

ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΗΜΕΡΑ ΓΥΝΑΙΚΑΣ

Η Γυναίκα αντιμετωπίζει προκλήσεις στην Υγεία της σε όλες τις ηλικιακές της φάσεις. Ξεκινώντας από την εφηβεία, όπου είναι μία από τις πιο σημαντικές περιόδους στη ζωή της, η μεταβατική περίοδος που το κοριτσάκι γίνεται γυναίκα και βλέπει μέρα με την μέρα το σώμα της να αλλάζει. Αυτή ωστόσο η φάση περιλαμβάνει έντονες και ραγδαίες αλλαγές, τόσο σωματικές όσο και συναισθηματικές και ψυχολογικές και η έφηβη χρειάζεται πολύ μεγάλη προσοχή και φροντίδα που καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τη μετέπειτα συνολική υγεία κάθε γυναίκας.

Προχωρώντας στην ενήλικη ζωή όπου η γυναίκα είναι ευάλωτη σε ανθυγιεινές συνήθειες τρόπου ζωής και έχει να αντιμετωπίσει κινδύνους από πιθανή προχωρημένη μητρική ηλικία, την παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, την γενετική προδιάθεση για καρδιαγγειακή νόσο, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, και την ανάγκη πρόληψης καρδιαγγειακής νόσου και καρκίνου. Η πρόωρη εμμηνόπαυση ή η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια φέρνει την Γυναίκα αντιμέτωπη με τις συνέπειες της εμμηνόπαυσης και καλείται να προστατεύσει την διατήρηση της οστικής και μυϊκής της μάζας, την καρδιαγγειακή της Υγεία και άλλες νοσογόνους καταστάσεις.

Ταυτόχρονα οι καρδιαγγειακές νόσοι - και όχι μόνο- στις γυναίκες υποδιαγιγνώσκονται και υποθεραπεύονται τόσο στην Ελλάδα όσο και παγκοσμίως. Τόσο οι ίδιες οι γυναίκες όσο και οι ιατροί εξακολουθούν να υποεκτιμούν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στις γυναίκες.

Η Παγκόσμια Ημέρα της Γυναίκας 2022 αποτελεί για την Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία μια μεγάλη ευκαιρία για ανάδειξη της σημασίας της πρόληψης, της φροντίδας και της βελτίωσης της υγείας των γυναικών. Με αφορμή την ημέρα αυτή ακολουθεί σταχυολόγηση άρθρων που αφορούν την Καρδιαγγειακή Υγεία της Γυναίκας.

Πρωτογενής Καρδιαγγειακή Πρόληψη στις Γυναίκες

Μαρκέτου Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου στις γυναίκες παγκοσμίως αλλά και στη χώρα μας (Εικόνα 1). Αν και υπάρχουν κοινά στοιχεία, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της αθηρωματικής νόσου δεν είναι ταυτόσημοι ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες. Πέρα από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα, υπάρχουν και άλλες κλινικές καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο και θέλουν ιδιαίτερη προσοχή. Τέτοιοι είναι η εμμηνόπαυση, η αρτηριακή υπέρταση της κύησης, η κατάθλιψη και οι ημικρανίες που είναι ιδιαίτερα συχνές στις γυναίκες. Επιπλέον η υπέρταση και ο διαβήτης της κύησης, οι αποβολές, η πρόωγη εμμηνόπαυση και οι πολυκυστικές ωοθήκες είναι καταστάσεις που πολλαπλασιάζουν τον κίνδυνο για εμφάνιση καρδιομεταβολικών αλλά και μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβάντων στις γυναίκες (Εικόνα 2).

Αν και τα οιστρογόνα αποτελούν έναν μανδύα προστασίας για τις καρδιαγγειακές επιπλοκές, φαίνεται ότι μετά την εμμηνόπαυση αυτή η προστασία χάνεται και μάλιστα τότε η καρδιαγγειακή έκβαση μπορεί να είναι πολύ χειρότερη από τους άνδρες. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες τότε έχουν πιο διάχυτη στεφανιαία νόσο στις αρτηρίες τους καθώς και υψηλότερη θνησιμότητα τον πρώτο χρόνο μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε σχέση με τους άνδρες. Το πιο σημαντικό όμως είναι ότι οι ίδιες οι γυναίκες αλλά και οι θεράποντες ιατροί τους δεν στέκονται με προσοχή στη διάγνωση έτσι συχνά επικίνδυνες κλινικές καταστάσεις ξεφεύγουν. Από την άλλη οι μελέτες δείχνουν ότι στις γυναίκες δεν γίνεται πάντα εξίσου επιθετική αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών επιπλοκών κατά συνέπεια η έκβαση τους είναι χειρότερη. Για αυτό το λόγο η πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων στις γυναίκες και η ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου αποτελεί το βασικό πυλώνα προσέγγισης του προβλήματος.

Η υπέρταση είναι από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου της οποίας η επίπτωση αυξάνεται μετά την εμμηνόπαυση. Παθοφυσιολογικά λόγω της αυξημένης δραστηριότητας του συστήματος ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόνης και της ευαισθησίας στο αλάτι που παρουσιάζουν οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ο περιορισμός της λήψης άλατος έχει

πολύ θετική επίδραση στα επίπεδα της αρτηριακής τους πίεσης. Η φυσική άσκηση (σε συνδυασμό με μείωση του αλκοόλ) επίσης πρέπει να θεωρείται επιβεβλημένη και σε συνδυασμό με τα ανωτέρω συμβάλει σημαντικά -όπως και στους άνδρες άλλωστε στην καρδιαγγειακή τους υγεία.

Από την άλλη πλευρά στις νεότερες γυναίκες η υπέρταση της κύησης, η προεκλαμψία και ο διαβήτης της κύησης είναι νοσήματα που αυξάνουν όχι μόνο τη νοσηρότητα και θνησιμότητα της εγκύου και του εμβρύου αλλά και τον κίνδυνο μελλοντικής εμφάνισης υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακών επιπλοκών. Οι γυναίκες υψηλού κινδύνου συνιστάται να λαμβάνουν χαμηλές δόσεις ασπιρίνης για να μειωθεί ο κίνδυνος της προεκλαμψίας. Επιπλέον σε αυτές τις γυναίκες συνιστάται η στενή παρακολούθηση τους και η ρύθμιση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου διότι αποτελούν πληθυσμό ιδιαίτερα ευάλωτο σε καρδιαγγειακά νοσήματα.

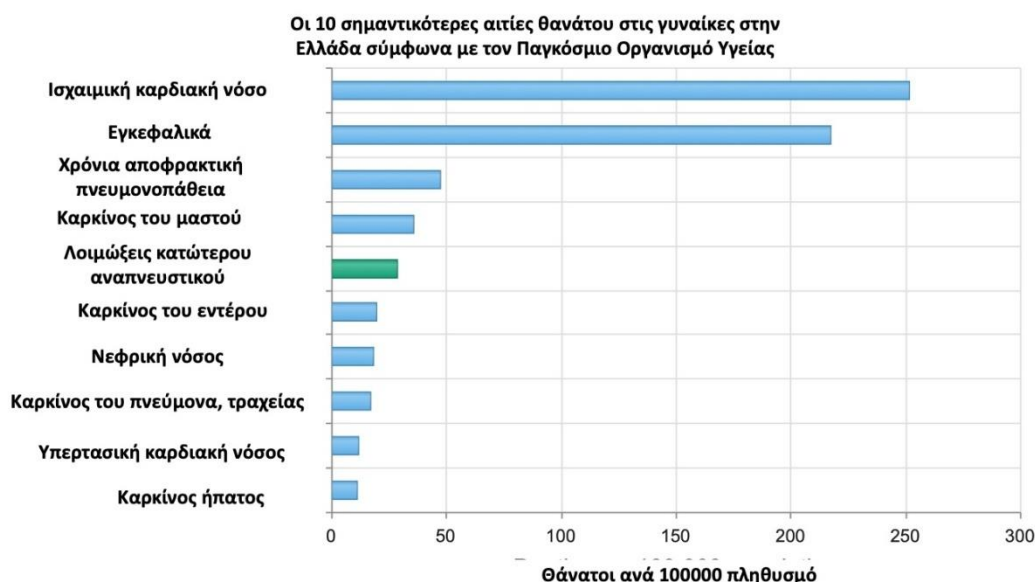
Η παχυσαρκία είναι ένας άλλος παράγοντας που παρατηρείται πιο συχνά στις γυναίκες και αυτό προδιαθέτει και για υπέρταση αλλά και για αθηρωμάτωση. Ο κίνδυνος εγκεφαλικού μετά από κολπική μαρμαρυγή είναι επίσης πιο αυξημένος στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες και από τις οδηγίες δίνεται μεγάλη έμφαση στην άμεση έναρξη αντιπηκτικών από του στόματος. Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι μια κατάσταση που συνυπάρχει πολύ συχνά με όλους τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου -κυρίως με υπερλιπιδαιμία και παχυσαρκία- και οι γυναίκες αυτές πρέπει να ελέγχονται συστηματικά για αυτούς και να αντιμετωπίζονται ανάλογα.

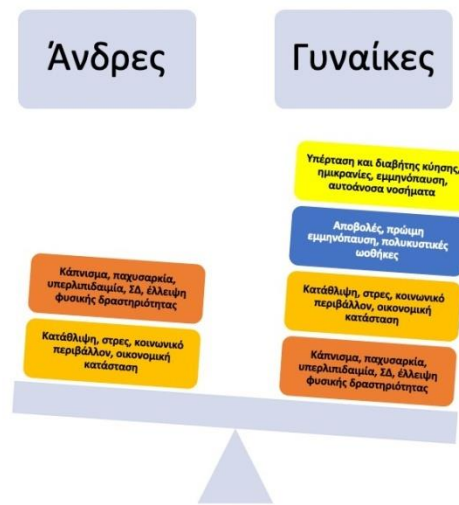
Τέλος, αυτοάνοσα φλεγμονώδη νοσήματα όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και η ρευματοειδής αρθρίτιδα που επικρατούν κυρίως στις γυναίκες συμβάλουν σε παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς ταχέως εξελισσόμενης αθηρωμάτωσης και μικροαγγειακής δυσλειτουργίας των στεφανιαίων αγγείων.

Όσον αφορά τη φαρμακευτική προσέγγιση στην πρωτογενή πρόληψη των γυναικών δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη διαχείριση των γνωστών και παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου σε σχέση με τους άνδρες. Ωστόσο φαίνεται ότι οι γυναίκες παρουσιάζουν πιο συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη διαχείριση τους αλλά κυρίως στο βαθμό συμμόρφωσης των ασθενών. Επιπλέον ενώ τα φάρμακα που αποκλείουν τον άξονα ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόνης και οι στατίνες είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της φαρμακευτικής θεραπείας χρήζουν ιδιαίτερη προσοχή και πρέπει να διακόπτονται σε περίπτωση εγκυμοσύνης διότι μπορεί να είναι

τερατογόνα. Αντίθετα φαίνεται ότι οι γυναίκες έχουν ένα μικρό όφελος από τη λήψη θειαζιδικών διουρητικών κυρίως σε σχέση με την εμφάνιση οστεοπόρωσης. Όσον αφορά τη χρήση ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη δεν υπάρχει ισχυρή ούτε τεκμηριωμένη ένδειξη. Ίσως θα είχε θέση σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου και υψηλού καρδιαγγειακού όπως σε καπνίστριες, γυναίκες στις οποίες οι άλλοι παράγοντες κινδύνου δεν ρυθμίζονται πολύ καλά, έχουν ισχυρό οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών συμβάντων ή τεκμηριωμένα αθηρωμάτωση με υποκλινική νόσο σε αξονική στεφανιογραφία με αυξημένο δείκτη ασβεστίου (>100) και υπερηχητική αγγειογραφία καρωτίδων.

Τέλος η χρήση ορμονικής αποκατάστασης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν φαίνεται να παρέχει καμία καρδιαγγειακή προστασία και δεν ενδείκνυται για αυτόν το σκοπό. Αντίθετα, φαρμακευτική ή μη φαρμακευτική υποστήριξη νοσημάτων όπως η κατάθλιψη και άλλες ψυχικές διαταραχές ενθαρρύνεται ιδιαίτερα αφενός διότι είναι πιο συχνές στις γυναίκες αφετέρου διότι αυξάνουν πολύ την πιθανότητα νόσησης από καρδιαγγειακές παθήσεις. Συμπερασματικά, παρόλο που η διαχείριση της πρωτογενούς πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων στις γυναίκες έχει κάποιες ιδιαιτερότητες, η βασική προσέγγιση είναι παρόμοια με των ανδρών η οποία δεν είναι άλλη παρά η όσο γίνεται πιο καλή εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών.





Η σύνθετη διασύνδεση στεφανιαίας νόσου και του συνδρόμου Takotsubo

Πέγκυ Κωστάκου, MD, PhD,

Επιμελήτρια Β΄ Καρδιολογίας, Θεραπευτική Κλινική Παν/μίου Αθηνών

Μονάδα Καρδιακής Ανεπάρκειας & Καρδιο-ογκολογίας

Η καρδιαγγειακή νόσος παραμένει η κύρια αιτία θανάτου και για τα δύο φύλα στο δυτικό κόσμο. Συγκεκριμένα, στις γυναίκες η θνησιμότητα της καρδιαγγειακής νόσου είναι τρεις φορές μεγαλύτερη από αυτή του καρκίνου του μαστού, όμως η σημασία αυτής της παρατήρησης δεν έχει συμπεριληφθεί σε μία αναπτυγμένη στρατηγική πρόληψης και θεραπείας στο γενικό πληθυσμό. Είναι τεκμηριωμένο ότι η κλινική έκφραση της καρδιαγγειακής νόσου στις γυναίκες τυπικά ξεκινάει αργότερα ηλικιακά λόγω της προστατευτικής επίδρασης των οιστρογόνων, όμως παρουσιάζουν μεγαλύτερη επίπτωση μη-αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου και μικροαγγειακής δυσλειτουργίας σε ολόκληρη τη διάρκεια της ζωής τους [1]. Η μη-αποφρακτική στεφανιαία νόσο είναι αντικείμενο έρευνας τις τελευταίες δεκαετίες και περιλαμβάνει διαγνώσεις όπως το σύνδρομο X, το σύνδρομο βραδείας ροής, μικροαγγειακή δυσλειτουργία, καρδιομυοπάθεια Takotsubo, αγγειακός σπασμός και έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας [2]. Το

σύνδρομο Takotsubo (ΣΤΤ) αποτελεί μία κλινική οντότητα που χαρακτηρίζεται από ένα σύνολο εκδηλώσεων μιμούμενες το έμφραγμα του μυοκαρδίου και ευθύνεται περίπου για το 2% των περιπτώσεων ασθενών που παρουσιάζουν συμπτώματα εμφράγματος μυοκαρδίου [3]. Το ΣΤΤ συχνά συνδέεται με συναισθηματικό ή σωματικό στρες και χαρακτηρίζεται από παροδικό 'σοκ' του μυοκαρδίου (stunning myocardium) το οποίο ολοκληρωτικά επανέρχεται αυθόρμητα μέσα στις επόμενες ημέρες ή εβδομάδες και εξ'ορισμού δεν μπορεί να σχετιστεί με αποφρακτική στεφανιαία νόσο (ΣΝ). Όμως, στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί διάφορες κλινικές περιπτώσεις και περιληπτικές καταγραφές (registries) ΣΤΤ που συνδέονται με ΣΝ, και σε αρκετούς ασθενείς με ΣΤΤ διαπιστώθηκε αποφρακτική ή μη αποφρακτική ΣΝ που όμως δεν μπορούσε να δικαιολογήσει το βαθμό της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας [4].

Πρόσφατα σε ένα τεύχος του European Heart Journal, ο Napp και συνεργάτες ανέλυσαν τα δεδομένα από 1016 ασθενείς με ΣΤΤ προκειμένου να ελέγξουν τη συνύπαρξη και την προγνωστική αξία της ΣΝ [5]. Οι συγγραφείς βρήκαν εντυπωσιακά υψηλή επίπτωση συνύπαρξης ΣΝ στους ασθενείς με ΣΤΤ. Συγκεκριμένα, σε 64,2% διαπιστώθηκε ΣΝ μετά από στεφανιογραφία, με 41,2% των περιπτώσεων να πρόκειται για μη-αποφρακτική ΣΝ και σε 23% αποφρακτική ΣΝ, ενώ 3 ασθενείς παρουσίασαν οξεία απόφραξη στεφανιαίου αγγείου ταυτόχρονα με το ΣΤΤ. Σε αυτή τη μελέτη, μία μειοψηφία (περίπου το ένα τρίτο) των ασθενών με ΣΤΤ παρουσίασαν πραγματικά φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία, οδηγώντας σε αναθεώρηση των δεδομένων όσον αφορά στη συμμετοχή της ΣΝ στην παθοφυσιολογία του ΣΤΤ. Αξιοσημείωτο επίσης είναι, ότι η παρουσία αποφρακτικής ΣΝ σχετίστηκε με ανεπιθύμητα αποτελέσματα, και η θνησιμότητα των ασθενών με ΣΤΤ και αποφρακτική ΣΝ ήταν συγκρίσιμη με αυτή ασθενών αντίστοιχης ηλικίας και φύλου που παρουσίασαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ). Υπήρξε άμεση επίδραση της ΣΝ στους ασθενείς με ΣΤΤ πέρα από το δυνητικά αναμενόμενο αντίκτυπο της ΣΝ σε μακροπρόθεσμο επίπεδο [5]. Ενώ με μία πρώτη ματιά, τα αποτελέσματα αυτά επαναφέρουν τη θεωρία ενός "ισχαιμικού υπόβαθρου" στο ΣΤΤ, στην πραγματικότητα περικλείουν διαφορετικά κλινικά σενάρια, καθώς η σχέση μεταξύ ΣΤΤ και ΣΝ είναι πολύπλοκη και η αλληλεπίδραση μεταξύ τους μπορεί να λειτουργεί ακολουθώντας δύο διαφορετικά μονοπάτια. Α) ΣΤΤ με κατά περιπτώσεις ταυτόχρονη διάγνωση ΣΝ: σε αυτή την περίπτωση προϋπάρχουσα αθηροσκλήρωση μπορεί να είναι απλώς επιπρόσθετος επιβαρυντικός παράγοντας για τη βαρύτητα του ΣΤΤ. Β) ΣΤΤ που αναπτύσσεται στα πλαίσια ΟΣΣ που οφείλεται σε απόφραξη στεφανιαίου αγγείου σε διαφορετικό υπόβαθρο, εδώ οι δύο αυτές διαδικασίες μπορεί να συνυπάρχουν εξίσου ή πιο συχνά, η μία να είναι αποτέλεσμα της άλλης. Στο πρώτο και πιο

συχνό σενάριο, μία σταθερή βλάβη σε ένα στεφανιαίο αγγείο καθορίζει συγκεκριμένη στεφανιαία δυσλειτουργία, όπου η μείωση της καρδιακής απόδοσης που ακολουθεί τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας που εμφανίζεται στα πλαίσια του ΣΝΝ λόγω άμεσης ή έμμεσης επίδρασης των κατεχολαμινών στα μυοκαρδιακά κύτταρα και την επαναϊμάτωση των στεφανιαίων αγγείων, επιδεινώνει τη μειωμένη άρδευση των στεφανιαίων αγγείων, οδηγώντας τελικά σε επιπρόσθετη μυοκαρδιακή ισχαιμία. Στο δεύτερο και πιο σπάνιο σενάριο, το ΣΤΤ πραγματοποιείται στα πλαίσια ΟΣΣ (ή το αντίστροφο) και ο πιο συχνός υποκείμενος μηχανισμός φαίνεται να είναι σωματικό ή συναισθηματικό στρες ή αδρενεργική πυροδότηση που προκαλεί το σπασμό στεφανιαίας αρτηρίας, αυξημένες απαιτήσεις σε οξυγόνο, ενισχυμένη λειτουργικότητα αιμοπεταλίων, ακόμη και ρήξη αθηρωματικής πλάκας. Όμως, η αλληλεπίδραση μεταξύ ΣΤΤ και ΣΝ φαίνεται να επιτελείται σε πιο βαθύ επίπεδο, αυτό της μικροαγγειακής κυκλοφορίας. Σε 37 ασθενείς με ΣΤΤ [6], η παρακολούθησή τους για 1 χρόνο ανέδειξε στην πλειοψηφία αυτών, την παραμονή συμπτωμάτων ανάλογων με αυτών της καρδιακής ανεπάρκειας και περιορισμένη λειτουργική ικανότητα σε δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής κόπωσης σε σχέση με τους μάρτυρες ($VO_2\max$ 24 mL/kg/min έναντι 31 mL/kg/min, $p < 0,001$). Επιπλέον, υπερηχοκαρδιογραφικά παρά τη φυσιολογική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, οι δείκτες καρδιακής παραμόρφωσης ήταν επηρεασμένοι (global longitudinal strain -17% στους ασθενείς με ΣΤΤ έναντι -20% στους μάρτυρες), υπογραμμίζοντας ουσιαστικά τη δυσλειτουργία της μικροαγγειακής κυκλοφορίας μετά από ΣΤΤ. Η δυσλειτουργία στην μικροαγγειακή κυκλοφορία (παθολογική λειτουργικότητα του ενδοθηλίου) θεωρείται αυτή τη στιγμή το έναυσμα για την οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία στους ασθενείς που παρουσιάζουν ΣΤΤ, οδηγώντας κάποιους συγγραφείς [7] να μην θεωρούν πλέον το ΣΝΝ ως ξεχωριστή μυοκαρδιοπάθεια αλλά το ταξινομούν στο γενικότερο φάσμα της ισχαιμικής καρδιακής νόσου.

Από την άλλη πλευρά, ασθενείς με ΣΤΤ και αποφρακτική ΣΝ φαίνεται να μην λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή αναστολείς του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης, όπως και στατίνες κατά την έξοδο τους από το νοσοκομείο. Αυτό οφείλεται στην αντίληψη που έχουμε για το ΣΤΤ ότι πρόκειται μάλλον για μία “ανοσολογική” οντότητα που δεν σχετίζεται με ΣΝ και παρουσιάζει καλή έκβαση. Σε αυτό το πλαίσιο και γνωρίζοντας ότι η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με ΣΤΤ είναι γυναίκες οι οποίες γενικότερα παρά το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο που παρουσιάζουν, λαμβάνουν κατά κανόνα υποβέλτιστη φαρμακευτική αγωγή [8], κατανοούμε πως επηρεάζεται αρνητικά η συνολική πρόγνωση του ΣΤΤ και ειδικότερα του γυναικείου φύλου.

Κλείνοντας, τα πράγματα φαίνεται πως αλλάζουν και ίσως θα πρέπει να αναθεωρήσουμε τα διαγνωστικά κριτήρια του ΣΤΤ καθώς το ΣΤΤ και η ΣΝ δεν θα πρέπει πια να θεωρούνται ως αποκλειστικά ξεχωριστές οντότητες τουναντίον παρουσιάζουν ισχυρή αλληλεπίδραση που πιθανότατα σχετίζεται με υψηλότερου κινδύνου φαινοτύπους. Η αναγνώριση αυτής της συσχέτισης φαίνεται να είναι χρήσιμη για τη βραχυπρόθεσμη προγνωστική διαστρωμάτωση κινδύνου αλλά και την αναγνώριση εκείνων των ασθενών που χρειάζονται πιο στενή παρακολούθηση και θεραπεία μακροπρόθεσμα.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1561–1575.
2. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012; 33: 734–744.
3. Parodi G, Del Pace S, Carrabba N, Salvadori C, Memisha G, Simonetti I, Antonucci D, Gensini GF. Incidence, clinical findings and outcome of women with left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol* 2007;99:182–185.
4. Parodi G, Citro R, Bellandi B, Del Pace S, Rigo F, Marrani M, Provenza G, Leoncini M, Salerno Uriarte JA, Bovenzi F, Bossone E; Tako-tsubo Italian Network (TIN). Tako-tsubo cardiomyopathy and coronary artery disease: a possible association. *Coron Artery Dis* 2013;24:527–533.
5. Napp LC, Cammann VL, Jaguszewski M, Szawan KA, Wischnewsky M, Gili S, Knorr M, Heiner S, Citro R, Bossone E, D’Ascenzo F, Neuhaus M, Jennifer F, Sorici-Barb I, Noutsias M, Burgdorf C, Koenig W, Kherad B, Sarcon A, Rajan L, Michels G, Pfister R,, Cuneo A, Jacobshagen C, Karakas M, Pott A, Meyer P, Arroja JD, Banning A, Cuculi F, Kobza R, Fischer TA, Vasankari T,, Airaksinen KEJ, Hauck C, Paolini C, Bilato C, Imori Y, Kato K, Kobayashi Y, Opolski G, Dworakowski R, MacCarthy P, Kaiser C, Osswald S, Galiuto L, Dichtl W, Chan C, Bridgman P, Beug D, Delmas C, Lairez O, El-Battrawy I, Akin I, Gilyarova E, Shilova A, Gilyarov M, Horowitz JD, Kozel M, Tousek P, Widimsky P, Winchester DE, Galuszka J, Ukena C, Poglajen G, Carrilho-Ferreira P, Di Mario C, Prasad A, Rihal CS, Schulze C, Bianco M, Crea F, Borggrefe M, Maier LS, Pinto FJ, Braun-Dullaeus RC, Rottbauer W, Katus HA, Hasenfub G, Tschope C, Pieske BM, Thiele H, Schunkert H, Bohm M, Felix SB, Munzel T, Bax JJ, Bauersachs J, Braunwald

- E, Luscher T, Ruschitzka F, Ghadri JR, Templin C. Coexistence and outcome of coronary artery disease in Takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 2020;41:3255–3267.
6. Scally C, Rudd A, Mezincescu A, Wilson H, Srivanasan J, Horgan G, Broadhurst P, Newby DE, Henning A, Dawson DK. Persistent Long-term structural, functional, and metabolic changes after stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Circulation* 2018;137:1039–1048.
 7. Pelliccia F, Sinagra G, Elliott P, Parodi G, Basso C, Camici PG. Takotsubo is not a cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2018;254:250–253.
 8. Wenger NK. Women and coronary heart disease: a century after Herrick: understudied, underdiagnosed, and undertreated. *Circulation* 2012;126:604–611.

Μηχανισμοί μυοκαρδιακής ισχαιμίας:

Πόσο κοντά και πόσο μακριά είμαστε με τους άνδρες;

Dr Αλεξία Σταυράτη, Καρδιολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Α.Π.Θ., Διευθύντρια ΕΣΥ, Υπεύθυνη Ιατρείου Καρδιακής Ανεπάρκειας Γ.Ν.Θ. «Γεώργιος Παπανικολάου»

Η άποψη ότι οι γυναίκες έχουν χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής(ΚΑΑ) νόσου φαίνεται να μην ισχύει, καθώς τα στοιχεία δείχνουν ότι η ΚΑΑ νόσος και ιδιαίτερα η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) αποτελεί κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας και για τα δύο φύλα¹. Οι γυναίκες έχουν τρεις φορές περισσότερες πιθανότητες να πεθάνουν από καρδιακές παθήσεις παρά από καρκίνο του μαστού. Δυστυχώς, στις περισσότερες κλινικές μελέτες οι γυναίκες υποεκπροσωπούνται, με αποτέλεσμα να μην υπάρχουν αρκετά στοιχεία για την παθοφυσιολογία και θεραπεία των ΚΑΑ νοσημάτων σε αυτές. Οι γυναίκες βιώνουν ορμονικές αλλαγές από την εφηβεία μέχρι την τρίτη ηλικία που επηρεάζουν τη φυσιολογία του ΚΑΑ συστήματος με αποτέλεσμα η κλινική εκδήλωση της ΚΑΑ νόσου να ξεκινά συνήθως σε μεγαλύτερη ηλικία λόγω των προστατευτικών επιδράσεων των οιστρογόνων².

Οι γυναίκες είναι πιθανότερο να αναπτύξουν στηθάγχη ως πρώτο σύμπτωμα ΣΝ (47% έναντι 32%) παρά οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (6% έναντι 10%) σε σύγκριση με τους άνδρες³. Η μελέτη WISE σε γυναίκες με σταθερή στεφανιαία νόσο, έδειξε ότι το 57% των γυναικών με συμπτώματα και σημεία ισχαιμίας είχε μη αποφρακτική ΣΝ στην αγγειογραφία, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στη μελέτη PROMISE ήταν 59%⁴. Μελέτες έχουν

δείξει υψηλότερο επιπολασμό μη αποφρακτικής νόσου και μικροαγγειακής δυσλειτουργίας στις γυναίκες και υπάρχει σημαντικό ερευνητικό ενδιαφέρον για την κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετές διαγνώσεις σε αυτό το πεδίο, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου X, του συνδρόμου βραδείας ροής, της μικροαγγειακής δυσλειτουργίας, της μυοκαρδιοπάθειας Takotsubo, του αγγειακού σπασμού και του εμφράγματος μυοκαρδίου μη αποφρακτικής αιτιολογίας (MINOCA). Και ενώ καθεμία από αυτές τις οντότητες εμπεριέχει διακριτά χαρακτηριστικά, τα οποία αποτελούν τη βάση του ορισμού τους, όλες αφορούν ασθενείς των οποίων η κλινική εικόνα δεν μπορεί να εξηγηθεί με βάση την ύπαρξη κριτικών στενώσεων των στεφανιαίων αρτηριών².

Η ικανότητα απεικόνισης του αγγειακού τοιχώματος, σε αντίθεση με τον αυλό, έχει τη δυνατότητα να αποκαλύψει πολλά περισσότερα για την αγγειακή νόσο. Το ενδοαγγειακό υπερηχογράφημα μπορεί να αναδείξει την παρουσία σημαντικής πλάκας και εκτεταμένης αγγειακής αναδιαμόρφωσης, ακόμη και όταν ο βαθμός απόφραξης του αυλού είναι μέτριος. Περισσότερο πρόσφατες παρατηρήσεις από μη επεμβατικές τεχνικές με τη χρήση αξονικής τομογραφίας και τη χορήγηση ραδιοενεργών ισotόπων έχουν επίσης δείξει την παρουσία σημαντικής περιαρτηριακής φλεγμονής σε ασθενείς με μη αποφρακτική νόσο στην αγγειογραφία και χωρίς αγγειόσπασμο⁵.

Σε μελέτη τους οι Nielsen και συνεργάτες παρουσίασαν στοιχεία από μια σειρά γυναικών με συμπτώματα ισχαιμίας και μη αποφρακτική νόσο στη στεφανιογραφία. Στην υπομελέτη της μελέτης iPOWER, οι ερευνητές μέτρησαν διαλυτούς δείκτες σχηματισμού και διάσπασης κολλαγόνου, δείχνοντας φαινοτυπικές διαφορές σε σύγκριση με ασυμπτωματικούς ασθενείς. Αυτοί οι ασθενείς εμφάνισαν σημεία μυοκαρδιακής ίνωσης στην μαγνητική τομογραφία καρδιάς, γεγονός που δείχνει ότι πιθανόν τα επεισόδια μυοκαρδιακής ισχαιμίας να προάγουν ινωτικές διεργασίες οι οποίες να αποτελούν την αιτία για ανεπιθύμητες καρδιαγγειακές εκβάσεις. Οι συνέπειες τέτοιων ευρημάτων δυνητικά θα μπορούσαν να προκαλέσουν αλλαγή στον τρόπο προσέγγισης των ασθενών με ήπια αγγειογραφικά ευρήματα⁶.

Οι ασθενείς με μικροαγγειακή στηθάγχη συνήθως έχουν συμπτώματα που σχετίζονται με την άσκηση και ενδείξεις ισχαιμίας σε μη επεμβατικές εξετάσεις αλλά δεν έχουν σημαντικές στενώσεις στην επεμβατική ή αξονική στεφανιογραφία. Η δυσλειτουργία της μικροκυκλοφορίας προηγείται της ανάπτυξης επικαρδιακών βλαβών, ιδιαίτερα στις γυναίκες, και σχετίζεται με επιβαρυσμένη πρόγνωση. Οι καρδιαγγειακές αλλαγές

επηρεάζονται από αθηρογόνους παράγοντες κινδύνου αλλά και από ορμονικούς παράγοντες, μοναδικούς στην πορεία της ζωής μιας γυναίκας. Υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία που δείχνουν ότι η μικροαγγειακή δυσλειτουργία στις γυναίκες με ΣΝ είναι διαφορετική και περισσότερο σοβαρή σε σύγκριση με τους άνδρες. Η αθηροσκλήρωση είναι συχνά λιγότερο εκτεταμένη και τα οξέα συμβάντα οφείλονται συχνότερα στη διάβρωση παρά στη ρήξη πλάκας⁷.

Δομικά οι στεφανιαίες αρτηρίες έχουν μικρότερο μέγεθος στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες και η αγγειακή αντιδραστικότητα του ενδοθηλίου και των λείων μυϊκών ινών επηρεάζεται από τις ορμόνες του φύλου. Η έκθεση των στεφανιαίων αγγείων στις ορμόνες έχει ως αποτέλεσμα λειτουργικές αγγειακές αλλαγές. Μελέτες απεικόνισης έχουν δείξει δυσμενείς αλλαγές κατά τη διάρκεια της μετάβαση στην εμμηνόπαυση, που εκτείνεται πέρα από τις επιπτώσεις της γήρανσης. Η μελέτη WISE, σε γυναίκες που παραπέμφθηκαν για στεφανιογραφία για διερεύνηση ισχαιμίας του μυοκαρδίου, έδειξε μειωμένη στεφανιαία αγγειοκινητική απόκριση στην ακετυλοχολίνη, υποδεικνύοντας στεφανιαία ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία που δείχνουν ότι η μικροαγγειακή δυσλειτουργία είναι ένας κορυφαίος επικουρικός μηχανισμός στην παθοφυσιολογία της ΣΝ⁷.

Ένας διαφορετικός μηχανισμός ισχαιμίας είναι ο αυτόματος διαχωρισμός στεφανιαίας αρτηρίας που εμφανίζεται κυρίως σε γυναίκες, μέσης ηλικίας 45 έως 53 έτη. Έχουν περιγραφεί δύο παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί: η ρήξη του έσω χιτώνα που επιτρέπει στο αίμα από τον αληθινό αυλό να εισέλθει και να δημιουργήσει έναν ψευδή αυλό και η αυθόρμητη αιμορραγία που ξεκινά από τα vasa vasorum εντός του αγγειακού τοιχώματος⁸.

Μία άλλη εκδήλωση μη αποφρακτικής ισχαιμίας είναι η μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo, που αφορά κυρίως μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (αλλά 5%-11% σε γυναίκες <50 ετών), και πυροδοτείται από σωματικό ή συναισθηματικό στρες⁹.

Τέλος οι γυναίκες έχουν υψηλότερο επιπολασμό εμφράγματος μυοκαρδίου με μη αποφρακτικές βλάβες στις στεφανιαίες αρτηρίες (MINOCA), ο οποίος κυμαίνεται από 6% έως 30% και τείνει να επηρεάζει νεότερες γυναίκες. Τα αίτια αφορούν τόσο στεφανιαίες όσο και μη στεφανιαίες παθολογικές καταστάσεις (καρδιακές και εξωκαρδιακές). Παρά τη βέλτιστη διαγνωστική διερεύνηση, η αιτία του MINOCA παραμένει απροσδιόριστη στο 8-25% των ασθενών. Το στεφανιαίο αγγειακό δίκτυο του μυοκαρδίου είναι εκτεταμένο και μπορεί να υπάρχει αθηροσκληρωτική νόσος ακόμη κι αν αυτή δεν έχει διαπιστωθεί σε

μακροαγγειακό επίπεδο. Οι ασθενείς με MINOCA έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σύγκριση με ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και αποφρακτική ΣΝ αλλά δυσμενέστερη σε σύγκριση με υγιή άτομα, τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα¹⁰.

Συμπερασματικά, τα ΚΑΑ νοσήματα αποτελούν κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στις γυναίκες και οι εκδηλώσεις τους διαφέρουν μεταξύ των δύο φύλων. Οι παράγοντες κινδύνου για τις γυναίκες, οι ορμονικές επιρροές και οι διαφορετικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δεν έχουν διερευνηθεί επαρκώς. Υπάρχει ανάγκη για μεγαλύτερες μελέτες διερεύνησης των μηχανισμών ισχαιμίας και των παραγόντων που πιθανόν να προάγουν την ίνωση. Είναι απαραίτητη η ανεύρεση βιοδεικτών ή στοιχείων από την καρδιακή απεικόνιση που θα μπορούσαν να στοχεύσουν σε διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση, με στόχο τη βελτίωση της πρόγνωσης των ΚΑΑ νοσημάτων στις γυναίκες.

Βιβλιογραφία

1. ChoL, Davis M, Elgendy I, et al. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75: 2602–2618
2. Adam J Nelson, Ross Roberts-Thomson, Stephen J Nicholls. Mechanisms of coronary ischaemia in women: Are we any closer to deciphering the code?. *Eur J Prev Cardiol.* 2018 May;25(7):717-718
3. Norris C.M., Yip C.Y., Nerenberg K.A., et al. State of the Science in Women’s Cardiovascular Disease: A Canadian Perspective on the Influence of Sex and Gender. *J. Am.Heart Assoc.* 2020;9:e015634
4. Kenkre T.S., Malhotra P., Johnson B.D.,et al. Ten-Year Mortality in the WISE Study (Women’s Ischemia Syndrome Evaluation). *Circ. Cardiovasc. Qual.Outcomes* 2017;10:003863.
5. Kataoka Y, Puri R, Hammadah M, et al. Sex differences in nonculprit coronary plaque microstructures on frequency-domain optical coherence tomography in acute

coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imag* 2016; 9: e004506.

6. Nielsen SH, Mygind ND, Michelsen MM, et al. Accelerated collagen turnover in women with angina pectoris without obstructive coronary artery disease: the iPOWER study. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 719–727.
7. Schamroth Pravda N, Karny-Rahkovich O, Shiyovich A, et al. Coronary Artery Disease in Women: A Comprehensive Appraisal. *J Clin Med*. 2021 Oct 12;10(20):4664.
8. Sharonne N Hayes, Esther S H Kim, Jacqueline Saw, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2018 May 8;137(19):e523-e557.
9. Jelena-Rima Ghadri, Ilan Shor Wittstein, Abhiram Prasad, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *European Heart Journal* 2018 June; 39(22):2047–2062
10. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289-1367

Ενδομητρίωση και Καρδιαγγειακή Νόσος

Δωροθέα Τσεκούρα

Καρδιολόγος

Ειδικό Διδακτικό Προσωπικό ΕΚΠΑ

Επιστημονική Υπεύθυνη Καρδιολογικού Τμήματος

Αρεταιείου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου

Πρόσφατα δημοσιεύθηκε στο *European Heart Journal* μια ανασκόπηση σχετικά με την ενδομητρίωση και την καρδιαγγειακή νόσο στις γυναίκες καθώς και οι δύο μοιράζονται

κοινές παθοφυσιολογικές οδούς και έχουν μεγάλη επίπτωση στη σωματική και ψυχική υγεία των γυναικών.

Επιδημιολογία, Συμπτώματα

Η ενδομητρίωση είναι μια χρόνια γυναικολογική πάθηση που προσβάλλει μία στις δέκα γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Ο πραγματικός επιπολασμός της ενδομητρίωσης παραμένει όμως άγνωστος καθώς η διάγνωση στο παρελθόν γίνονταν μόνο με τη χρήση λαπαροσκόπησης και μόνο πρόσφατα γίνεται χρήση σύγχρονων αναίμακτων τεχνικών απεικόνισης. Η λανθασμένη διάγνωση είναι συχνό φαινόμενο και πολλές φορές ακόμα κι αν γίνει, συχνά καθυστερεί για χρόνια. Επί του παρόντος, ο επιπολασμός κυμαίνεται από 2% έως 11% στις ασυμπτωματικές γυναίκες, από 5% έως 50% στις υπογόνιμες γυναίκες και από 5% έως 21% στις γυναίκες με πυελικό πόνο. Τα συχνότερα συμπτώματα της ενδομητρίωσης περιλαμβάνουν το χρόνια πυελικό άλγος, τη δυσπαρεύνια, τη δυσμηνόρροια και την υπογονιμότητα, αν και μπορεί να προκύψουν και ασυμπτωματικές περιπτώσεις. Συχνά παρατηρείται μειωμένη ποιότητα ζωής, κόπωση, κατάθλιψη, υψηλή κατανάλωση αναλγητικών και μειωμένη παραγωγικότητα στην εργασία. Για τους λόγους αυτούς η ενδομητρίωση προκαλεί σημαντική οικονομική επιβάρυνση, παρόμοια με τον διαβήτη, με εκτιμώμενο ετήσιο κόστος ανά ασθενή 9.579 €.

Ενδομητρίωση και αθηροσκλήρωση: κοινοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Η ενδομητρίωση ορίζεται ως η παρουσία ιστού που μοιάζει με ενδομήτριο έξω από τη μήτρα, όμως πέρα από αυτόν τον ανατομικό ορισμό, η ενδομητρίωση είναι μια σύνθετη, ορμονική, φλεγμονώδης και συστηματική πάθηση που δημιουργεί σημαντικό οικογενειακό, ψυχολογικό και οικονομικό βάρος. Η πιο ευρέως αποδεκτή παθοφυσιολογική υπόθεση για την ενδομητρίωση βασίζεται στην ανάδρομη έμμηνο ρύση, η οποία εμφανίζεται στις περισσότερες ασθενείς. Το αίμα της περιόδου που περιέχει ενδομήτρια κύτταρα ρέει προς τα πίσω μέσω των σαλπίνγων στην πυελική κοιλότητα, όπου τα κύτταρα εμφυτεύονται, αναπτύσσονται, συνεχίζουν να πυκνώνουν και αιμορραγούν κατά τη διάρκεια κάθε εμμηνορροϊκού κύκλου.

Η ενδομητρίωση και η αθηροσκλήρωση θεωρούνται παραδοσιακά ως ξεχωριστές οντότητες, με την ενδομητρίωση να επηρεάζει συνήθως νεαρές γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και την αθηροσκλήρωση να είναι μια διαδικασία που σχετίζεται με τη γήρανση. Πρόσφατα δεδομένα όμως αποκάλυψαν κυτταρικές και μοριακές επικαλύψεις

μεταξύ των δύο νόσων. Η χρόνια φλεγμονή, το ενισχυμένο οξειδωτικό στρες, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός είναι κοινά χαρακτηριστικά τόσο της αθηροσκλήρωσης όσο και της ενδομητρίωσης.

Είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι η ενδομητρίωση είναι μια πολυπαραγοντική κατάσταση που περιλαμβάνει ορμονικές, προφλεγμονώδεις, προ-αγγειογενετικές, ανοσολογικές και γενετικές διεργασίες. Η αυξημένη αρτηριακή σκληρία και η επηρεασμένη ενδοθηλιοεξαρθρωμένη αγγειοδιαστολή-ένας δείκτης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας δυνητικά αναστρέψιμος μετά από χειρουργική θεραπεία- συσχετίστηκαν με την ενδομητρίωση.

Ενδομητρίωση και καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ότι έχουν σημαντική συσχέτιση με την ενδομητρίωση.

Αρτηριακή Υπέρταση

Έχουν προταθεί αρκετές υποθέσεις για τη συσχέτιση ενδομητρίωσης και αρτηριακής υπέρτασης, ξεκινώντας από τη φλεγμονώδη διαδικασία που χαρακτηρίζει την ενδομητρίωση η οποία είναι γνωστή εδώ και δεκαετίες ως βασικός παράγοντας στην παθογένεση της αρτηριακής υπέρτασης. Συνολικά, το 30% της αναφερόμενης συσχέτισης μεταξύ ενδομητρίωσης και υπέρτασης οφείλεται στη χειρουργική θεραπεία, δηλαδή την υστερεκτομή/ωθηκεκτομή σε νεαρή ηλικία. Η μείωση της παραγωγής ορμονών του φύλου είτε σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είτε μετά από ωθηκεκτομή είναι γνωστό ότι αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο υπερτασικών διαταραχών. Επίσης τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα που στοχεύουν στη μείωση του πυελικού πόνου αυξάνουν την αρτηριακή πίεση.

Δυσλιπιδαιμία

Μελέτες παρατήρησης έχουν προτείνει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της ενδομητρίωσης και της υπερλιπιδαιμίας. Εστιάζοντας στο λιπιδαιμικό προφίλ μια πρόσφατη μελέτη σε γυναίκες με λαπαροσκοπικά αποδεδειγμένη ενδομητρίωση, έδειξε υψηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, LDL-χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και HDL-χοληστερόλης.

Ενδομητρίωση και ισχαιμική επιβάρυνση (στεφανιαία νόσος και εγκεφαλικό επεισόδιο)

Η πρώτη ένδειξη που υποδηλώνει πιθανή συσχέτιση μεταξύ ισχαιμικής καρδιοπάθειας και φλεγμονής του ανώτερου γεννητικού συστήματος ήταν ότι οι γυναίκες με φλεγμονώδη νόσο της πυέλου είναι πιθανότερο να πάθουν έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό από ότι οι γυναίκες στο γενικό πληθυσμό. Η ενδομητρίωση συσχετίστηκε με 1,40 φορές (95% CI 1,22–1,61) αυξημένο κίνδυνο για ισχαιμική καρδιακή νόσο και 1,19 φορές (95% CI 1,04–1,36) αυξημένο κίνδυνο για αγγειακή εγκεφαλική νόσο. Μελέτη σε 116.430 γυναίκες στις ΗΠΑ (1989–2009) έδειξε 52% μεγαλύτερο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου (RR 1,52, 95% CI 1,17–1,98) σε λαπαροσκοπικά επιβεβαιωμένη ενδομητρίωση. Η λαπαροσκοπικά επιβεβαιωμένη ενδομητρίωση συσχετίστηκε με 1,62 φορές (95% CI 1,39–1,89) αυξημένο κίνδυνο για το σύνθετο καταληκτικό σημείο εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη στηθάγχης και επαναγγείωση είτε με χειρουργείο αορτοστεφανιαίας παράκαμψης είτε με διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση. Αξίζει να σημειωθεί ότι η συνυπάρχουσα ενδομητρίωση σε γυναίκες με έμφραγμα του μυοκαρδίου δεν μεταφράστηκε σε χειρότερη ενδοοσοκομειακή έκβαση.

Η συσχέτιση της ενδομητρίωσης με τον επιπολασμό και τη συχνότητα της καρδιαγγειακής νόσου φαίνεται πιθανή από τις προαναφερθείσες μελέτες, αλλά αφού ληφθεί υπόψη η πρόοδος της γνώσης που φέρνουν όλες αυτές οι μελέτες, πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψη οι περιορισμοί τους. Πρώτον, οι πληθυσμοί που μελετήθηκαν ήταν κυρίως Καυκάσιοι Ευρωπαίοι, περιορίζοντας τη γενίκευση των αποτελεσμάτων σε άλλες εθνότητες. Παρά τις προσπάθειες για την εναρμόνιση αυτών των συνολικών δεδομένων, υπάρχουν αναπόφευκτες ασυνέπειες, συμπεριλαμβανομένων γνωστών και άγνωστων παραγόντων, σε αυτές τις αναφορές. Για παράδειγμα, οι ορισμοί της ενδομητρίωσης (π.χ. χειρουργικά επιβεβαιωμένη, κλινική υποψία κ.λπ.) και της στεφανιαίας νόσου (π.χ. οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, στένωση στεφανιαίας αρτηρίας κ.λπ.) διέφεραν ευρέως μεταξύ των μελετών. Αυτή η ανομοιογένεια μεταξύ του ορισμού πρόσθεσε αβεβαιότητα στα καρδιαγγειακά τελικά σημεία, ιδιαίτερα επειδή η παθοφυσιολογία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (ρήξη πλάκας και θρόμβωση) δεν είναι ίδια με τη διαδικασία της σταθερής στεφανιαίας νόσου. Επιπλέον, ορισμένες κοόρτες παρατήρησης μοιράστηκαν ασυνεπώς τις ομάδες ελέγχου.

Δεύτερον, η υστερεκτομή -ανεξαρτήτως αιτίας -σε γυναίκες ηλικίας 50 ετών ή μικρότερης έχει συσχετιστεί με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικής καρδιακής νόσου, με την ωθηκεκτομή να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο τόσο για στεφανιαία νόσο όσο και για εγκεφαλικό επεισόδιο. Παρόμοιος κίνδυνος αποδείχθηκε στην κοόρτη NHSII καθώς το 42%

της συσχέτισης μεταξύ στεφανιαίας νόσου και ενδομητρίωσης αποδόθηκε στη μεγαλύτερη συχνότητα υστερεκτομής/ωοθηκεκτομής και την μικρότερη ηλικία κατά τη χειρουργική επέμβαση μετά από τη διάγνωση της ενδομητρίωσης.

Τέλος, ο ρόλος των στρατηγικών ορμονικής θεραπείας για την ενδομητρίωση, συμπεριλαμβανομένων των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών, προγεστινών και αναλόγων γοναδοτροπίνης (GnRH), έχει ενοχοποιηθεί σε μεγάλο βαθμό για την αύξηση των λιπιδίων, καθώς και την αύξηση βάρους.

Ενδομητρίωση και φλεβικά θρομβοεμβολική νόσος

Η συστηματική φλεγμονή είναι γνωστό ότι αυξάνει τους προπηκτικούς παράγοντες, αυξάνει την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων και ευνοεί τα θρομβοεμβολικά επεισόδια. Ως εκ τούτου, η ενδομητρίωση αρχικά ορίστηκε ως ορμονοεξαρτώμενη φλεγμονώδης νόσος που συνδέει τέλεια τη φλεγμονή και τη θρόμβωση. Ωστόσο, η τρέχουσα εικόνα διαφέρει ουσιαστικά από αυτό το απλοϊκό μοντέλο. Η βασική έρευνα και τα στοιχεία που έχουμε αναφέρουν μια ενισχυμένη προθρομβωτική και φλεγμονώδη κατάσταση στην ενδομητρίωση που όμως δεν μεταφράστηκε σε κλινικά αυξημένο κίνδυνο φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΦΘΕ).

Μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αποκαλύπτει αρκετές μελέτες που αναφέρουν μια συσχέτιση μεταξύ της ενδομητρίωσης και μιας προπηκτικής κατάστασης. Έχει αναφερθεί υψηλή έκφραση ιστικού παράγοντα, αυξημένα επίπεδα προπηκτικών μικροσωματιδίων, και μέτριες συστηματικές αλλαγές των παραμέτρων πήξης, αλλά αυτές οι μεταβλητές δεν μεταφράζονται σε αυξημένα ποσοστά ΦΘΕ. Μέχρι σήμερα, καμία μελέτη δεν έχει δείξει ότι η ενδομητρίωση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕ εκτός από την εγκυμοσύνη. Όσον αφορά την εγκυμοσύνη, αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει καθόλου είτε υπάρχει αδύναμη, άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ ΦΘΕ και ενδομητρίωσης. Οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και, κυρίως, οι εξωγενείς ορμόνες είναι, ωστόσο, βασικοί έμμεσοι παράγοντες που συμβάλλουν στον κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης και ισχαιμικών καταληκτικών σημείων (έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό κ.λπ.) στην ενδομητρίωση. Αν και η επιτυχημένη θεραπεία γονιμότητας δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου αργότερα στη ζωή στο γενικό πληθυσμό, πρόσφατες ενημερωμένες μελέτες ανέφεραν ότι οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αύξησαν τον κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης σε γυναίκες με ενδομητρίωση.

Ενδομητρίωση, αρρυθμίες και καρδιακή ανεπάρκεια

Η βιβλιογραφία είναι περιορισμένη σχετικά με την καρδιακή ανεπάρκεια και τις αρρυθμίες στην ενδομητρίωση. Πρόσφατα εξετάσθηκε η συσχέτιση μεταξύ της ενδομητρίωσης και ποικίλων καρδιαγγειακών εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένων της καρδιακής ανεπάρκειας και της αρρυθμίας, σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη κοόρτης στο Ηνωμένο Βασίλειο. Βρέθηκε ότι η ενδομητρίωση σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο αρρυθμίας (προσαρμοσμένο HR 1,26, 95% CI 1,11–1,43, $P = 0,001$). Η επιβλαβής επίδραση της χρόνιας φλεγμονής έχει προταθεί από τους συγγραφείς για να εξηγήσει τη συσχέτιση μεταξύ της ενδομητρίωσης και της αρρυθμίας. Επιπλέον, το καρκινικό αντιγόνο-125, ένας καλά εδραιωμένος βιοδείκτης που σχετίζεται με τον καρκίνο των ωθηκών, έχει συσχετιστεί με την ενδομητρίωση και πιο πρόσφατα με την καρδιακή ανεπάρκεια και την κολπική μαρμαρυγή. Μέχρι σήμερα όμως, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν μια αιτιολογική σχέση μεταξύ της ενδομητρίωσης ή των αρρυθμιών και της καρδιακής ανεπάρκειας.

Ενδομητρίωση και καρδιαγγειακή φαρμακολογία

Αρκετά καρδιαγγειακά φάρμακα έχουν δοκιμαστεί σε ζωικά μοντέλα, με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα στην εγκατάσταση και διατήρηση ενδομητρωτικών βλαβών. Ωστόσο, η μετάφρασή τους σε κλινικές μελέτες σε ανθρώπους ήταν πολύ περιορισμένη.

Οι στατίνες, κλασικά γνωστές για το ρόλο τους στη μείωση της χοληστερόλης και τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, έχει αποδειχθεί ότι παίζουν ρόλο στην ενδομητρίωση τροποποιώντας τη σηματοδότηση των κυττάρων σε προκλινικές μελέτες που χρησιμοποιούν καλλιέργειες ανθρώπινων ενδομητρωτικών στρωματικών κυττάρων. Η θεραπεία με στατίνες οδηγεί σε αυξημένη απόπτωση, μειωμένο πολλαπλασιασμό και μειωμένη προσκόλληση και κινητικότητα των κυττάρων. Επιπλέον, οι στατίνες ανέστειλαν την εισβολή των στρωματικών κυττάρων και μείωσαν την αγγειογένεση. Πρόσφατα ευρήματα έδειξαν ότι τα αιμοπετάλια παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της ενδομητρίωσης γενικά και στην ινωδογονογένεση ειδικότερα. Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία αποδείχθηκε ότι παρεμποδίζει την προοδευτική μετάβαση των επιθηλιακών κυττάρων σε μεσεγχυματικά, τη διαφοροποίηση από ινοβλάστες σε μυοινοβλάστες και τη

μεταπλασία των λείων μυών, με αποτέλεσμα τη μείωση του μεγέθους της βλάβης των ενδομητριωτικών βλαβών και την ινωδογονογένεση. Η χαμηλή δόση ασπιρίνης, που χρησιμοποιείται σε προκλινικό περιβάλλον, έχει προταθεί πρόσφατα για την ικανότητά της να μειώνει την αντίσταση στην προγεστερόνη και χρησιμοποιείται στη στειρότητα που σχετίζεται με την ενδομητρίωση.

Οι γυναίκες με ενδομητρίωση τείνουν να έχουν υψηλότερα επίπεδα ψυχολογικού στρες, το οποίο είναι γνωστό ότι προάγει την ανάπτυξη του όγκου και τη μετάσταση. Ο αποκλεισμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων σε μοντέλο ποντικού ενδομητρίωσης κατάργησε πλήρως την προαγωγική επίδραση του χρόνιου στρες, μέσω της καταστολής της ενεργοποίησης των ADRB2 και CREB, καταστέλλοντας έτσι την αγγειογένεση και τον πολλαπλασιασμό. Επιπρόσθετα, η περιεγχειρητική χρήση προπρανολόλης σε μοντέλο ενδομητρίωσης σε ποντίκια επιβράδυνε σημαντικά την ανάπτυξη υπολειπόμενων βλαβών που σκοπίμως αφέθηκαν κατά την αρχική χειρουργική επέμβαση. Ομοίως, η τελμισαρτάνη ανέστειλε την αγγείωση, το περιεχόμενο των ανοσοκυττάρων και την ανάπτυξη βλαβών ενδομητρίωσης σε ποντίκια.

Η αλληλεπίδραση μεταξύ του καρδιαγγειακού συστήματος και της ενδομητρίωσης αποτελεί πεδίο έντονου ενδιαφέροντος καθώς σήμερα οι υποκείμενοι αμοιβαίοι μηχανισμοί γίνονται καλύτερα κατανοητοί. Με βάση τη συσσώρευση θεμελιωδών και κλινικών στοιχείων, είναι πιθανό να υπάρχει στενή σχέση μεταξύ της ενδομητρίωσης και του καρδιαγγειακού συστήματος. Επομένως, η διερεύνηση της αλληλεπίδρασης ενδομητρίωσης-καρδιαγγειακής νόσου παρουσιάζει εξαιρετική κλινική σημαντικότητα.

Σε αυτήν την πρόσφατη ανασκόπηση, τονίζεται η τρέχουσα κατανόησή της παθοφυσιολογία της ενδομητρίωσης με τις συστηματικές ορμονικές, προφλεγμονώδεις, προ-αγγειογενετικές, ανοσολογικές και γενετικές διεργασίες πέρα από το περιτοναϊκό μικροπεριβάλλον. Επιπλέον, παρέχονται τρέχοντα κλινικά στοιχεία σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο η ενδομητρίωση αλληλεπιδρά με τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Μέχρι σήμερα, μόνο μικρές συσχετίσεις μεταξύ της ενδομητρίωσης και της καρδιαγγειακής νόσου έχουν αναφερθεί σε μελέτες παρατήρησης. Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να πούμε πως η καρδιαγγειακή νόσος σε γυναίκες με ενδομητρίωση παραμένει ανεπαρκώς μελετημένη, υπο-αναγνωρισμένη και υποδιαγνωσμένη. Απαιτείται λεπτομερέστερη μελέτη της αλληλεπίδρασης της καρδιαγγειακής ενδομητρίωσης για την πλήρη κατανόηση της κλινικής σημασίας, της

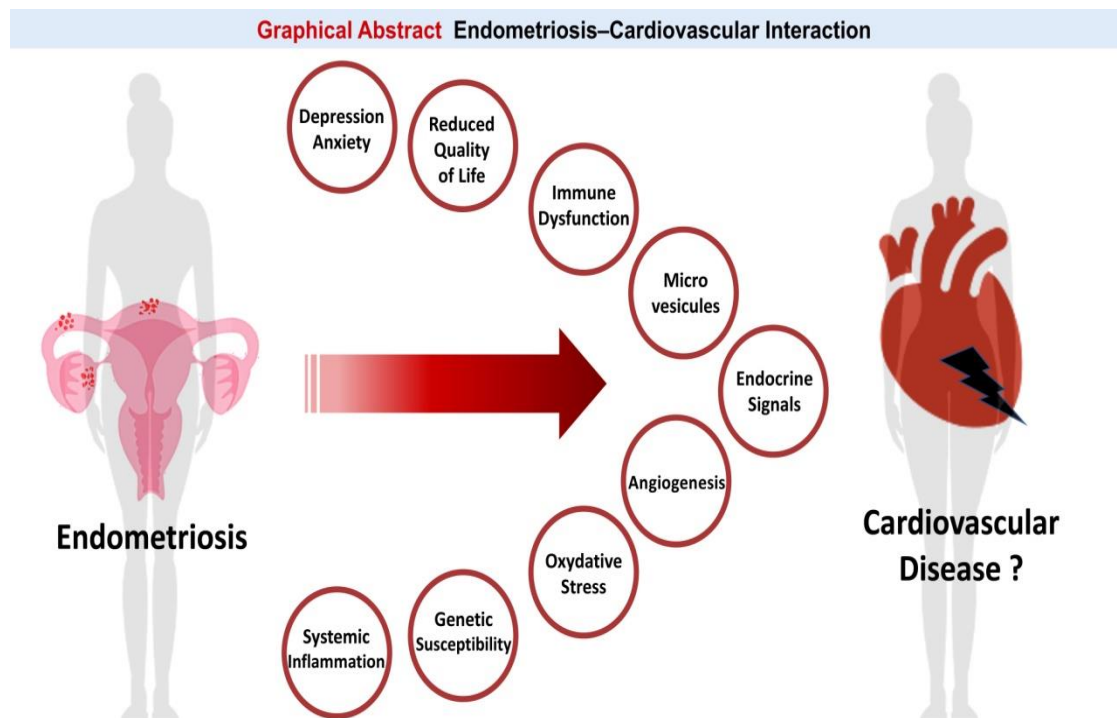
υποκείμενης παθοφυσιολογίας αλλά και των πιθανών μέσων έγκαιρης διάγνωσης και πρόληψης.

Endometriosis and cardiovascular disease

Benjamin Marchandot, Anais Curtiaud, Kensuke Matsushita, Antonin Trimaille, Aline Host, Emilie Faller, Olivier Garbin, ChérifAkladios, Laurence Jesel, Olivier Morel

European Heart Journal Open, Volume 2, Issue 1, January 2022, oead001, <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oead001>

Graphical Abstract



Eur Heart J Open, oead001, <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oead001>

The content of this slide may be subject to copyright: please see the slide notes for details.

