

Rizikové faktory aterosklerózy u žen

MUDr. Jan Piřha, CSc.

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Prvním příznakem aterosklerózy je velice často (u 50 % mužů a u 60 % žen) příhoda končící náhlou smrtí, a to bez předchozích známek onemocnění koronárních tepen. Na základě současných znalostí je možné většině aterosklerotických cévních příhod zabránit. To je důvodem k vyhledávání vysoce rizikových jedinců. Většina doporučených diagnostických a léčebných postupů však vychází z výsledků studií na mužské populaci. Přitom jsou ženy kardiovaskulárními onemocněními, a zejména mozkovými cévními příhodami v absolutních číslech postihovány více než muži. Kouření a diabetes mellitus a s nimi propojené kombinované dyslipidemie (vyšší triglyceridy a nižší ochranný HDL cholesterol) jsou zřejmě agresivnějšími rizikovými faktory u žen. Specifickým faktorem žen jsou pohlavní hormony a jejich změny; jejich použití v prevenci kardiovaskulárních příhod u žen však přineslo převážně negativní výsledky. Dalším rizikovým faktorem u žen jsou preeklampsie, hypertenze v těhotenství a těhotenský diabetes mellitus. V současnosti je u žen kladen větší důraz na ukončení kouření, dostatečnou pohybovou aktivitu a na optimalizaci celého lipidového spektra včetně triglyceridů a HDL cholesterolu.

Klíčová slova: ženy, ateroskleróza, kardiovaskulární onemocnění, rizikové faktory, pohlavní hormony.

Risk factors for atherosclerosis in women

Atherosclerosis manifests quite often (50 % of men and 60 % of women) as sudden cardiac death in persons with no previous signs of coronary disease. Based on current knowledge, much of atherosclerotic vascular events might be avoided. Therefore, high-risk individuals are to be identified and treated. Currently recommended diagnostic and therapeutic procedures are, however, mostly based on the results of studies on the male population. However, in the general population, in women the prevalence and mortality of/from cardiovascular diseases and mainly strokes is in absolute numbers greater than in men. Smoking and diabetes mellitus and associated combined dyslipidemia (high level of triglycerides and lower protective HDL cholesterol) appear to be more aggressive cardiovascular risk factor in women. Unique cardiovascular risk factors in women are sex hormones and their changes; however, the use of synthetic hormones in the prevention of cardiovascular events in women brought largely negative results. Other specific risk factors in women are: preeclampsia, hypertension in pregnancy and gestational diabetes mellitus. Currently, in women greater emphasis should be placed on smoking cessation, adequate physical activity and on optimizing the lipid spectrum, including triglycerides and HDL cholesterol.

Key words: women, atherosclerosis, cardiovascular diseases, risk factors, sex hormones.

Interní Med. 2011; 13(6): 241–243

Úvod

Ateroskleróza je hlavní příčinou kardiovaskulárních onemocnění. Objevuje se již v dětském věku a postupně progreduje do dospělosti (1). Ve věku kolem 45 let u mužů a 55 let v případě žen se může manifestovat jako klinická příhoda – především akutní i chronická forma ischemické choroby srdeční, ischemická cévní mozková příhoda a ischemická choroba dolních končetin. Dle Framinghamské studie je velice často (u 50 % mužů a u 64 % žen) prvním příznakem aterosklerózy náhlá smrt, a to bez známek klinicky zjištěného koronárního onemocnění (2).

V současnosti víme, že většině těchto příhod jsme schopni zabránit intervencí hlavních ovlivnitelných rizikových faktorů: kouření, dyslipidemií, vysokého krevního tlaku a diabetes mellitus (3). V současnosti se k předchozím rizikovým faktorům přidal především vzestup centrální obezity a s ním spojená inzulinová rezistence provázená též nižším ochranným HDL cholesterolem a vyššími triglyceridy (4). Ty jsou ovlivnitelné především zvýšenou fyzickou aktivitou.

V České republice zemře ročně na následky aterosklerotického procesu 50–60 000 osob, z toho polovinu tvoří ženy (5). Ženy tedy nejsou před kardiovaskulárními onemocněními chráněny absolutně, mají pouze určitý odklad. Pokud se však u nich manifestuje akutní forma koronárního syndromu, mají horší vyhlídky než muži (6).

V České republice mají ženy podobný profil rizikových faktorů jako muži, mezi lety 1985–2007/2008 dochází u žen k méně významnému poklesu kouření a zatímco u mužů je jasný trend vzestupu tělesné hmotnosti, tento trend u žen patrný není. U žen v tomto období došlo i k většímu poklesu prevalence hypertenze. Poměrně příznivý vývoj lipidových parametrů je stejný u mužů i u žen (7).

Kontroverze a doporučení

Ačkoliv je již jisté, že proces aterosklerózy probíhá odlišně u mužů a žen (8, 9), jsou doporučení k prevenci kardiovaskulárních onemocnění založena především na studiích v mužské populaci. Proto byla od roku 1999 opakovaně publikována mezinárodní doporučení zaměřená na

ženskou populaci, poslední „modernizace“ byla uveřejněna v únoru 2011 (10). Tato doporučení uvádí, že většina postupů v prevenci kardiovaskulárních příhod platí podobně pro muže i ženy s několika výjimkami. Jednou z nich je například rezervovanost v použití chronického podávání kyseliny acetylsalicylové/aspirinu k primární prevenci infarktu myokardu u žen. Zdůrazněno je také vyšší riziko mozkových příhod u žen a význam prevence v této oblasti.

Dále platí, že hormonální terapie u žen včetně selektivních modulátorů estrogenových receptorů, suplementace vitaminy s antioxidačním účinkem, substituce kyselinou listovou a aspirin k primární prevenci infarktu myokardu u žen mladších 65 let nepřináší ženám prospěch, a nemají se proto podávat.

Na základě stanovení klasických rizikových faktorů jsou ženy rozděleny na tři skupiny.

■ **Vysoce rizikové**, s přítomným kardiovaskulárním onemocněním na podkladě aterosklerózy, v konečné fázi selhání ledvin, s diabetes mellitus či s 10letým rizikem kardiovaskulární příhody nad 10%.

- **Rizikové** s přítomným alespoň jedním z následujících rizikových faktorů: kouření, s krevním tlakem v systole nad 120, nebo v diastole nad 80 mm Hg, léčenou hypertenzí, (centrální) obezitou, dyslipidemií, špatnou fyzickou kondicí, metabolickým syndromem, přítomností preklinické aterosklerózy, systémovým autoimunním onemocněním, anamnézou preeklampsie, gestačního diabetes mellitus, těhotenské hypertenze.
- **V ideálním kardiovaskulárním stavu**, kdy žena musí splnit všechny následující podmínky: neléčený celkový cholesterol pod 5,2 mmol/L, systolický krevní tlak pod 120 a diastolický krevní tlak pod 80 mm Hg, neléčenou lačnou glykemii pod 5,5 mmol/l, body mass index pod 25 kg/m², nekuřáctví, středně intenzivní fyzickou aktivitu alespoň 150 minut týdně, intenzivní alespoň 75 minut týdně, zdravou dietu typu DASH (**D**ietary **A**pproaches to **S**top **H**ypertension).

Tato doporučení však nezohledňují některé kontroverze z hlediska rozdílnosti mužů a žen v prevenci kardiovaskulárních onemocnění a příliš neupozorňují na v současnosti diskutované nedostatky v našich znalostech této problematiky.

Rizikové faktory

Kouření má zřejmě daleko větší dopad na ženskou populaci z hlediska kardiovaskulárních komplikací než na muže (11). Z hlediska vysokého krevního tlaku jsou ženy také více postižovány smrtícími mozkovými příhodami. Kromě toho i stoupající prevalence diabetes mellitus 2. typu má zřejmě horší dopady na ženy (12). Předchůdcem diabetes mellitus a často i kardiovaskulárních příhod je takzvaný metabolický syndrom (současný výskyt několika závažných rizikových faktorů – centrální obezity, vyšší hladiny triglyceridů, nižší koncentrace ochranného HDL cholesterolu, vyššího krevního tlaku a poruchy lačné glykemie). Především větší obvod pasu a vyšší hladiny triglyceridů souvisejí se závažnými kardiovaskulárními příhodami (13). Z hlediska poruch látkové výměny tuků je u žen (podobně jako u mužů) cílem léčby nejaterogennější složka krevních lipidů – LDL cholesterol. U žen může hrát důležitou roli i vyšší hladina triglyceridů a nízká hladina ochranného HDL cholesterolu. S tím souvisí výrazný aterogenní potenciál lipodových částic zvaných remnantní lipoproteiny, jejichž koncentraci právě vyšší hladina triglyceridů do značné míry odráží (14).

Tabulka 1. Zdravé srdce. Fyzická aktivita (%)

Otázka	Muži n = 6 505	Ženy n = 17 588
Chuť odpočívat, aktivně pěstovat sport či koníčky:		
Je u mě stále stejná	74,3	64,8
V posledních letech klesá, preferuji pasivní činnosti	25,7	35,2
Jakou roli hraje ve Vašem životním stylu pohyb?		
Sportuji velmi aktivně 2x týdně	29,8	16,2
Chodím si zacvičit maximálně 1x týdně	10,4	13,3
Sportuji občas, snažím se často chodit	26,9	31,4
Jak dlouho aktivně sportujete?		
Alespoň 2x týdně sportuji již více než 10 let	27,2	13,5
Alespoň 2x týdně sportuji již více než 5 let	4,6	4,8
Nikdy jsem aktivně nesportoval(a)	23,0	39,8

Jednou z hlavních masově ovlivnitelných příčin vzniku rizikového profilu žen je nedostačivá fyzická aktivita. Tento fakt dokládá anketa „Zdravé srdce 2006“, na níž spolupracovaly Česká kardiologická společnost a Florapoporadny a kterou autor tohoto článku analyzoval (nepublikovaná data). Této anketě se anonymně a přes elektronický dotazník zúčastnilo 24 093 respondentů, z nichž tvořilo 73 % žen. Průměrný věk mužů byl 40 let, žen 45 let. Ačkoli se zjevně jednalo o skupinu motivovaných osob, zajímajících se o zdravý životní styl, z hlediska pohybové aktivity byly výsledky velice špatné, a to především u žen (tabulka 1). Dle těchto dat u více než třetiny žen klesá chuť k aktivnímu sportování, pouze 16 % sportuje více aktivně a ještě méně (13 %) aktivně provozuje sport delší dobu.

Specifické kardiovaskulární rizikové faktory pro ženskou populaci

Řada současných přehledů se zaměřuje právě na specifické rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění u žen, které souvisí především s ženskými, ale i mužskými pohlavními hormony a jejich poruchami (8, 9).

Hormonální antikoncepce

V rozsáhlé metaanalýze nebyl prokázán významný vztah užívání hormonální antikoncepce a následných kardiovaskulárních příhod (16, 18). V některých studiích sice antikoncepce mírně zvyšovala riziko, to však bylo z hlediska absolutních čísel téměř zanedbatelné s výjimkou žen starších 35 let a kuřáček. Většinou se totiž jedná o mladé ženy s mizivým výskytem aterosklerotických kardiovaskulárních příhod (totéž neplatí o tromboembolických příhodách). Efekt současných antikoncepčních přípravků je tedy z hlediska kardiovaskulárních příhod považován za neutrální.

Syndrom polycystických ovarií

Výsledky z dostupných studií jsou rozporuplné. Většina studií je zaměřena na preklinické známky aterosklerózy či pouhý výskyt rizikových faktorů a zahrnuje poměrně malý počet účastnic, které jsou sledovány po relativně krátkou dobu. Také standardní definice syndromu polycystických ovarií není triviální. Z provedených studií vyplynulo, že ženy s polycystickými ovárií mají standardně horší rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění a častější známky preklinické aterosklerózy než kontrolní skupina. Vyšší výskyt kardiovaskulárních příhod však u této skupiny nebyl u velké části studií zaznamenán; příčinou však mohla být krátká doba sledování a malý počet účastnic.

Komplikace v těhotenství

Jednou z nejobávanějších komplikací těhotenství, ohrožující matku i plod, je preeklampsie. Ačkoliv nejsou mechanismy spojení (pre) eklampsie a kardiovaskulárních onemocnění známy, bylo opakovaně prokázáno, že (pre) eklampsie je spojena s endoteliální dysfunkcí, tedy poruchou reaktivity tepen, která předchází strukturálním aterosklerotickým změnám. Na velkém souboru žen bylo prokázáno, že (pre) eklampsie je spojena s následným vznikem hypertenze a kardiovaskulárních příhod. Podobné asociace byly zaznamenány i v případě diabetes mellitus a u těhotenské hypertenze.

Menopauza a substituční hormonální terapie

Vzhledem k tomu, že polovina žen v rozvinutých zemích se nachází v období po menopauze, je souvislosti změn v reprodukčním věku žen a kardiovaskulárních onemocnění věnována značná pozornost. Při poklesu estrogenů v období menopauzy stoupá LDL cholesterol, stagnuje, či dokonce klesá ochranný HDL cholesterol

Tabulka 2. Doporučené hodnoty rizikových faktorů u žen (zvýrazněny rizikové faktory, které by mohly mít větší dopad na ženskou populaci)

Rizikové faktory	Doporučená hodnota (v případě vysoce rizikových žen)
Kouření	nekouřit
Pohybová aktivita	pravidelně 5–7× týdně 30 minut – minimálně chůze rychlostí nad 6 km/hod.
Body mass index (kg/m ²)	méně než 25
Obvod pasu (cm)	méně než 80
LDL cholesterol (mmol/L)	méně než 3,4 (2,5, 1,5)
HDL cholesterol (mmol/L)	více než 1,2
Triglyceridy (mmol/L)	méně než 2,0 (1,7)
Systolický krevní tlak (mm Hg)	méně než 140 (130)
Diastolický krevní tlak (mm Hg)	méně než 90 (80)

a stoupají triglyceridy. Dochází také k nárůstu centrální obezity a s ní spojené inzulínové rezistence, dále provázené vzestupem krevního tlaku. Žádná z rozsáhlejších studií však neprokázala příznivý účinek hormonální substituční terapie na kardiovaskulární příhody (15, 16). K redukci klinických kardiovaskulárních příhod nedošlo u žen s již přítomnou ischemickou chorobou srdeční, ani u žen bez manifestního kardiovaskulárního onemocnění.

V současnosti probíhají dvě klinické studie zaměřené na podávání hormonální substituční terapie ženám bezprostředně po menopauze, kdy by mohl být účinek hormonální substituční terapie příznivější (17, 18).

Závěr

Na základě současných znalostí je na populační úrovni nutné intervenovat u žen především kuřácké návyky a sníženou fyzickou aktivitu spolu s ostatními rizikovými faktory (tabulka 2). V případě lipidového spektra je vhodné se více individuálně zaměřit na reziduální riziko – vyšší triglyceridy a nižší HDL cholesterol (tyto lze příznivě ovlivnit právě ukončením kouření a vyšší pohybovou aktivitou). V případě kombinované dyslipidemie u vysoce rizikových žen častěji myslíme na kombinaci statin-niacin či statin-fibrát. K upřesnění rizika u žen je vhodné podrobněji doplnit anamnézu týkající se komplikací v těhotenství: preeklampsie, těhotenské hypertenze a gestačního diabetes mellitus.

Výrazná pozornost je v současnosti zaměřena obecně i na „načasování“ terapie. Na jedné straně včas zahájená léčba může být řádově

účinnější než léčba již pokročilého aterosklerotického procesu, na druhé straně málo účinná léčba dané osoby zbytečně traumatizuje/stigmatizuje. U žen se jako jedno z citlivých období jeví přechod do menopauzy, který je poměrně dobře zachytitelný – nepravidelností menstruačního cyklu a subjektivními obtížemi až psychosomatického rázu. Právě v tomto období ženy vyhledávají lékaře pro různé obtíže spojené s přechodem do menopauzy a jsou i více spolupracující při režimové intervenci rizikových faktorů. Spolupráce s gynekology by proto mohla v této oblasti výrazně přispět k prevenci kardiovaskulárních onemocnění u žen.

Poděkování: Tato práce byla částečně podpořena projektem IMO510 Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy a výzkumným záměrem Institutu klinické a experimentální medicíny MZO 00023001.

Literatura

1. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989; 9(Suppl 1): I19–I32.
2. Kannel WB, Schatzkin A. Sudden death: lessons from subsets in population studies. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 5(Suppl 6): 141B–149B.
3. Vaverková H, Soška V, Rosolová H, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Vnitř Lék* 2007; 53(2): 181–197.
4. Sharma RK, Singh VN, Reddy HK. Thinking beyond low-density lipoprotein cholesterol: strategies to further reduce cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5: 793–799.
5. http://www.uzis.cz/article.php?type=1&mnu_id=5100&mnu_action=select

6. Milcent C, Dormont B, Durand-Zaleski I, Steg PG. Gender differences in hospital mortality and use of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: microsimulation analysis of the 1999 nationwide French hospitals database. *Circulation* 2007; 115(7): 833–839.

7. Cifková R, Skodová Z, Bruthans J, et al. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. *Czech MONICA and Czech post-MONICA. Atherosclerosis* 2010; 211(2): 676–681.

8. Bairey Merz CN, Mark S, Boyan BD, et al. Proceedings from the scientific symposium: Sex differences in cardiovascular disease and implications for therapies. *J Womens Health (Larchmt)* 2010; 19(6): 1059–1072.

9. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 20; 54(17): 1561–1575.

10. Executive Writing Committee, Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women-2011 Update: A Guideline From the American Heart Association. *Circulation* 2011; 16. [Epub ahead of print].

11. Grundtvig M, Hagen TP, German M, Reikvam A. Sex-based differences in premature first myocardial infarction caused by smoking: twice as many years lost by women as by men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009; 16(2): 174–179.

12. Barrett-Connor E, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? *JAMA* 1991; 265: 627–631.

13. Tankó LB, Bagger YZ, Qin G, et al. Enlarged waist combined with elevated triglycerides is a strong predictor of accelerated atherogenesis and related cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* 2005; 111(15): 1883–1890.

14. McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, et al. Remnant-like particle (RPL) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001; 154(1): 229–236.

15. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288(1): 49–57. Erratum in: *JAMA* 2002; 288(9): 1064.

16. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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): 321–333.

17. Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00114517>.

18. Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00154180>.

Článek přijat redakcí: 14. 3. 2011

Článek přijat k publikaci: 24. 3. 2011

MUDr. Jan Piřha, CSc.

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy
Institut klinické a experimentální
medicíny
Václavská 1958/9, 140 21, Praha 4
japi@ikem.cz

