλές περιπτώσεις δέ, αποδεικνύεται εξαιρετικά επιβλαβής.

Στην παρούσα ανασκόπηση, θα αναφερθούν πιθανοί μηχανισμοί, μέσω των οποίων η έμμηνόπαυση συσχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ θα συζητηθεί και η αμφιλεγόμενη δράση της θεραπείας όρμονικής υποκατάστασης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

## **A. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί συσχέτισης έμμηνόπαυσης και καρδιαγγειακού κινδύνου**

### **Ένδοθηλιακή δυσλειτουργία**

Υποδοχείς των οιστρογόνων βρίσκονται στα μυοκαρδιακά κύτταρα, τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και τα ένδοθηλιακά κύτταρα.<sup>5,6</sup> Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα οιστρογόνα ασκούν αγγειοδιασταλτική δράση, είτε έμμεσα διεγείροντας την παραγωγή του μονοξειδίου του άζωτου (NO), είτε άμεσα μέσω χάλασης των λείων μυϊκών κυττάρων. Πράγματι, η 17β οιστραδιόλη ( $E_2$ ), μέσω της σύνδεσής της με τον οιστρογονικό υποδοχέα  $\alpha$  (ER $\alpha$ ), προκαλεί, όξέως, ενεργοποίηση της συνθετάσης του NO (eNOS), μία δράση που

άναστέλλεται από τους ανταγωνιστές του ER $\alpha$ .<sup>7</sup> Επιπλέον, η αναστολή της πρωτεϊνικής κινάσης MAP (mitogen-activated protein) εμποδίζει την ενεργοποίηση της eNOS από την  $E_2$ , ενώ, αντίστροφα, η  $E_2$  προκαλεί, μέσω του υποδοχέα της, ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης, υποδηλώνοντας έτσι ότι η επίδραση της  $E_2$  στο NO, και συνεπώς στην αγγειοδιαστολή, ασκείται μέσω της οδού της πρωτεϊνικής κινάσης MAP.<sup>7</sup> Η ευεργετική επίδραση των οιστρογόνων στην ένδοθηλιακή λειτουργία έχει επίσης δειχθεί σε πειραματικές μελέτες, όπου φάνηκε ότι η  $E_2$  αυξάνει την υπεροξειδική δισμουτάση των μιτοχονδρίων (SOD2) στα πειραματόζωα και στα ένδοθηλιακά κύτταρα της αορτής στον άνθρωπο.<sup>8</sup> Η SOD2 είναι ένα αντιοξειδωτικό ένζυμο με αγγειοπροστατευτικές ιδιότητες και η έλλειψή του έχει συσχετιστεί με υπερβολική παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS).

Η δυσμενής επίδραση της μείωσης των οιστρογόνων στην ένδοθηλιακή λειτουργία υποστηρίζεται, περαιτέρω, από πειραματικές μελέτες σε ποντίκια, κατά τις οποίες τα πειραματόζωα, που υπεβλήθησαν σε ώθηεκτομή, παρουσίαζαν ανώμαλη ένδοθηλιακή απάντηση στην ακετυλοχολίνη, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης ένδοθηλιοεξαρτώμενης χάλασης, της μείωσης του ένδοθηλιοεξαρτώμενου παράγοντα χάλασης (EDRF) και της αύξησης του ένδοθηλιοεξαρτώμενου παράγοντα σύσπασης (EDCF).<sup>9</sup> Επιπλέον, η ώθηεκτομή συσχετίστηκε με αύξηση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου, ένας μηχανισμός που μεσολάβησε στην ανώμαλη απάντηση του ένδοθηλίου στην ακετυλοχολίνη, προάγοντας την αγγειοσύσπαση.<sup>9</sup>

Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η έν-

δοθηλιακή, αγγειοδιασταλτική απάντηση στον αγωνιστή των β-άδρενεργικών υποδοχέων, την ισοπροτερενόλη, είναι μειωμένη συγκριτικά με τις νεαρές, προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, υποδηλώνοντας έτσι ένδοθηλιακή δυσλειτουργία και πιθανά αυξημένο κίνδυνο αρτηριακής υπέρτασης.<sup>10,11</sup> Αυτή η παρατήρηση ενισχύεται από προηγούμενη προοπτική μελέτη σε μεγάλο πληθυσμό μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, που έδειξε ότι για κάθε μονάδα μείωσης του δείκτη FMD (flow-mediated dilation, αναίμακτος δείκτης έκτιμησης της ένδοθηλιακής λειτουργίας) υπήρξε σημαντική αύξηση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης μετά από ένα μέσο χρόνο παρακολούθησης 3.6 έτη.<sup>12</sup> Επιπλέον, έρευνήτες έχουν αναδείξει τον ευεργετικό ρόλο της θεραπείας υποκατάστασης με οιστρογόνα στην ένδοθηλιακή λειτουργία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με αρτηριακή υπέρταση.<sup>13</sup>

Η ένδοθηλιακή δυσλειτουργία παίζει σημαντικό παθογενετικό ρόλο στην εμφάνιση της αρτηριακής υπέρτασης και εν γένει της καρδιαγγειακής νόσου και, συνεπώς, θα μπορούσε να αποτελεί έναν από τους πιθανούς μηχανισμούς συσχέτισης της έμμηνοπαυσης με τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

### **Ένεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-άλδοστερόνης**

Η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-άλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) παίζει σημαντικό ρόλο στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης, κυρίως, μέσω δύο παθοφυσιολογικών μηχανισμών: της αγγειοσυσπαστικής δράσης της αγγειοτασίνης 2 (μέσω διέγερσης των υποδοχέων AT1) και της, επαγόμενης από την άλδοστερόνη, κατακράτησης νατρίου. Ένώ οι υποδοχείς AT1 ασκούν αγγειοσυσπαστική δράση, οι υποδοχείς AT2 έχουν αγγειοδιασταλτική δράση, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι το ΣΡΑΑ ενεργοποιείται από τα ανδρογόνα, ενώ, αντίθετα, καταστέλλεται από τα οιστρογόνα. Πράγματι, δεδομένα δείχνουν ότι η δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος είναι κατά 27% υψηλότερη στους νορμοτασικούς άνδρες από ό,τι στις νορμοτασικές γυναίκες.<sup>14,15</sup> Επιπρόσθετα, η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα στις μετεμμηνοπαυσιακές

γυναίκες συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα ρενίνης, συγκριτικά με εκείνες που δεν έλαβαν θεραπεία υποκατάστασης, ενισχύοντας έτσι την πιθανή ανασταλτική επίδραση των οιστρογόνων στο ΣΡΑΑ.<sup>16</sup> Άλλοι έρευνήτες έδειξαν ότι η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης με συνδυασμό οιστρογόνων-προγεστερόνης οδήγησε σε 20% μείωση των επιπέδων του μετατρεπτικού ένζυμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ), ένα αποτέλεσμα που ήταν έντονο στις γυναίκες με τα υψηλότερα, αρχικά, επίπεδα ΜΕΑ.<sup>17</sup> Επιπλέον, τα οιστρογόνα αυξάνουν (upregulate) τους νεφρικούς AT2 υποδοχείς, προάγοντας έτσι την αγγειοδιαστολή και την μείωση της αρτηριακής πίεσης.<sup>18,19</sup>

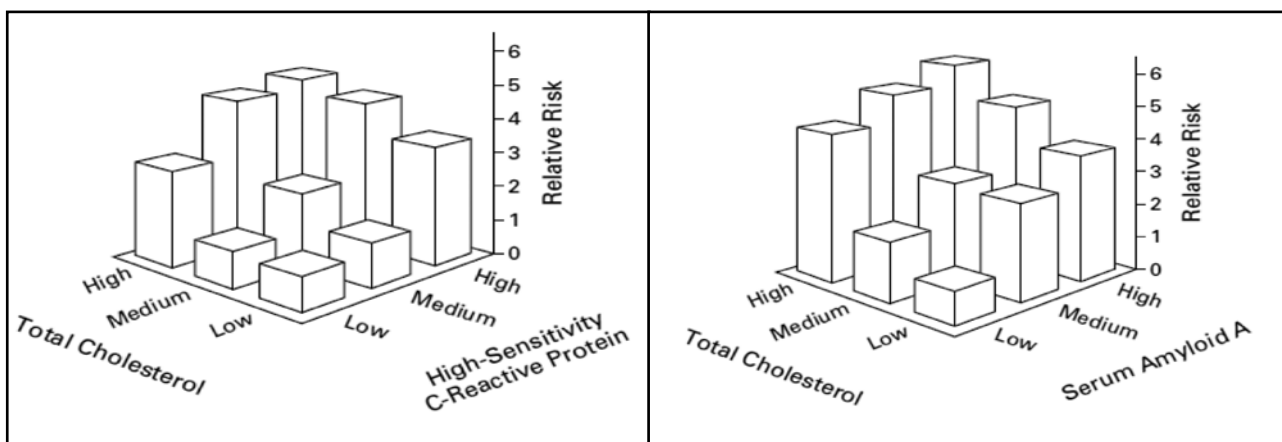
Η σχέση πίεσης-νατριούρησης, που σε μεγάλο βαθμό τροποποιείται από το ΣΡΑΑ, αναφέρεται στο φυσιολογικό φαινόμενο της αυξημένης νεφρικής απέκκρισης νατρίου ως αποτέλεσμα αυξημένης αρτηριακής πίεσης. Η σχέση αυτή διαταράσσεται στην περίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης, όπου η καμπύλη πίεσης-νατριούρησης μετατοπίζεται προς τα δεξιά. Πειραματική μελέτη σε επιμύες, 12 εβδομάδων, με αρτηριακή υπέρταση έδειξε ότι η αρτηριακή πίεση ήταν υψηλότερη στα άρρενα από ό,τι στα θήλεα, ένα εύρημα που συσχετίστηκε με άμβλυνση της σχέσης πίεσης-νατριούρησης.<sup>20</sup> Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η προγεστερόνη προάγει την νατριούρηση, ασκώντας έτσι μια αντι-αλατοκορτικοειδική δράση, μέσω αναστολής της σύνδεσης της άλδοστερόνης με τους νεφρικούς υποδοχείς των αλατοκορτικοειδών.<sup>21</sup>

Συμπερασματικά, οι ορμόνες του θήλεος συμβάλουν στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης μέσω καταστολής του ΣΡΑΑ, μία δράση που καταργείται με την έμμηνοπαυση, ευοδώνοντας έτσι την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης και αυξάνοντας τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

### **Υποκλινική φλεγμονή**

Η άνεξάρτητη συσχέτιση της υποκλινικής φλεγμονής με την καρδιαγγειακή νόσο έχει τεκμηριωθεί από μεγάλες μελέτες των τελευταίων δεκαετιών.<sup>22,23</sup>

Η κοιλιακή παχυσαρκία, η εμφάνιση της οποίας αυξάνεται με την έμμηνοπαυση,<sup>24</sup> αποτελεί σημαντικό παράγοντα ενεργοποίησης της υποκλινικής φλεγμονής. Πράγματι, σε μελέτη πα-



**Εικόνα 1.** Σχετικός κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβάματα σε 28.263 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με βάση τα αρχικά επίπεδα της όλικης χοληστερόλης και των φλεγμονωδών δεικτών: hsCRP (αριστερή εικόνα) και άμυλοειδούς A (δεξιά εικόνα). Ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος μεταξύ γυναικών με υψηλά επίπεδα χοληστερόλης και φλεγμονωδών δεικτών. Παρόλα αυτά, ακόμα και μεταξύ γυναικών με χαμηλές συγκεντρώσεις όλικης χοληστερόλης, ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος στις γυναίκες με τα υψηλότερα επίπεδα hsCRP και άμυλοειδούς A, τονίζοντας έτσι τον ισχυρό προβλεπτικό ρόλο των φλεγμονωδών δεικτών. Ανατύπωση από Ridker P, et al. *N Engl J Med* 2000;342:836-843

ρακολούθησης γυναικών κατά την μετάβαση από το προεμμηνοπαυσιακό στο μετεμμηνοπαυσιακό στάδιο, διαπιστώθηκε μια σημαντική αύξηση των φλεγμονωδών δεικτών, συμπεριλαμβανομένων του άμυλοειδούς A και της άδιπνοεκτίνης, μία αύξηση που συσχετίστηκε με την αύξηση της κοιλιακής παχυσαρκίας.<sup>25</sup> Παρόμοια αποτελέσματα είχε και συγχρονική μελέτη, που έδειξε ότι τα επίπεδα της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hsCRP) ήταν υψηλότερα στις μετεμμηνοπαυσιακές συγκριτικά με τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και, μάλιστα, η έμμηνοπαυσιακή κατάσταση και η περίμετρος μέσης (ως δείκτης κοιλιακής παχυσαρκίας) υπήρξαν ανεξάρτητοι προβλεπτικοί παράγοντες των αυξημένων επιπέδων hsCRP.<sup>26</sup> Επιπλέον, οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες φαίνεται να έχουν υψηλότερα επίπεδα ίντερλευκίνης-8, τα οποία βρίσκονται αυξημένα τόσο στον λιπώδη ιστό όσο και στην περιφερική κυκλοφορία.<sup>27</sup>

Ένδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα της σημαντικής και ανεξάρτητης συσχέτισης της οιστραδιόλης ( $E_2$ ) με την CRP.<sup>28</sup> Λαμβάνοντας υπ' όψιν το γεγονός ότι μετά την έμμηνοπαυση το μεγαλύτερο μέρος της οιστραδιόλης παράγεται στο υπόδοριο λίπος με αρωματοποίηση της τεστοστερόνης, και

δεδομένου ότι η CRP και οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες αποτελούν ενεργοποιητές της αρωματάσης,<sup>29</sup> θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι μετά την έμμηνοπαυση, το υπόδοριο λίπος αποτελεί ρυθμιστή της σχέσης μεταξύ οιστραδιόλης και υποκλινικής φλεγμονής. Το εάν η οιστραδιόλη, ένδεχομένως, να λειτουργεί και η ίδια ως δείκτης φλεγμονής μετά την έμμηνοπαυση, αξιάνοντας περαιτέρω τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, είναι ένα ερώτημα που αναμένεται να διερευνηθεί.

Η ενεργοποίηση της άγγειακής, υποκλινικής φλεγμονής, λόγω της μειωμένης παραγωγής οιστρογόνων, έχει δείχθει τόσο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όσο και σε πειραματόζωα, που έχουν υποβληθεί σε ώθηεκτομή. Συγκεκριμένα, λευκοκύτταρα από υγιείς, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, παρουσίαζαν μεγαλύτερη προσκόλληση στο ένδοθηλιο συγκριτικά με εκείνα από προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ παρόμοια αύξηση στην προσκολλητικότητα των λευκοκυττάρων και την έκφραση των μορίων προσκόλλησης εμφάνιζαν και θηλυκοί έπιμύες, που είχαν υποβληθεί σε ώθηεκτομή.<sup>30</sup> Ένδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός, ότι η άρτηριακή φλεγμονή μειώθηκε μετά από θεραπεία με χαμηλή δόση 17-β οιστραδιόλης και μετά από αναστολή του ΣΡΑΑ με την

χρήση λοσαρτάνης και βεναξεπρίλης.<sup>30</sup>

Φλεγμονώδεις δείκτες, όπως η CRP και το ινωδογόνο, αναδείχθηκαν, μαζί με την ηλικία, ως οι σημαντικότεροι προβλεπτικοί παράγοντες υποκλινικής, καρωτιδικής αθηροσκληρώσεως και κλινικών συμβαμάτων σε μικρό πληθυσμό μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με αρτηριακή υπέρταση.<sup>31</sup> Δεδομένης της προγνωστικής αξίας της υποκλινικής φλεγμονής για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα στις γυναίκες<sup>32,33</sup> (Εικόνα 1), θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι η ενεργοποίηση της φλεγμονής αποτελεί έναν από τους πιθανούς μηχανισμούς συσχέτισης της έμμηνόπαυσης με τον αύξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

### Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας, προάγει την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδους διαβήτη<sup>34</sup>, ενώ έχει συσχετιστεί με αύξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, χωρίς παρόλα αυτά να υπερέχει των κλασικών παραγόντων κινδύνου.<sup>35</sup>

Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η κοιλιακή παχυσαρκία και η αύξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελούν τον πιο δυσμενή συνδυασμό για την καρδιομεταβολική υγεία, οδηγώντας σε αύξημένα επίπεδα συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, αύξημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης και τριγλυκεριδίων, αύξημένα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών και χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης.<sup>36</sup> Τα οιστρογόνα αυξάνουν την ήπατική ευαισθησία στην ινσουλίνη μέσω μείωσης της νεογλυκογένεσης και της γλυκογονόλυσης,<sup>37</sup> ενώ παράλληλα αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης<sup>38</sup> και βελτιώνουν την λειτουργία της. Από την άλλη πλευρά, η έλλειψη οιστρογόνων έχει τα αντίθετα αποτελέσματα, προάγοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη.<sup>39</sup> Είναι αξιοσημείωτο ότι σε γυναίκες μέσης ηλικίας, η αντίσταση στην ινσουλίνη συσχετίστηκε με αύξημένη μάζα και πάχος τοιχώματος αριστερής κοιλίας, υποδηλώνοντας έτσι μια επιπλέον δυσμενή επίδραση της ινσουλinoαντίστασης στην εμφάνιση βλάβης οργάνου-στόχου και στον υποκείμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο.<sup>40</sup>

Προηγούμενες μελέτες έχουν αναδείξει τον ανεξάρτητο προβλεπτικό ρόλο του μεταβολικού

συνδρόμου (ΜΣ) στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και στον ζετή, κίνδυνο θνητότητας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.<sup>41</sup> Λαμβάνοντας υπ' όψιν την προγνωστική αξία του ΜΣ στους υπέρτασικούς ασθενείς<sup>42</sup> και δεδομένης της αύξημένης συχνότητας εμφάνισής του στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες,<sup>43</sup> θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι το ΜΣ μεσολαβεί, τουλάχιστον μερικώς, στον αύξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που συνοδεύει τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και ιδιαίτερα εκείνες με αρτηριακή υπέρταση. Είναι χαρακτηριστικό ότι έχουν αναγνωρισθεί δύο μορφές αρτηριακής υπέρτασης μετά την έμμηνόπαυση: από την μία η μεμονωμένη αρτηριακή υπέρταση και από την άλλη η αρτηριακή υπέρταση, που εμφανίζεται στα πλαίσια του μεταβολικού συνδρόμου, είναι περισσότερο ανθεκτική στην αντιυπερτασική αγωγή και σχετίζεται με δυσμενέστερη καρδιαγγειακή πρόγνωση.<sup>44</sup> Σε πειραματική μελέτη, το μετεμμηνοπαυσιακό μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίστηκε από αύξημένη αγγειοσυσπαστική απάντηση στην αγγειοτασίνη II και διαταραγμένη ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή, αλλαγές που συσχετίστηκαν με αύξημένη πρωτεϊνική έκφραση των AT 1 υποδοχέων στην αορτή και την καρδιά.<sup>45</sup> Αυτές οι αλλαγές ανεστράφησαν, μερικώς, μετά την χορήγηση 17β-οιστραδιόλης (E<sub>2</sub>), ενισχύοντας έτσι τον ευεργετικό ρόλο των οιστρογόνων στην πρόληψη της καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας από το μετεμμηνοπαυσιακό μεταβολικό σύνδρομο.<sup>45</sup>

Συμπερασματικά, η έμμηνόπαυση προάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη, καθιστώντας την έτσι ως ένα πιθανό παθοφυσιολογικό μηχανισμό συσχέτισης της πρώτης με τον αύξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

### Αορτική σκληρία

Η αορτική σκληρία θεωρείται βλάβη οργάνου-στόχου στην αρτηριακή υπέρταση και η ανάιμακτη εκτίμησή της, μέσω της μέτρησης της ταχύτητας σφυγμικού κύματος (PWV), συστήνεται για την σταδιοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στους υπέρτασικούς ασθενείς.<sup>46</sup> Η ανεξάρτητη προγνωστική αξία της PWV για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα έχει αναδειχθεί από πληθώρα μελετών σε διάφορους πληθυσμούς.<sup>47,48</sup>

Η ηλικία και η αύξημένη αρτηριακή πίεση

ἀποτελοῦν τοὺς δύο κυριότερους παράγοντες αὐξησης τῆς ἀορτικῆς σκληρίας.<sup>49</sup> Ἀλλὰ καὶ ἀντίστροφα, ἡ αὐξημένη ἀορτικὴ σκληρία ἀποτελεῖ τὸν κυριότερο μηχανισμό αὐξησης τῆς συστολικῆς πίεσης καὶ τῆς πίεσης παλμοῦ μὲ τὴν πρόοδο τῆς ἡλικίας.<sup>49</sup> Εἶναι ἀξιοσημείωτο τὸ γεγονός ὅτι ἡ αὐξηση τῆς συστολικῆς καὶ τῆς πίεσης παλμοῦ, μετὰ τὴν ἡλικία τῶν 50 ἐτῶν, εἶναι μεγαλύτερη στὶς γυναῖκες ἀπὸ ὅ,τι στοὺς ἄνδρες.<sup>50,51</sup> Πράγματι, ἐρευνητὲς ἔδειξαν ὅτι μὲ τὴν πρόοδο τῆς ἡλικίας, μολοντί ἡ PWV αὐξάνει μὲ παρόμοιο τρόπο καὶ στὰ δύο φύλα, ἡ ἐπίδραση τῆς PWV στὴν πίεση παλμοῦ εἶναι μεγαλύτερη στὶς γυναῖκες ἀπὸ ὅ,τι στοὺς ἄνδρες, συμπεραίνοντας ὅτι οἱ γυναῖκες ἀναπτύσσουν μεγαλύτερο βαθμὸ παλμικότητας μὲ τὴν πρόοδο τῆς ἡλικίας, συγκριτικὰ μὲ τοὺς ἄνδρες, παρὰ τὴν χαμηλότερη μέση ἀρτηριακὴ πίεση καὶ τὴν παρόμοια ἀρτηριακὴ διατασιμότητα.<sup>52</sup>

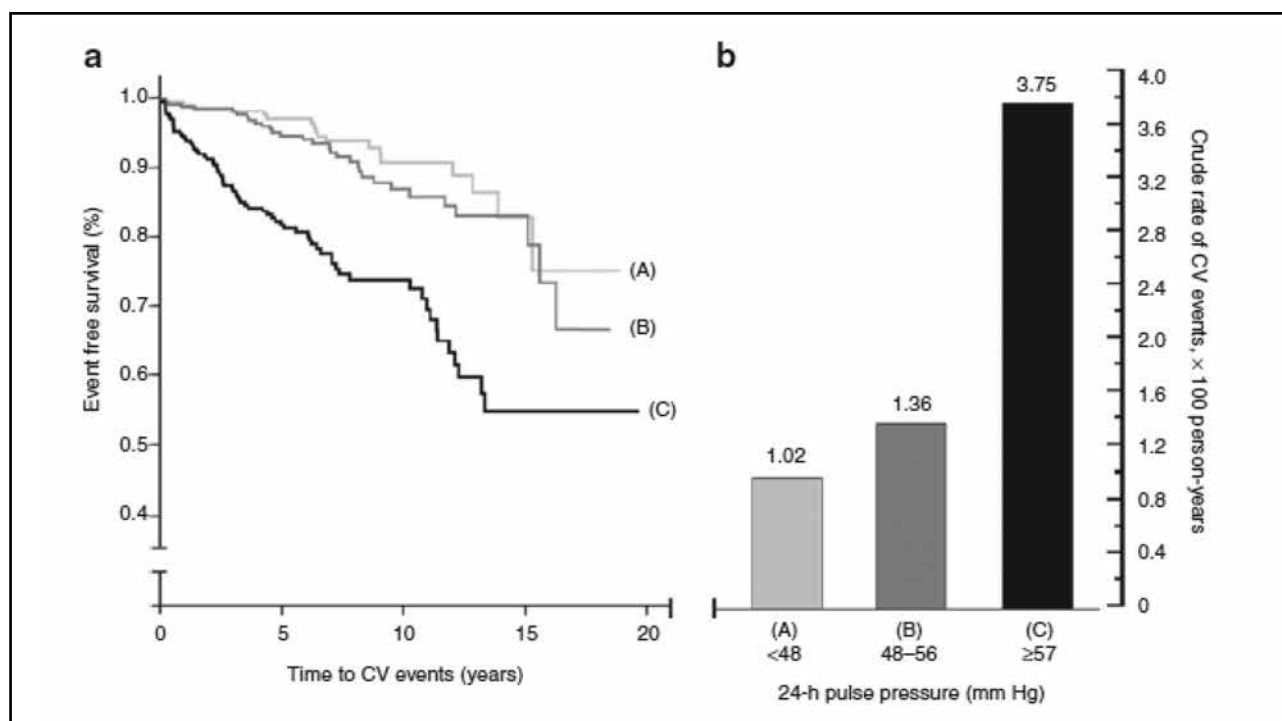
Τὸ ἐὰν ἡ ἐμμηνόπαυση προάγει τὴν ἀορτικὴ σκληρία ἢ εἶναι ἡ ἡλικία, αὐτὴ καθ'αυτὴ, ποὺ ἐπηρεάζει δυσμενῶς τὶς ἐλαστικὲς ιδιότητες τῆς ἀορτῆς στὶς γυναῖκες μετὰ τὴν ἡλικία τῶν 50 ἐτῶν, εἶναι ἓνα ἐρώτημα ποὺ δὲν ἔχει ἀπαντηθεῖ. Μελέτη σὲ γυναῖκες ἡλικίας 45-56 ἐτῶν ἔδειξε ὅτι, ἐκεῖνες ποὺ βρισκόνταν σὲ ἐμμηνόπαυση γιὰ τουλάχιστον 6 χρόνια εἶχαν μεγαλύτερο κίνδυνο γιὰ αὐξημένη PWV ἀνεξάρτητα ἀπὸ τὴν ἡλικία ἢ ἄλλους παράγοντες καρδιαγγειακοῦ κινδύνου ὅπως ὁ σακχαρώδης διαβήτης, ἡ ὑπερλιπιδαιμία, ἡ ἀρτηριακὴ ὑπέρταση καὶ τὸ κάπνισμα, ὑποδηλώνοντας ἔτσι, ὅτι ἡ ἐμμηνόπαυση ἐνισχύει τὴν ἡλικιοεξαρτώμενη αὐξηση τῆς ἀορτικῆς σκληρίας κατὰ τὴν διάρκεια τῆς πρώτης μετεμμηνοπαυσιακῆς περιόδου.<sup>53</sup> Ἄλλοι ἐρευνητὲς ἔδειξαν, ὅτι ἡ ἀορτικὴ διατασιμότητα (τὸ ἀντίστροφο τῆς ἀορτικῆς σκληρίας) μειώνεται μὲ τὴν πρόοδο τοῦ χρόνου σὲ ὅλα τὰ στάδια τῆς ἐμμηνόπαυσης, ἀλλὰ ἡ μείωση εἶναι ἐντονότερη στὸ στάδιο τῆς ἐμμηνοπαυσιακῆς μετάπτωσης (δηλαδὴ τῆς ἀλλαγῆς ἀπὸ τὸ προεμμηνοπαυσιακὸ στὸ περιεμμηνοπαυσιακὸ ἢ στὸ μετεμμηνοπαυσιακὸ στάδιο).<sup>54</sup> Ἐπιπλέον, ἡ ἀποφρακτικὴ ὑπνικὴ ἄπνοια, ποὺ ἐμφανίζεται συχνὰ σὲ μετεμμηνοπαυσιακὲς γυναῖκες, ἔχει συσχετιστεῖ ἀνεξάρτητα μὲ αὐξημένη ἀρτηριακὴ πίεση καὶ ἀορτικὴ σκληρία.<sup>55</sup>

Οἱ ἴδιοι παθοφυσιολογικοὶ μηχανισμοί, ποὺ ἐμπλέκονται στὴν ἐμφάνιση τῆς ἀρτηριακῆς ὑπέρ-

τασης μετὰ τὴν ἐμμηνόπαυση, μπορεῖ νὰ συμμετέχουν καὶ στὴν αὐξηση τῆς ἀορτικῆς σκληρίας. Πράγματι, ἡ ἐνεργοποίηση τῆς ὑποκλινικῆς φλεγμονῆς στὶς μετεμμηνοπαυσιακὲς, ὑπερτασικὲς γυναῖκες<sup>31,32</sup> πιθανὸν νὰ προάγει τὴν αὐξηση τῆς ἀορτικῆς σκληρίας δεδομένης τῆς ἰσχυρῆς συσχέτισης τῆς τελευταίας μὲ τὴν ὑποκλινικὴ φλεγμονὴ σὲ ὑπερτασικοὺς ἀσθενεῖς.<sup>56,57</sup> Ὁ ρόλος τῆς ὑποκλινικῆς φλεγμονῆς στὴν ἀγγειακὴ δυσλειτουργία, ποὺ παρατηρεῖται μετὰ τὴν ἐμμηνόπαυση, ἐνισχύεται ἀκόμα περισσότερο ἀπὸ πειραματικὰ δεδομένα, ποὺ δείχνουν ὅτι ἡ ἀσπιρίνη, μέσῳ τῶν ἀντιφλεγμονωδῶν ιδιοτήτων της, βελτιώνει τὴν ἀντιοξειδωτικὴ ἰκανότητα, τὴν ἐνδοθηλιακὴ δυσλειτουργία καὶ τὴν ἀορτικὴ σκληρία σὲ ἡλικιωμένους θηλυκοὺς ἐπίμυες ποὺ ἔχουν ὑποβληθεῖ σὲ ὠοθηκτομή.<sup>58</sup>

Ἡ αὐξηση τῆς ἀορτικῆς σκληρίας στὶς μετεμμηνοπαυσιακὲς γυναῖκες πιθανὸν νὰ ἐξηγεῖ μέρος τοῦ αὐξημένου κινδύνου ποὺ διατρέχουν γιὰ στεφανιαία νόσο, δεδομένου ὅτι ἡ ἀορτικὴ σκληρία καθορίζει, σὲ μεγάλο βαθμὸ, τὸ μεταφορτίο τῆς ἀριστερῆς κοιλίας, προάγοντας ἔτσι τὴν ὑπερτροφία καὶ κατ'ἐπέκταση τὴν ὑπενδοκάρδια ἰσχαμία.<sup>59</sup> Προχωρώντας ἓνα βῆμα παρακάτω, θὰ μπορούσε νὰ θεωρηθεῖ, ἂν καὶ ὑποθετικὰ στὴν παρούσα φάση, ὅτι οἱ διαιτητικὲς<sup>60</sup> καὶ φαρμακευτικὲς παρεμβάσεις, ποὺ μειώνουν τὴν ἀορτικὴ σκληρία, ἐνδεχομένως νὰ συμβάλουν καὶ στὴν μείωση τοῦ καρδιαγγειακοῦ κινδύνου τῶν μετεμμηνοπαυσιακῶν γυναικῶν, μιὰ ὑπόθεση ποὺ ἔχει ἀποδειχθεῖ σὲ ἀσθενεῖς μὲ νεφρική ἀνεπάρκεια τελικοῦ σταδίου.<sup>61</sup>

Ἐπὶ τοῦ ἐνδεῖξις ὅτι ἡ μέτρια κατανάλωση ἀλκοὸλ συσχετίζεται ἀντίστροφα μὲ τὴν PWV τῶν μετεμμηνοπαυσιακῶν γυναικῶν, ὑποδηλώνοντας ἔτσι μιὰ πιθανὴ ἀγγειοπροστατευτικὴ δράση.<sup>62</sup> Ἐπιπρόσθετα, ἡ μειωμένη πρόσληψη ἄλατος ὀδηγεῖ σὲ ἐλάττωση τῆς 24ωρης συστολικῆς ἀρτηριακῆς πίεσης καὶ τῆς πίεσης παλμοῦ σὲ μετεμμηνοπαυσιακὲς γυναῖκες, ἓνα ὄφελος ποὺ συσχετίζεται μὲ τὴν μείωση τῆς ἀορτικῆς σκληρίας.<sup>63</sup> Παρόμοια εὐεργετικὰ ἀποτελέσματα ἔχουν τεκμηριωθεῖ καὶ γιὰ τὴν ἀερόβια ἄσκηση.<sup>64,65</sup> Σὲ ὅ,τι ἀφορᾷ τὴν ἐπίδραση τῆς φαρμακευτικῆς ἀγωγῆς στὴν μείωση τῆς ἀορτικῆς σκληρίας, σχεδὸν ὅλα τὰ ἀντιυπερτασικὰ φάρμακα ἔχουν εὐεργετικὴ ἐπίδραση στὴν PWV, κυρίως μέσῳ τῆς μείωσης τῆς ἀρτηρι-



**Εικόνα 2. a.** Καμπύλες επιβίωσης από καρδιαγγειακά συμβάματα σε μετεμμηνοπαυσιακές υπέρτασικές γυναίκες με βάση τα τεταρτημόρια της 24ωρης πίεσης παλμού. **b.** Ο κίνδυνος για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα ήταν σημαντικά μεγαλύτερος σε γυναίκες με 24ωρη πίεση παλμού  $\geq 57$  mmHg. Ανατύπωση από *Angeli F, et al. Am J Hypertens 2011;24:591-598*

ακής πίεσης, χωρίς να υπάρχουν ένδειξεις υπερχής κάποιας κατηγορίας έναντι κάποιας άλλης, ακόμα και στην περίπτωση των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.<sup>66,67</sup> Τέλος, έρευνήτες έδειξαν ότι η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης μείωσε την αορτική σκληρία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, αποτέλεσμα που ήταν ανεξάρτητο από την μείωση της αρτηριακής πίεσης.<sup>68</sup> Η ευεργετική δράση της θεραπείας υποκατάστασης στην αορτική σκληρία έχει τεκμηριωθεί σε γυναίκες έμμηνοπαυσιακού σταδίου, που βελτίωσαν την αορτική διατασιμότητα, συγκριτικά με εκείνες που δεν έλαβαν άγωγή.<sup>69</sup>

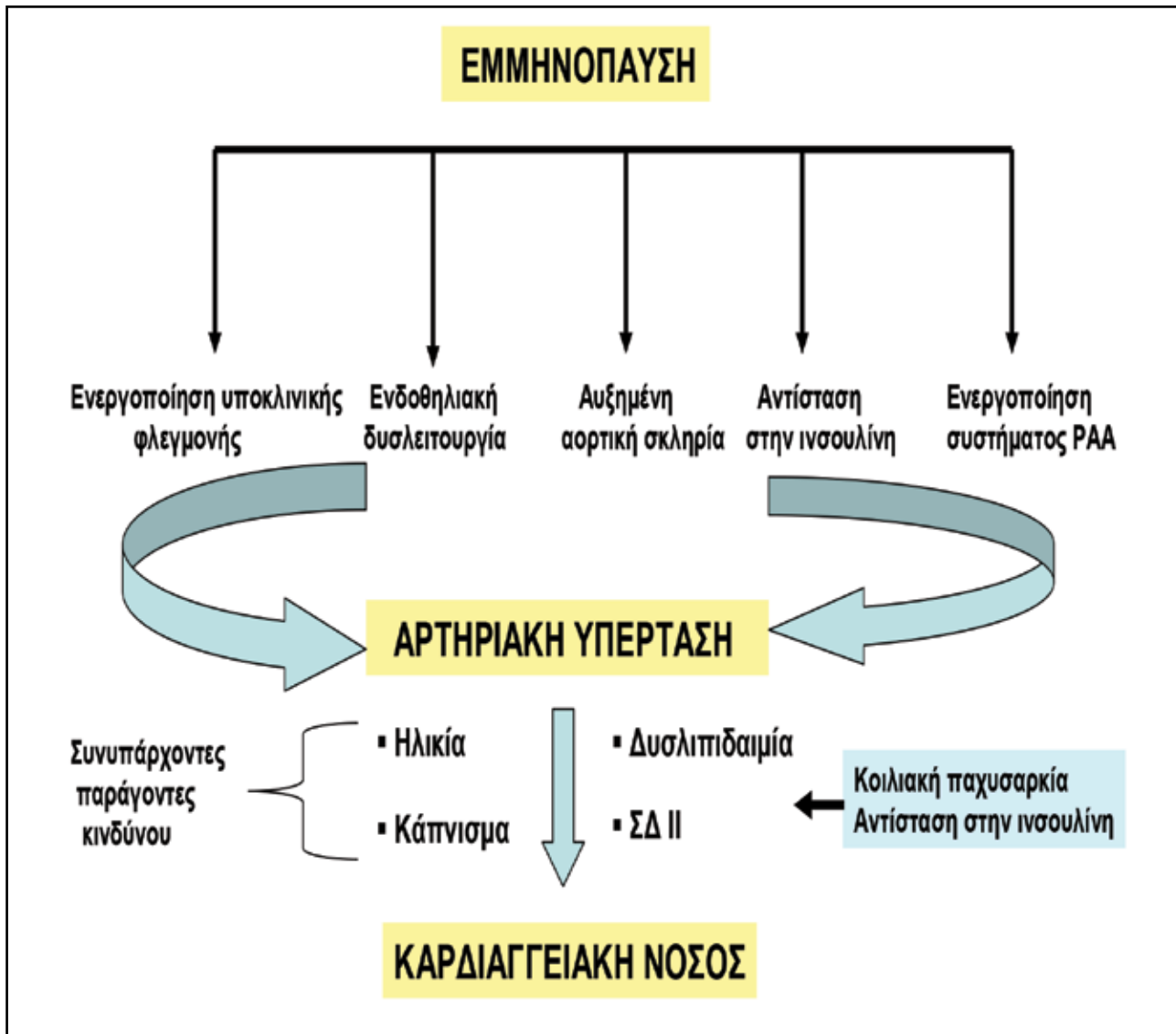
Υπάρχουν δεδομένα σύμφωνα με τα όποια, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αγγειογραφικά τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο, τα αυξημένα, αρχικά, επίπεδα της πίεσης παλμού, ενός άδρου δείκτη αορτικής σκληρίας, συσχετίστηκαν με την μετέπειτα επιδείνωση της στεφανιαίας αθηροσκλήρυνσης.<sup>70</sup> Ο δυσμενής προγνωστικός ρόλος της πίεσης παλμού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυ-

ναίκες έχει τεκμηριωθεί και από άλλους έρευνήτες, που έδειξαν ότι για κάθε 10 mmHg αύξηση της 24ωρης πίεσης παλμού, υπήρχε 73% υψηλότερος κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβάματα μετά από 7 χρόνια παρακολούθησης (Εικόνα 2). Το εάν η μείωση της πίεσης παλμού συνοδεύεται από μείωση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, είναι ένα ερώτημα που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

### **B. Η επίδραση των κλασικών παραγόντων κινδύνου στον καρδιαγγειακό κίνδυνο των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών**

Ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος μετά την έμμηνοπαυση θα μπορούσε να αποδοθεί τόσο στην αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της αρτηριακής υπέρτασης (ως αποτέλεσμα όλων των παραπάνω παθοφυσιολογικών μηχανισμών) όσο και σε άλλους κλασικούς παράγοντες κινδύνου, που συνοδεύουν την έμμηνοπαυση.

Χαρακτηριστικά, σε μελέτη που διεξήχθη σε



**Εικόνα 3.** Σχηματική αναπαράσταση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών εύδωσης της εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης μετά την εμμηνόπαυση. Η αρτηριακή υπέρταση σε συνδυασμό με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου, είτε σταθερούς (π.χ. ηλικία, κάπνισμα) είτε συνδεδεμένους με την εμμηνόπαυση (π.χ. δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης), αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

ΡΑΑ: ρενίνη, αγγειοτασίνη, άλδοστερόνη

ΣΔ II: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2.

γυναίκες και πού συνέκρινε την επίδραση της αρτηριακής υπέρτασης έναντι άλλων παραγόντων κινδύνου στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, βρέθηκε ότι η αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση και η πίεση παλμού ήταν παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο μόνο στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, παρόν το γεγονός ότι αυτές είχαν χαμηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης συγκρι-

τικά με εκείνες που βρίσκονταν στην εμμηνόπαυση.<sup>71</sup> Σε συμφωνία με τις παραπάνω παρατηρήσεις, άλλοι έρευνητές ανέδειξαν την ηλικία, τον σακχαρώδη διαβήτη και την έλλειψη άσκησης ως τους σημαντικότερους παράγοντες για αυξημένο score ασβεστίου στα στεφανιαία αγγεία (προβλεπτικός παράγοντας στεφανιαίας νόσου), ενώ η αρτηριακή υπέρταση, το κάπνισμα και η υπερλι-

πιδαιμία δὲν φάνηκε νὰ ἔχουν σημαντική επίδραση.<sup>72</sup> Ἀντίθετα ἀποτελέσματα εἶχε ὑπομελέτη τῆς Women's Health Initiative, σὲ μεγάλο πληθυσμὸ μετεμμηνοπαυσιακῶν γυναικῶν, ὅπου ὁ συνδυασμὸς αὐξημένης συστολικῆς ἀρτηριακῆς πίεσης καὶ καρδιακῆς συχνότητας ἦταν ἀνεξάρτητος προβλεπτικὸς παράγοντας ἀσβεστοποιουῦ στεφανιαίας νόσου σὲ μετεμμηνοπαυσιακὲς γυναῖκες ποὺ εἶχαν ὑποβληθεῖ σὲ ὑστερεκτομή.<sup>73</sup>

Ὁ ρόλος καὶ ἄλλων παραγόντων, ὅπως ἡ δυσλιπιδαιμία καὶ τὸ κάπνισμα, στὸν αὐξημένο καρδιαγγειακὸ κίνδυνο τῶν μετεμμηνοπαυσιακῶν γυναικῶν ἔχει, ἐπίσης, τεκμηριωθεῖ. Πράγματι, σὲ γυναῖκες ποὺ ὑπεβλήθησαν σὲ στεφανιογραφία λόγῳ θωρακικοῦ ἄλγους, ἡ λιποπρωτεΐνη A (Lp(a)) καὶ τὰ τριγλυκερίδια συσχετίστηκαν μὲ τὴν παρουσία ἀποφρακτικῆς στεφανιαίας νόσου ἀνεξάρτητα ἀπὸ ἄλλους παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης τῆς ἀρτηριακῆς ὑπέρτασης.<sup>74</sup> Τέλος, ἄλλη μελέτη ἔδειξε ὅτι τὸ κάπνισμα καὶ τὸ πρῶμο μετεμμηνοπαυσιακὸ στάδιο (<3 ἔτη) ἦσαν οἱ πῖθ σημαντικοὶ προβλεπτικοὶ παράγοντες γιὰ πρῶμη στεφανιαία νόσο σὲ γυναῖκες ἡλικίας μικρότερης τῶν 55 ἐτῶν.<sup>75</sup> Καταλήγοντας, θὰ μπορούσε νὰ θεωρηθεῖ ὅτι οἱ κλασικοὶ παράγοντες κινδύνου ὅπως ἡ ἡλικία, ἡ ἀρτηριακὴ ὑπέρταση, ὁ σακχαρώδης διαβήτης, τὸ κάπνισμα, ἡ ὑπερλιπιδαιμία καὶ ἡ παχυσαρκία, ποὺ συσσωρεύονται μετὰ τὴν ἐμμηνόπαυση, ἀποτελοῦν σημαντικοὺς προβλεπτικοὺς παράγοντες γιὰ καρδιαγγειακὴ νόσο.

### **Γ. Ὁ ρόλος τῆς ὁρμονικῆς θεραπείας ὑποκατάστασης στὴν μείωση τοῦ καρδιαγγειακοῦ κινδύνου**

Παρὰ τὸ γεγονὸς τῆς τεκμηριωμένης εὐεργετικῆς δράσης τῶν οἰστρογόνων στὸ καρδιαγγειακὸ σύστημα, τὰ ἀποτελέσματα τῶν ἐρευνῶν, σχετικὰ μὲ τὴν επίδραση τῆς ὁρμονικῆς θεραπείας ὑποκατάστασης στὴν μείωση τοῦ καρδιαγγειακοῦ κινδύνου τῶν μετεμμηνοπαυσιακῶν γυναικῶν, εἶναι ἀμφιλεγόμενα. Μία πιθανὴ ἐξήγηση γιὰ τὰ ἀντικρουόμενα αὐτὰ ἀποτελέσματα θὰ μπορούσε νὰ ἀποδοθεῖ στὴν ἀνομοιογένεια μετὰ τῶν μελετῶν, π.χ. σὲ ὅ,τι ἀφορᾷ τὸν σχεδιασμὸ (μελέτες παρατήρησης, τυχαιοποιημένους μελέτες), τὸν πληθυσμὸ τῆς μελέτης (ὑγιεῖς μετεμμηνοπαυσια-

κὲς γυναῖκες-πρωτογενῆς πρόληψη, γυναῖκες μὲ στεφανιαία νόσο-δευτερογενῆς πρόληψη), τὸν τύπο τῆς χορηγούμενης θεραπείας ὑποκατάστασης (οἰστρογόνα, συνδυασμὸς οἰστρογόνων-προγεστερόνης), τὸν χρόνο, τὴν δοσολογία, τὴν ὁδὸ χορήγησης ἀλλὰ καὶ τὴν διάρκεια τῆς θεραπείας.

Μεγάλη, τυχαιοποιημένη μελέτη, 5ετοῦς παρακολούθησης, σὲ περισσότερες ἀπὸ 16.000 ὑγιεῖς μετεμμηνοπαυσιακὲς γυναῖκες, ἔδειξε αὐξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου μετὰ ἀπὸ συνδυασμένη ὁρμονικὴ θεραπεία ὑποκατάστασης (οἰστρογόνα καὶ προγεστερόνη) ἐκδηλούμενος κυρίως, στὸ 1ο ἔτος θεραπείας.<sup>76</sup> Παρόλα αὐτὰ, οἱ γυναῖκες ποὺ ἔλαβαν τὴν θεραπεία παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση στὴν ὀλικὴ χοληστερόλη, τὸ σάκχαρο καὶ τὰ ἐπίπεδα ἰνσουλίνης, ἐνῶ, ἀντίθετα, αὐξήσαν τὶς τιμὲς τῶν τριγλυκεριδίων καὶ τῆς HDL χοληστερόλης.<sup>76</sup> Ἐπιπλέον, κατὰ τὴν παρακολούθηση, ἡ συστολικὴ ἀρτηριακὴ πίεση ἦταν 1-2 mmHg ὑψηλότερη στὶς γυναῖκες ποὺ ἔλαβαν ὁρμονικὴ ὑποκατάσταση, χωρὶς ὅμως αὐτὴ ἡ μικρὴ αὐξηση νὰ ἐπηρέασε τὸν κίνδυνο γιὰ στεφανιαία νόσο.<sup>76</sup> Τυχαιοποιημένη μελέτη σὲ μετεμμηνοπαυσιακὲς γυναῖκες μὲ στεφανιαία νόσο δὲν τεκμηρίωσε σημαντικὴ διαφορὰ στὸν κίνδυνο γιὰ στεφανιαία συμβάματα μετὰ τῆς ὁμάδας τῆς συνδυασμένης θεραπείας ὑποκατάστασης καὶ τῆς ὁμάδας τοῦ εἰκονικοῦ φαρμάκου.<sup>77</sup> Παρόλα αὐτὰ, ὑποανάλυση τῆς μελέτης ἔδειξε μιὰ σημαντικὴ τάση γιὰ περισσότερα στεφανιαία συμβάματα στὸ 1ο ἔτος καὶ λιγότερα συμβάματα μετὰ τὰ 3 ἔτη παρακολούθησης, μὲ τοὺς ἐρευνητὲς νὰ ὑποθέτουν ὅτι αὐτὸς ὁ πρῶμος αὐξημένος καρδιαγγειακὸς κίνδυνος πιθανὸν νὰ ὀφείλεται σὲ προθρομβωτικὴ ἢ προισχαιμικὴ επίδραση τῆς ὁρμονικῆς θεραπείας, ἡ ὁποία σταδιακὰ ἐξισορροπεῖται ἀπὸ τὴν εὐεργετικὴ τῆς δράση στὴν μείωση τῶν ἀθηροσκληρωτικῶν παραγόντων κινδύνου καί, κυρίως, τῶν ἐπιπέδων τῆς LDL χοληστερόλης.<sup>77</sup>

Ἀντίθετα μὲ τὰ παραπάνω ἀποτελέσματα ὑπῆρξαν τὰ εὐρήματα τυχαιοποιημένης μελέτης σὲ 1.006 μετεμμηνοπαυσιακὲς γυναῖκες, σύμφωνα μὲ τὰ ὁποῖα οἱ γυναῖκες ποὺ ἔλαβαν οἰστρογόνα νωρὶς μετὰ τὴν ἐμμηνόπαυση, εἶχαν σημαντικὰ μειωμένο κίνδυνο γιὰ ἔμφραγμα μυοκαρδίου καὶ καρδιακὴ ἀνεπάρκεια συγκριτικὰ μὲ τὴν ὁμάδα τοῦ εἰκονικοῦ φαρμάκου.<sup>78</sup> Σὲ μιὰ ἀπόπειρα ἐξή-



γησης, οί συγγραφείς απέδωσαν τὰ θετικά αὐτὰ ἀποτελέσματα στὸν τύπο τῶν οἰστρογόνων, στὴν νεότερη ἡλικία τῶν γυναικῶν καὶ στὴν πρώιμη τυχαιοποίηση στὴν θεραπεία (νωρὶς μετὰ τὴν ἐμμηνόπαυση). Ἀναφορικά με τοὺς κλασικοὺς παράγοντες κινδύνου, ἡ ἀρχικὴ μέση ἀρτηριακὴ πίεση καὶ οἱ τιμὲς σακχάρου ἦσαν σὲ φυσιολογικά ἐπίπεδα, ἡ ὀλικὴ καὶ ἡ LDL χοληστερόλη παρουσίαζαν μιὰ μικρὴ αὔξηση, χωρὶς ὅμως νὰ ὑπάρχει διαφορὰ μετὰξὺ τῆς ομάδας τῆς ὁρμονοθεραπείας καὶ τῆς ομάδας τοῦ εἰκονικοῦ φαρμάκου, ἐνῶ, τέλος, τὸ ποσοστὸ καπνιστριῶν ἦταν τὸ ἴδιο καὶ στὶς δύο ομάδες.<sup>78</sup>

Τὸ ἐὰν ἓνα εὐνοϊκὸ καρδιαγγειακὸ προφίλ (μεταβολικὸ καὶ αἰμοδυναμικὸ), νωρὶς μετὰ τὴν ἐμμηνόπαυση, πιθανὸν νὰ ἀποτελεῖ ἓνα καλὸ ὑπόστρομα γιὰ τὴν εὐεργετικὴ δράση τῆς πρώια χορηγούμενης ὁρμονικῆς θεραπείας ὑποκατάστασης, εἶναι ἓνα ἐρώτημα ποὺ χρῆζει περαιτέρω διερεύνησης καὶ ἀποτελεῖ μιὰ θεώρηση με σημαντικὲς κλινικὲς προεκτάσεις, ἐφόσον ἐπιβεβαιωθεί. Μέχρι τότε, τὰ ἀποτελέσματα τῆς ἐπίδρασης τῆς ὁρμονικῆς θεραπείας ὑποκατάστασης στὸ καρδιαγγειακὸ σύστημα παραμένουν ἀντικρουόμενα, καὶ ἡ χορήγηση τῆς θεραπείας ἀπὸ τοὺς εἰδικοὺς θὰ πρέπει νὰ ἐξατομικεύεται ἀνάλογα με τὸν καρδιαγγειακὸ κίνδυνο τῆς κάθε μετεμμηνοπαυσιακῆς γυναίκας.

## Βιβλιογραφία

- Executive summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2014 update. A report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:399-410
- European Cardiovascular Disease Statistics 2012 edition.
- Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1989;3:427-433
- Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991;265:1861-1867
- Colburn P, Buonassisi V. Estrogen-binding sites in endothelial cell cultures. *Science* 1978;201:817-819
- Nakao J, Chang WC, Murota I, Orimo H. Estradiol-binding sites in rat aortic smooth muscle cells in culture. *Atherosclerosis* 1981;38:75-80
- Chen Z, Yuhanna I, Galcheva-Gargova Z, Karas R, Mendelsohn M, Shaul P. Estrogen receptor mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen. *J Clin Invest* 1999;103:401-406
- Liu Z, Gou Y, Zhang H, Zuo H, Zhang H, Liu Z, Yao D. Estradiol improves cardiovascular function through up-regulation of SOD2 on vascular wall. *Redox Biol.* 2014;3:88-99
- Wang D, Wang C, Wu X, Zheng W, Sandberg K, Ji H, Welch W, Wilcox C. Endothelial dysfunction and enhanced contractility in microvessels from ovariectomized rats: roles of oxidative stress and perivascular adipose tissue. *Hypertension* 2014;63:1063-1069
- Harvey R, Barnes J, Charkoudian N, Curry T, Eisenach J, Hart E, Joyner M. Forearm vasodilator responses to a  $\beta$ -adrenergic receptor agonist in premenopausal and postmenopausal women. *Physiol Rep* 2014;2:e12032
- Stein CM, Nelson R, Deegan R, He H, Wood M, Wood AJ. Forearm beta adrenergic receptor-mediated vasodilatation is impaired, without alteration of forearm norepinephrine spillover, in borderline hypertension. *J Clin Invest* 1995;96:579-585
- Rossi R, Chiurlia E, Nuzzo A, Cioni E, Origliani G, Modena MG. Flow-mediated vasodilation and risk of developing hypertension in healthy postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1636-1640
- Higashi Y, Sanada M, Sasaki S, Nakagawa K, Goto C, Matsuura H, Ohama K, Chayama K, Oshima T. Effect of estrogen replacement therapy on endothelial function in peripheral resistance arteries in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Hypertension* 2001;37(2 Pt 2):651-657
- James GD, Sealey JE, Muller F, Alderman M, Madhavan S, Laragh JH. Renin relationship to sex, race and age in normotensive population. *J Hypertens.* 1986;4(suppl 5):S387-S389
- Kaplan NM, Kem DC, Holland OB. The intravenous furosemide test: a simple way to evaluate renin responsiveness. *Ann Intern Med.* 1976;4:639-645
- Schunkert H, Danser AHJ, Hense H-W, Derckx FHM, Kurzinger S, Riegger GAJ. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in post-menopausal women. *Circulation.* 1997;95:39-45
- Proudler AJ, Ahmed AH, Crook D, Fogelman I, Rymer JM, Stevenson JC. Hormone replacement therapy and serum angiotensin-enzyme activity in postmenopausal women. *Lancet.* 1995;346:89-90
- Armando I, Jezova M, Juorio AV, Terron A, Falcon-Neri A, Semino-Mora C, Imboden H, Saavedra JM. Estrogen up-regulates renal angiotensin II AT 2 receptors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283:F934-F943
- Brown RD, Hilliard LM, Head A, Jones ES, Widdop RE, Denton KM. Sex differences in the pressor and tubuloglomerular feedback response to angiotensin II. *Hypertension* 2012;59:129-135
- Reckelhoff J, Zhang H, Granger J. Testosterone exacerbates hypertension and reduces pressure-natriuresis in male spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1998;31:435-439
- Wambach G, Higgins J. Antimineralocorticoid action of progesterone in the rat: Correlation of the effect on electrolyte

- excretion and interaction with renal mineralocorticoid receptors. *Endocrinology* 1978;102:1686-1693
22. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-843
  23. Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2129-2138
  24. Tchernof A, Desmeules A, Richard C, Laberge P, Daris M, Mailloux J, Rheume C, Dupont P. Ovarian hormone status and abdominal visceral adipose tissue metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3425-3430
  25. Lee C, Carr M, Murdoch S, Mitchell E, Woods N, Wener M, Chandler W, Boyko E, Brunzell J. Adipokines, inflammation and visceral adiposity across the menopausal transition: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1104-1110
  26. Silva DC, Costa LO, Vasconcelos AA, Cerqueira JC, Fantato D, Torres DC, Santos AC, Costa HF. Waist circumference and menopausal status are independent predictors of endothelial low-grade inflammation. *Endocr Res* 2014;39:22-25
  27. Alvehus M, Simonyte K, Andersson T, Soderstrom I, Buren J, Rask E, Mattsson C, Olsson T. Adipose tissue IL-8 is increased in normal weight women after menopause and reduced after gastric bypass surgery in obese women. *Clin Endocrinol* 2012;77:684-690
  28. Maggio M, Ceda GP, Lauretani F, Bandinelli S, Corsi AM, Giallauria F, Guralnik J, Zuliani G, Cattabiani C, Parrino S, Ablondi F, Dall'Aglio E, Ceresini G, Basaria S, Ferrucci L. SHBG, sex hormones, and inflammatory markers in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1053-1059
  29. Purohit A, Reed MJ. Regulation of estrogen synthesis in postmenopausal women. *Steroids* 2002;67:979-983
  30. Abu-Taha M, Rius C, Hermenegildo C, Noguera I, Cerda-Nicolas J-M, Issekutz M, Jose P, Cortijo J, Morcillo E, Sanz M-J. Menopause and ovariectomy cause a low grade inflammation that may be prevented by chronic treatment with low doses of estrogen or losartan. *The Journal of Immunology* 2009;183:1393-1402
  31. Rizzo M, Corrado E, Coppola G, Muratori I, Novo G, Novo S. Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension. *Coron Artery Dis* 2009;20:15-20
  32. Johnson BD, Kip KE, Marroquin OC, Ridker PM, Kelsey SF, Shaw LJ, Pepine CJ, Sharaf B, Bairey Merz CN, Sopko G, Olson MB, Reis SE; National Heart, Lung, and Blood Institute. Serum amyloid A as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004;109:726-732
  33. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-843
  34. Reaven GM: Blanting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607
  35. Schmiegelow M, Hedlin H, Stefanick M, Mackey R, Allison M, Martin L, Robinson J, Hlatky M. Insulin resistance and cardiovascular disease in postmenopausal women. A cohort study from the Women's Health Initiative. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:309-316
  36. Piche/ M, Weisnagel J, Corneau L, Nadeau A, Bergeron J, Lemieux S. Contribution of abdominal visceral obesity and insulin resistance to the cardiovascular risk profile of postmenopausal women. *Diabetes* 2005;54:770-777
  37. Ahmed-Sorour H, Bailey CJ. Role of ovarian hormones in the long-term control of glucose homeostasis, glycogen formation and gluconeogenesis. *Ann Nutr Metab.* 1981; 25:208-12
  38. Godsland IF. Oestrogens and insulin secretion. *Diabetologia* 2005;48:2213-2220
  39. Bailey CJ, Ahmed-Sorour H. Role of ovarian hormones in the long-term control of glucose homeostasis. Effects of insulin secretion. *Diabetologia* 1980; 19:475-81
  40. Rutter M, Parise E, Benjamin E, Levy D, Larson M, Meigs J, Nesto R, Wilson P, Vasan R. Impact of Glucose Intolerance and Insulin Resistance on Cardiac Structure and Function. Sex-Related Differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:448-454
  41. Kip K, Marroquin O, Kelley D, Johnson D, Kelsey S, Shaw L, Rogers W, Reis S. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women. A Report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *Circulation* 2004;109:706-713
  42. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C, Mannarino E. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1817-1822
  43. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med.* 2003;163:427-436.
  44. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Metabolic syndrome affects cardiovascular risk profile and response to treatment in hypertensive postmenopausal women. *Hypertension* 2008;52:865-872
  45. Bendale DS, Karpe PA, Chabra R, Shete SP, Shah H, Tikoo K. 17- $\beta$  oestradiol prevents cardiovascular dysfunction in postmenopausal metabolic syndrome by affecting SIRT1/AMPK/H3 acetylation. *Br J Pharmacol* 2013;170:779-795
  46. 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). *J Hypertens* 2013;31:1281-1357
  47. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318-27

48. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, Boutouyrie P, Cameron J, Chen CH, Cruickshank JK, Hwang SJ, Lakatta EG, Laurent S, Maldonado J, Mitchell GF, Najjar SS, Newman AB, Ohishi M, Pannier B, Pereira T, Vasan RS, Shokawa T, Sutton-Tyrell K, Verbeke F, Wang KL, Webb DJ, Willum Hansen T, Zoungas S, McEnery CM, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:636-46
49. Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos C. McDonald's Blood Flow in Arteries. Sixth edition. pp: 411-467
50. Vokonas PS, Kannel WB, Cupples A. Epidemiology and risk of hypertension in the elderly: the Framingham Study. *J Hypertens* 1988;6:S3-S9.
51. Schoenberger A. Epidemiology of systolic and diastolic systemic blood pressure elevation in the elderly. *Am J Cardiol* 1986;57:45C-51C.
52. Smulyan H, Asmar R, Rudnicki A, London G, Safar M. Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1374-1380
53. Zaydun G, Tomiyama H, Hashimoto H, Arai T, Koji Y, Yambe M, Motobe K, Hori S, Yamashina A. Menopause is an independent factor augmenting the age-related increase in arterial stiffness in the early postmenopausal phase. *Atherosclerosis* 2006;184:137-142
54. Shufelt C, Elboudwarej O, Johnson BD, Mehta P, Bittner V, Braunstein G, Berga S, Stanczyk F, Dwyer K, Merz CN. Carotid artery distensibility and hormone therapy and menopause: the Los Angeles Atherosclerosis Study. *Menopause* 2016;23:150-157
55. Pedrosa R, Barros I, Drager L, Bittencourt M, Medeiros AK, Carvalho L, Lustosa T, Carvalho M, Ferreira M, Lorenzi-Filho G, Costa L. OSA is common and independently associated with hypertension and increased arterial stiffness in consecutive perimenopausal women. *Chest* 2014;146:66-72
56. Pietri P, Vyssoulis G, Vlachopoulos C, Zervoudaki A, Gialernios T, Aznaouridis K, Stefanadis C. Relationship between low-grade inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2006;24:2231-2238
57. Vlachopoulos C, Pietri P, Aznaouridis K, Vyssoulis G, Vasiliadou C, Bratsas A, Tousoulis D, Xaplanteris P, Stefanadi E, Stefanadis C. Relationship of fibrinogen with arterial stiffness and wave reflections. *J Hypertens* 2007;25:2110-2116
58. Dermeci B, Demir O, Dost T, Birincioglu M. Antioxidative effect of aspirin on vascular function of aged ovariectomized rats. *Age* 2014;36:223-229
59. Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos C. McDonald's Blood Flow in Arteries. Sixth edition. pp: 461-463
60. Vlachopoulos C, Pietri P, Tousoulis D. Pharmacologic and environmental factors: coffee, smoking, and sodium. pp: 175-186. In book: *Arterial Disorders. Definition, Clinical Manifestations, Mechanisms and Therapeutic Approaches*. Editors: Berbari A, Mancia G. Springer 2015.
61. Guerin A, Blacher J, Pannier B, Marchais S, Safar M, London G. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;103:987-992
62. Sierksma A, Lebrun C, van der Schouw Y, Grobbee D, Lamberts S, Hendriks H, Bots M. Alcohol consumption in relation to aortic stiffness and aortic wave reflections: a cross-sectional study in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:342-348
63. Seals D, Tanaka H, Clevenger C, Monahan K, Reiling MJ, Hiatt W, Davy K, DeSouza C. Blood pressure reductions with exercise and sodium restriction in postmenopausal women with elevated systolic blood pressure: Role of arterial stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:506-513
64. Matsubara T, Miyaki A, Akazawa N, Choi Y, Ra S-G, Tanahashi K, Kumagai H, Oikawa S, Maeda S. Aerobic exercise training increases plasma Klotho levels and reduces arterial stiffness in postmenopausal women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;306:H348-H355
65. Tanahashi K, Akazawa N, Miyaki A, Choi Y, Ra SG, Matsubara T, Kumagai H, Oikawa S, Maeda S. Aerobic exercise training decreases plasma asymmetric dimethylarginine concentrations with increase in arterial compliance in postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2014;27:415-421
66. Shahin Y, Khan A, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: A meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2012;221:18-33
67. Hayoz D, Zappe D, Meyer M, Baek IY, Kandra A, Joly M, Mazzolai L, Haesler E, Periard D. Changes in aortic pulse wave velocity in hypertensive postmenopausal women: Comparison between a calcium channel blocker vs angiotensin receptor blocker regimen. *J Clin Hypertens* 2012;14:773-778
68. da Costa LS, de Oliviera MA, Rubim VS, Wajngarten M, Aldrighi JM, Rosano GM, Neto CD, Gebara OC. Effects of hormone replacement therapy or raloxifene on ambulatory blood pressure and arterial stiffness in treated hypertensive postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2004;94:1453-1456
69. Nair G, Waters D, Rogers W, Kowalchuk G, Stuckey T, Herrington D. Pulse pressure and coronary atherosclerosis progression in postmenopausal women. *Hypertension* 2005;45:53-57
70. Angeli F, Angeli E, Ambrosio G, Mazzotta G, Cavallini C, Reboldi G, Verdecchia P. Neutrophil count and ambulatory pulse pressure as predictors of cardiovascular adverse events in postmenopausal women with hypertension. *Am J Hypertens* 2011;24:591-598
71. Gierach GL, Johnson BD, Bairey Merz CN, Kelsey SF, Bittner V, Olson MB, Shaw LJ, Mankad S, Pepine CJ, Reis SE, Rogers WJ, Sharaf BL, Sopko G; WISE Study Group. Hypertension, menopause, and coronary artery disease risk in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(3 Suppl):S50-58
72. Khurana C, Rosenbaum CG, Howard BV, Adams-Campbell LL, Detrano RC, Klouj A, Hsia J. Coronary artery calcification in black women and white women. *Am Heart J* 2003;145:724-729

73. Allison MA, Manson JE, Aragaki A, Eaton CB, Hsai J, Phillips L, Kuller L, Trevisan M. Resting heart rate and coronary artery calcium in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 2011;20:661-669
74. Sposito AC, Mansur AP, Maranhao RC, Martinez TR, Aldrighi JM, Ramires A. Triglycerides and lipoprotein (a) are markers of coronary artery disease severity among postmenopausal women. *Maturitas* 2001;39:203-208
75. Lubiszewska B, Kruk M, Broda G, Ksiezzycka E, Piotrowski W, Kurjata P, Zielinski T, Ploski R. The impact of early menopause on risk of coronary artery disease (PREmature Coronary Artery Disease In Women--PRECADIW case-control study). *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:95-101
76. Manson J, Hsia J, Johnson K, Rossouw J, Assaf A, Lasser N, Trevisan M, Black H, Heckbert S, Detrano R, Strickland O, Wong N, Crouse J, Stein E, Cushman M, for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-534
77. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E, for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-613
78. Schierbeck L, Rejnmark L, Landbo Tofteng C, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, Køber L, Beck Jensen J-E. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: rando mised trial. *BMJ* 2012;345:e6409