

Kardiovaszkuláris kockázat a menopauzában lévő nőknél

Bálint Alexandra, Szabados Eszter

PTE KK, I. sz. Belgyógyászati Klinika,
Kardiológiai Prevenációs és Rehabilitációs Tanszék, Pécs



Szerzői video-összefoglaló

Levelezési cím:

Dr. Szabados Eszter, PTE KK, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Prevenációs és Rehabilitációs Tanszék, 7624 Pécs, Rákóczi út 2., e-mail: szabados.eszter@pte.hu

A kardiovaszkuláris (CV) betegségek továbbra is vezető halálozási tényezők a nők körében, amelyek okai multifaktoriálisak. Nőknél a hagyományos CV kockázati tényezők fokozottabb kockázatot jelentenek CV események előfordulására, és emellett vannak csak nőkre jellemző kockázati tényezők is. A menopauzában a CV kockázat tovább nő. A hormonváltozások mellett a menopauzát előnytelen metabolikus változások kísérik, mint például az aterogén lipidprofil kialakulása, súlygyarapodás, visceralis, valamint epikardiális és parakardiális zsírlerakódás. A menopauzára jellemző testösszetétel-változás, a fokozódó visceralis zsírszövet, a csökkenő izomtömeg, az inaktivitás fokozódása, valamint a kedvezőtlen aterogén lipid shift megváltoztatja az egyén metabolikus profilját, és jelentősen növeli a CV kockázatot. Ezért fokozott figyelem javasolt az életmódot illetően menopauzában. A jól ismert mediterrán típusú diéta előnyös lehet a kedvezőtlen metabolikus változások leküzdésében. Megfelelő mennyiségű testmozgással a fizikai fittség, valamint az izomtömeg és izomerő megtartása kiemelt figyelmet érdemel. Hormonterápia válogatott esetekben javasolható.

Kulcsszavak: menopauza, kardiovaszkuláris rizikó, aterogén lipid shift, életmód, hormonterápia

Cardiovascular risk in menopausal women

Cardiovascular (CV) disease remains the leading cause of death in women, with multifactorial causes. In women, traditional CV risk factors are associated with an increased risk of CV events, and there are also risk factors that are unique to women. CV risk increases further during menopause. In addition to hormonal changes, menopause is accompanied by adverse metabolic changes, such as the development of an atherogenic lipid profile, weight gain, visceral and epicardial and paracardial fat deposition. Menopausal body composition changes, increased visceral adipose tissue, decreased muscle mass, increased inactivity and adverse atherogenic lipid shifts alter the metabolic profile of the individual and significantly increase CV risk. Therefore, increased attention is recommended regarding lifestyle during menopause. The well-known Mediterranean-type diet can be beneficial in overcoming adverse metabolic changes. Maintaining physical fitness and muscle mass and strength through adequate amounts of exercise is a focus of attention. Hormone therapy may be recommended in selected cases.

Keywords: menopause, cardiovascular risk, atherogenic lipid shift, lifestyle, hormone therapy

Bevezetés

A kardiovaszkuláris (CV) betegségek továbbra is vezető halálozási tényezők a nők körében (1). Ennek okai multifaktoriálisak: biológiai, társadalmi, környezeti és gazdasági szempontokat foglalnak magukban (2). Bár a férfiak és a nők hagyományos CV kockázati tényezői azonosak, de már ezek a rizikófaktorok sem egyformán érintik őket. Továbbá csak nőkre jellemző kockázati tényezők is ismeretesek, különösen a menopauza, amelyek jelentősen hozzájárulnak a megnövekedett CV rizikóhoz (2). A menopauza tranzíciós időszakot az ösztradiol- és a follikuluszstimuláló hormon (FSH) szintjének dinamikus változása jellemzi. Már 2 évvel az utolsó menstruáció előtt az ösztradiolszint csökkenése, és 6 évvel előtte az FSH emelkedése jellemzi (3). A hormonváltozásokon túl a menopauzát előnytelen metabolikus változások kísérik, mint például aterogén lipidprofil kialakulása, súlygyarapodás, visceralis, valamint epikardiális és parakardiális zsírlakódás (4–6).

Hagyományos kardiovaszkuláris kockázati tényezők

A CV betegségek jól ismert kockázati tényezői közé tartozik a diabétesz mellitus (DM), a dohányzás, a hipertónia (HTN), az elhízás és a fizikai inaktivitás. Ezek a kockázati tényezők a férfiakat és a nőket eltérően érintik, és a nőknél a CV betegségek nagyobb kockázatával járnak. A nőket aránytalanul nagyobb mértékben érinti a DM, továbbá diabéteszes nőknél 1,81-szoros, míg diabéteszes férfiaknál 1,48-szoros a CV halálozás kockázata a nem diabéteszes egyénekhez képest. A szívelégtelenség kockázata a cukorbeteg nőknél 5-ször, férfiaknál 2-szer nagyobb a nem cukorbeteghez képest (7). Mindezek hátterében több tényező állhat. Nőknél magasabb a koszorúér-mikrovaszkuláris diszfunkció, és a hiperkoagulabilitás előfordulása, valamint az egyidejűleg fennálló metabolikus szindróma (8–10).

A magas vérnyomás a CV betegségek másik jól ismert kockázati tényezője világszerte (11). A hipertóniás nőket magasabb CV mortalitás jellemzi a férfiakhoz képest, és gyakran nem kezelik őket az irányelvekben meghatározott vérnyomáscélokhoz megfelelően (12). Posztmenopauzában az ösztrogénszint csökkenésével nő a hipertónia előfordulásának gyakorisága (8).

Az obesitas előfordulása szintén a nők körében gyakoribb. Az elhízás a nők esetében független módon összefüggésbe hozható a fokozott kardiovaszkuláris rizikóval. A Framingham Heart Study megállapította, hogy az elhízás a nőknél 64%-kal növeli a szívbetegség relatív kockázatát, míg férfiaknál 46%-kal (8, 12).

A fizikai inaktivitás szintje nők körében magasabb a férfiakéhoz képest, különösen idősebb korban, amely szintén hozzájárulhat a CV betegségek és az obesitas fokozott rizikójához (13). A rendelkezésre álló adatok

alapján erős fordított összefüggés található a fizikai aktivitás mennyisége és a szív- és érrendszeri halálozás között (14). A jelenlegi prevenciók ajánlás értelmében felnőtteknek minden korosztály számára javasolt legalább heti 150-300 perc közepes intenzitású vagy 75-150 perc magas intenzitású aerob fizikai aktivitás vagy a fentiek megfelelő kombinációja az összhalálozás, a CV mortalitás és morbiditás csökkentése érdekében. Azon felnőtteknek, akik nem tudnak 150 perc közepes intenzitású fizikai aktivitást végezni, javasolt a héten annyira aktívnak maradni, amennyire a képességeik és az egészségügyi állapotuk engedi (15, 16).

A dohányzás növeli az összhalálozást, és döntő szerepet játszik az ateroszklerotikus CV betegségek kialakulásában. A dohányzás okozta káros érrendszeri hatások hátterében endotheldiszfunkció, oxidatív stressz, thrombocytadiszfunkció, fokozott gyulladáshoz vezető folyamatok állnak. Mindezen proaterogén hatások jelentősen emelik a halálos kimenetelű események kockázatát a dohányosoknál a nem dohányzókhöz képest (17). A dohányzás jobban növeli az obstruktív koronáriabetegség kockázatát nőknél, mint férfiaknál, és az obstruktív koronáriabetegség gyakrabban vezet halálhoz nőknél, mint férfiaknál. A dohányzás okozta nagyobb CV rizikó hátterében részben genetikai fogékonyság állhat, valamint az ösztrogén plazmaszintje alacsonyabb a dohányzó, mint a nemdohányzó nőknél (18). Továbbá a korai menopauza fokozott kockázatát észlelték dohányzó nők körében, amely összefüggött a dohányzás mértékével és időtartamával is (19).

A nőkre vonatkozó specifikus CV rizikófaktorok

A nőkre jellemző biológiai tényezők további CV kockázatokot jelenthetnek. A kedvezőtlen terhességi kimenetek például tartósan befolyásolják a hosszú távú CV kockázatot és a halálozást, ami a CVD hagyományos kockázati tényezőire történő korrekció ellenére is fennáll (20, 21). A terhesség alatti preeclampsia előfordulása összességében rosszabb terhességi kimenetellel jár, és súlyossága összefüggésbe hozható a későbbi CV megbetegedésekkel. A gesztációs DM, amelyet a terhesség első trimeszterén túli, újonnan diagnosztizált diabéteszként definiálnak, 7-szeresére növeli a kettes típusú DM kockázatát a későbbi életkorban, és nagyobb mértékben növeli a CV kockázatot, mint a kettes típusú DM önmagában (22, 23).

Hasonlóan, a policisztás ovárium szindróma (PCOS), amelyet infertilitás és hyperandrogenismus jellemez, növeli a nők CV rizikóját. A PCOS a fiatal nők leggyakoribb endokrin rendellenessége, világszerte a nők 5-10%-át érinti (24). A PCOS-betegeknél inzulinszekréciós rendellenességek és inzulinrezisztencia fordul elő, ami metabolikus szindrómához és CV betegségekhez vezethet (25). A Coronary Artery Risk Develop-

ment in Young Adults (CARDIA-) tanulmány például a PCOS-betegeknél a koszorúerek meszesedésének 4-szeres növekedéséről számolt be az átlagpopulációhoz képest (26).

A fiatal nők életkora menarche idején szintén szerepet játszhat a későbbi CV események kockázatának előrejelzésében. A megnövekedett kockázat érdekes módon azoknál a betegeknél figyelhető meg, akiknél a menstruáció „korán” vagy „későn” kezdődött (27). Egy 648, koronáriabetegség gyanúja miatt koronarográfián átesett nők vizsgálatában a menarche ideje J alakú összefüggést mutatott a súlyos nemkívánatos kardiális eseményekkel (MACE) (27).

A menopauza és a kardiovaszkuláris rizikó

A Framingham study már 1976-ban arról számolt be, hogy a CV események előfordulása 2,6-szer magasabb volt posztmenopauzális nőknél a premenopauzális nőkhöz képest (28). Ugyanebben a vizsgálatban azt is megállapították, hogy a nőknél átlagosan 7-10 évvel később alakul ki CV betegség, mint a férfiaknál (29). Az azóta végzett vizsgálatok azt is kimutatták, hogy a menopauza korai megjelenése is növeli a CV kockázatot (29, 30). A menopauzában aterogén lipid shift figyelhető meg, azaz magasabb lesz az összkoleszterin-, triglicerid- és LDL-C-, és csökken a HDL-C-szint (3). A Women Across the Nation tanulmányban az LDL-C és az apolipoprotein B voltak azok a faktorok, amelyek kifejezetten a menopauzával, és nem az öregedéssel mutattak összefüggést (31). A vizsgálatok azt is kimutatták, hogy a menopauzában jelentkező súlytöbblet, a megnövekedett zsírtömeg, a csontváz tömegének csökkenése és a derékkörfogat növekedése nem magyarázható pusztán az életkor növekedésével, hanem az utolsó menstruációs időszakokkal járó petefészek-diszfunkcióval függ össze (6). Továbbá a menopauza az epikardiális és a parakardiális zsírszövet növekedésével jár együtt, ami a koronáriabetegség két új kockázati tényezője (3, 5).

Menopauzához kapcsolódó tünettann

A menopauzában a nők többféle tünetet tapasztalhatnak, pl. hőhullámokat és éjszakai izzadást (vazomotoros tünetek), hangulati változásokat (depresszió és szorongás), alvási és kognitív zavarokat, valamint a genitourinárius traktus és a szexuális funkciók változásait. Az említett tünetek és a CV betegségek kockázata között számos összefüggést találtak (32–37).

A vazomotoros tünetek a menopauzával kapcsolatos leggyakoribb panaszok, amelyek befolyásolják a nők életminőségét, és akár 10 évig is eltarthatnak. Hosszabb ideig tartanak azoknál a nőknél, akiknél a tünetek a menopauza korai szakaszában kezdődnek. A vaso-

motoros tünetek oka több tényezőre vezethető vissza, amelyben a reproduktív hormonok változásai fontos szerepet játszanak. A vazomotoros tünetek gyakoribb előfordulása és súlyossága összefüggésbe hozható egyéb tényezőkkel, mint pl. az elhízás, a dohányzás, a fokozott szorongás és depresszió, az alacsonyabb iskolai végzettség. A fizikai aktivitásra, a táplálkozásra és az alkoholfogyasztásra vonatkozó adatok az érrendszeri tünetek előfordulásával nem konzisztensek (32).

A SWAN-vizsgálat (n=1258 középkorú nő) longitudinális adatainak legutóbbi elemzése alapján a középkorú nők mintegy 15%-a számolt be alvási panaszokról. A vazomotoros tünetek, hormonális változások, társbetegségek, elhízás és pszichoszociális tényezők összefüggésbe hozhatók a fokozott alvászavarral menopauzában (33, 34).

A klinikai depresszióval kapcsolatos tanulmányok a major depressziós epizódok 2-5-ször nagyobb kockázatáról számoltak be menopauzában (33, 37). Ezenkívül a középkorú nők nagyobb valószínűséggel tapasztalnak szorongásos tüneteket az átmeneti időszak alatt, amelyek a késői perimenopauza idején tetőznek. Mind a depressziós, mind a szorongásos tünetek általában csökkennek a menopauza után (33, 37).

A menopauzát kísérő kardiometabolikus változások

A menopauzában jellemző a vérnyomás emelkedése, a súlygyarapodás, a centrális obesitas és a glükózanyagcsere romlása. A SWAN-vizsgálat (33) adta a legerősebb bizonyítékot a reproduktív öregedésre és a lipidek változásaira vonatkozóan. Kimutatta, hogy számos aterogén lipidparaméter (összkoleszterin, LDL-C és apolipoprotein B) drámaian megemelkedik egy viszonylag rövid időintervallumon belül (az utolsó menstruációs ciklus előtti évtől az azt követő egy évig), és hogy ezek az összefüggések függetlenek voltak az öregedés hatásaitól (38). Továbbá felmerült, hogy a HDL-C szintje összetett kapcsolatban áll a menopauzával, mivel minősége, funkcionális kapacitása megváltozik. A SWAN előzetes eredményei arra utalnak, hogy a HDL-részecskék egyik kulcsfontosságú antiaterogén funkciója gyengülhet a menopauza során (39).

A középkorúak súlygyarapodása, amelyet gyakran csökkent energiafelhasználás kísér, nagyrészt a kronológiai életkor változásával magyarázható (40). A SWAN-vizsgálatban nem volt különbség az önbevallás szerinti testsúlyban (vagy BMI-ben) a pre- és posztmenopauzában lévő nők között az életkorra való korrekció után (41). Mind a SWAN-, mind az Egészséges Nők elnevezésű vizsgálatokban (40) a testsúly változását prospektíven értékelték a menopauza alatt. Mindkét vizsgálatban és a 3 éves követéses időszak alatt a nők testsúlya átlagosan ~2,0-2,3 kg-ot nöött, de a mérési eredmények és a menopauza között nem volt összefüggés (38, 40).

Annak ellenére, hogy a súlyváltozás szorosabb kapcsolatban állt a kronológiai, mint a reprodukzív öregedéssel, a menopauza független összefüggést mutatott a testösszetétel kedvezőtlen változásaival és a zsigeri zsírszövet növekedésével (38). A SWAN kutatói vizsgálták a testösszetétel változását 18 éven keresztül (8 évvel a menopauzát megelőzően és 10 évvel azt követően). Két évvel az utolsó menstruáció előtt a zsírnövekedés mértéke megduplázódott, a zsírmentes testtömegé pedig csökkent. Ez a jelenség az utolsó menstruációt követő 2 évig folytatódott, ami arra utal, hogy a zsírtömeg gyorsuló növekedése és a zsírmentes tömeg csökkenése a menopauzával van kapcsolatban.

Az ektopikus zsírlerakódás, amely a felesleges zsírszövet felhalmozódása olyan szervekben, mint a szív és a máj, összefüggésben állhat a menopauzával. A parakardiális (a pericardium parietális rétegén kívüli zsír), de még inkább a perikardiális (a pericardium lemezén belüli) zsírlerakódás különösen káros lehet, tekintettel a szívizom közelségére és a gyulladásos citokinek közvetlen hatásaira (42). Egyre több bizonyíték támasztja alá a szív körüli zsírlerakódás és a koronáriabetegség összefüggéseit (43).

Az életmód-változtatás fontossága menopauzában

A vázizom energiafelhasználása háromszor magasabb, mint a zsírszöveté. A bazális metabolikus ráta magasabb nagyobb izomtömegarányánál még akkor is, ha a testsúly azonos. Az öregedés és a menopauza során a zsírszövet mennyisége növekszik az izomtömeg rovására, így a bazális metabolikus ráta csökken (44). A folyamat azáltal javítható, ha nő a fizikailag aktívan eltöltött idő, valamint ha az aerob testmozgás mellé rezisztenciatréninget is beiktatnak, amelyet a legutóbbi európai prevenciók ajánlás is tartalmaz (15).

A megfelelő étrend szintén kiemelkedő jelentőséggel bír ebben a korosztályban is. Itt is utalunk a 2021-es európai prevenciók ajánlásra, amelynek főbb szempontjait az alábbiakban foglaljuk össze.

Mediterrán típusú vagy ahhoz hasonló étrend folytatása javasolt, előnyben részesítendő a telítetlen zsírsavak fogyasztása a telítettel szemben, valamint a transzzsírsavak kerülése, javasolt a sóbevitel csökkentése a magas vérnyomás elkerülése érdekében, előnyben részesítendő a növényekben gazdag étrend folytatása a főleg állati eredetű étkezés helyett, amennyire csak lehet, csökkenteni kell az alkoholbevitelt, és minimalizálni a natív cukortartalmú ételek, italok fogyasztását (15).

A dohányzás abbahagyásának azonnali és hosszú távú előnyös hatásai vannak az egészség minden aspektusára, így a CV betegségekre is, mindkét nemből, de ez az előny nőknél kifejezettebb (45).

A menopauzális hormonterápia (MHT) hatásai a kardiometabolikus egészségre és a kardiovaszkuláris eseményekre

Az MHT nem ajánlott a szív- és érrendszeri betegségek primer és szekunder prevenciójára. Előnyösek lehetnek azonban a menopauza során észlelt vazomotoros és genitourinális tünetek csökkentésében és az osteoporosis megelőzésében. Alkalmazásuk nem javasolt ismert CV betegséggel kezelt, vagy magas CV kockázatú nők esetében, valamint ismert véralvadási zavarral vagy rosszindulatú emlődaganyattal kezelt nők esetén. Magasabb kockázatot jelentő állapotok még a diabétesz, a nem kezelt hipertónia, a dohányzás, az immobilitás, bizonyos autoimmun betegségek (SLE, RA), amikor fokozott óvatossággal, válogatott esetekben alkalmazhatóak. Az alacsony CV kockázatú nőknek, ha a menopauza 5 éven belül kezdődött (az időzítés kifejezetten fontos), MHT-kezelés alkalmazható a fellépő tünetek enyhítésére, 65 éves korig. Az alkalmazásukkal kapcsolatos biztonságos alapelvek magukban foglalják továbbá az alacsony dózist, valamint előnyben részesíthetőek a transzdermális, illetve helyileg alkalmazható készítmények (46).

Összefoglalás

A menopauzára jellemző testösszetétel-változás, a megnövekedett visceralis zsírszövet, a csökkenő izomtömeg, az inaktivitás fokozódása, valamint a kedvezőtlen aterogén lipid shift megváltoztatja az egyén metabolikus profilját, és jelentősen növeli a CV kockázatot. Ezért fokozott figyelem javasolt az életmódot illetően. A jól ismert mediterrán típusú diéta előnyös lehet a kedvezőtlen metabolikus változások leküzdésében. Megfelelő mennyiségű aerob testmozgással az izomtömeg és izomerő megtartása, a minőségi alvás biztosítása kiemelt figyelmet érdemel. MHT-kezelés válogatott esetekben, a fentiekben részletezett szempontokat figyelembe véve, szintén megfontolható.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics – 2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2021; 143: e254–e743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>
- Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, et al. Sex differences in ischemic heart disease: advances, obstacles, and next steps. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018; 11: e004437. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004437>
- El Khoudary SR, Thurston RC. Cardiovascular implications of the menopause transition: endogenous sex hormones and vasomotor symp-

- toms. *Obs Gynecol Clin North Am* 2018; 45: 641–661. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.006>
4. Crandall CJ, Barrett-Connor E. Endogenous sex steroid levels and cardiovascular disease in relation to the menopause: a systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; 42: 227–253. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.02.003>
 5. Sowers M, Tomey K, Jannausch M, et al. Physical functioning and menopause status. *Obs Gynecol* 2007; 110: 1290–1296. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000290693.78106.9a>
 6. Sowers M, Zheng H, Tomey K, et al. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 895–901. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1393>
 7. Dal Canto E, Ceriello A, Ryden L, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: an overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26(Suppl. 2): 25–32. <https://doi.org/10.1177/2047487319878371>
 8. Garcia M, Mulvagh SL, Merz CN, et al. Cardiovascular disease in women: clinical perspectives. *Circ Res* 2016; 118: 1273–1293. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307547>
 9. Pradhan AD. Sex differences in the metabolic syndrome: implications for cardiovascular health in women. *Clin Chem* 2014; 60: 44–52. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.202549>
 10. Wei J, Cheng S, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction causing cardiac ischemia in women. *JAMA* <https://doi.org/10.1001/jama.2019.15736>
 11. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental, and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2018; (392): 1923–1994. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32225-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32225-6)
 12. Wenger N. Tailoring cardiovascular risk assessment and prevention for women: One size does not fit all. *Glob Cardiol Sci Pract* 2017; 2017(1): e201701. <https://doi.org/10.21542/gcsp.2017.1>
 13. Schiller JS, Lucas JW, Peregoy JA. Summary health statistics for U.S. adults: national health interview survey, 2011. *Vital Heal Stat* 2012; 256: 1–218.
 14. Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, et al. Quantifying the association between physical activity and cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Am Hear Assoc*. Published online 2016; 5: e002495. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002495>
 15. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. AHA/ACC 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Hear J* 2021; 42(34): 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
 16. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139(10): e56–e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>
 17. Vasiljevic Z, Scarpone M, Bergami M, Yoon J, Van der Schaar M, Krljanac G, et al. Smoking and sex differences in first manifestation of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2021; 330: 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.909>
 18. Manfrini O, Yoon J, Van der Schaar M, et al. Sex Differences in Modifiable Risk Factors and Severity of Coronary Artery Disease. *J Am Hear Assoc* 2020; 9(19): 017235. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017235>
 19. Whitcomb BW, Purdue-Smithe AC, Szegda KL BM, et al. Cigarette smoking and Risk of Early Natural Menopause. *Am J Epidemiol* 2018; 187(4): 696–704. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx292>
 20. McKenzie-Sampson S, Paradis G, Healy-Profitos J, et al. Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease up to 25 years after pregnancy: a retrospective cohort study. *Acta Diabetol* 2018; 55: 315–322. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1099-2>
 21. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10(2): e003497. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497>
 22. Vrachnis N, Augoulea A, Iliodromiti Z, et al. Previous gestational diabetes mellitus and markers of cardiovascular risk. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 458610. <https://doi.org/10.1155/2012/458610>
 23. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 1773–1779. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60731-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60731-5)
 24. Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745–2749. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032046>
 25. Gunning MN, Fauser BCJM. Are women with polycystic ovary syndrome at increased cardiovascular disease risk later in life? *Climacteric* 2017; 20: 222–227. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1316256>
 26. Calderon-Margalit R, Siscovick D, Merkin SS, et al. Prospective association of polycystic ovary syndrome with coronary artery calcification and carotid-intima-media thickness: the coronary artery risk develop-
- ment in young adults women’s study. *Arter Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 2688–2694. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304136>
27. Lee JJ, Cook-Wiens G, Johnson BD, et al. Age at menarche and risk of cardiovascular disease outcomes: findings from the national heart lung and blood institute-sponsored women’s ischemia syndrome evaluation. *J Am Hear Assoc* 2019; 8: e012406. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012406>
 28. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, et al. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447–452. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-85-4-447>
 29. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, et al. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Menopause* 2012; 19: 1081–1087. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182517bd0>
 30. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Type of menopause, age of menopause and variations in the risk of incident cardiovascular disease: pooled analysis of individual data from 10 international studies. *Hum Reprod* 2020; 35: 1933–1943. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa124>
 31. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2366–2373. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.009>
 32. Avis NE, Crawford SL GR. Vasomotor symptoms across the menopause transition: differences among women. *Obs Gynecol Clin North Am* 2018; 45: 629–640. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.005>
 33. El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, Avis NE, Brooks MM, Thurston RC, Karvonen-Gutierrez C, Waetjen LE MK. The menopause transition and women’s health at midlife: a progress report from the Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 2019; 26: 1213–1227. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001424>
 34. Kravitz HM, Kazlauskaitė RJH. Sleep, health, and metabolism in midlife women and menopause: food for thought. *Obs Gynecol Clin North Am* 2018; 45: 679–694. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.008>
 35. Mirer AG, Young T, Palta M, Benca RM, Rasmuson APP. Sleep-disordered breathing and the menopausal transition among participants in the Sleep in Midlife Women Study. *Menopause* 2017; 24: 157–162. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000744>
 36. Kravitz HM, Janssen I, Bromberger JT, Matthews KA, Hall MH, Ruppert KJH. Sleep trajectories before and after the final menstrual period in the Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN). *Curr Sleep Med Rep* 2017; 3: 235–250. <https://doi.org/10.1007/s40675-017-0084-1>
 37. Bromberger JT, Epperson CN. Depression during and after the perimenopause: impact of hormones, genetics, and environmental determinants of disease. *Obs Gynecol Clin North Am* 2018; 45: 663–678. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.007>
 38. Thurston RC, Karvonen-Gutierrez CA, Derby CA, El Khoudary SR, Kravitz HM, Manson JE. Menopause versus chronologic aging: their roles in women’s health. *Menopause* 2018; 25: 849–854. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001143>
 39. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Chapman MJ, Fazio S, Hussain MM, Koutsh A, et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clin Chem* 2011; 57: 392–410. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.155333>
 40. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, Villaseca P. Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 2012; 15: 419–429. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.707385>
 41. Greendale GA, Sternfeld B, Huang M, Han W, Karvonen-Gutierrez C, Ruppert K, et al. Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight* 2019; 4: e124865. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124865>
 42. Iacobellis G, Gao YJ, Sharma AM. Do cardiac and perivascular adipose tissue play a role in atherosclerosis? *Curr Diab Rep* 2008; 8: 20–24. <https://doi.org/10.1007/s11892-008-0005-2>
 43. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, O’Donnell CJ FC. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 605–613. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743062>
 44. Ko SH, Jung Y. Energy Metabolism Changes and Dysregulated Lipid Metabolism in Postmenopausal Women. *Nutrients* 2021; 13: 4556. <https://doi.org/10.3390/nu13124556>
 45. Jaspers NEM, Blaha MJ, Matsushita K, Van der Schouw YT, et al. Prediction of individualized lifetime benefit from cholesterol lowering, blood pressure lowering, antithrombotic therapy, and smoking cessation in apparently healthy people. *Eur Hear J* 2020; 41(11): 1190–1199. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz239>
 46. Prabakaran S, Schwartz A, Lundberg G. Cardiovascular risk in menopausal women and our evolving understanding of menopausal hormone therapy: risks, benefits, and current guidelines for use. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2021; 12: 20420188211013917. <https://doi.org/10.1177/20420188211013917>