

Usporedba razlike anatomije, fiziologije i patologije između srca u muškarca i žene

Rudelj, Laura

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:527409>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-02**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

LAURA RUDELJ

USPOREDBA RAZLIKE ANATOMIJE, FIZIOLOGIJE I PATOLOGIJE IZMEĐU
SRCA U MUŠKARCA I ŽENE

DIPLOMSKI RAD



ZAGREB, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr.sc. Jure Samardžića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./24.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:

ACA - Američko društvo za kardiologiju (eng. *American College of Cardiology*)

ACEi - inhibitor enzima za konverziju angiotenzina (angiotensin-converting enzyme inhibitor)

AH - arterijska hipertenzija

AHA – Američko udruženje za srce (eng. *American Heart Association*)

ARB – blokator angiotenzinskih receptora (Angiotensin II receptor blocker)

ARNI - inhibitor angiotenzinskog receptora i neprilizina (eng. *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*)

CVI – carebrovaskularni inzult

DA – desni atrij

DV – desni ventrikul

ESC – Europsko kardiološko društvo (eng. *European Society of Cardiology*)

ESJ – Europsko društvo za hipertenziju (eng. *European Society of Hypertension*)

IM – infarkt miokarda

KV - kardiovaskularni

KVB – kardiovaskularna bolest

LA – lijevi atrij

LV – lijevi ventrikul

HFpEF – zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom (eng. *Heart Failure with preserved Ejection Fraction*)

HFrEF – zatajivanje srca s reduciranom ejekcijskom frakcijom (eng. *Heart Failure with reduced Ejection Fraction*)

PKI – perkutana koronarna intervencija

RAA – renin-angiotenzin-aldosteron

STEMI – infarkt miokarda sa ST elevacijom (eng. *ST elevation myocardial infarction*)

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

ZS – zatajivanje srca

SADRŽAJ RADA

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. USPOREDBA ANATOMIJE.....	4
3. USPOREDBA FIZIOLOGIJE	8
4. RAZLIKE U PATOLOGIJI	16
4.1. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA	16
4.1.1. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI ARTERIJSKE HIPERTENZIJE.....	16
4.1.2. PROCJENA KARDIOVASKULARNOG RIZIKA.....	17
4.1.3. EPIDEMIOLOGIJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE	21
4.1.4. RIZIČNI FAKTORI ZA NASTANAK HIPERTENZIJE	22
4.1.5. OŠTEĆENJE ORGANA UZROKOVANO HIPERTENZIJOM	24
4.1.6. HIPERTENZIJA KAO RIZIČNI FAKTOR ZA NASTANAK KARDIOVASKULARNIH BOLESTI	25
4.1.7. RAZLIKE U TERAPIJI ARTERIJSKE HIPERTENZIJE	25
4.2. AKUTNI KORONARNI SINDROM.....	27
4.2.1. DEFINICIJE I DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI	27
4.2.2. EPIDEMIOLOGIJA AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA	27
4.2.3. RAZLIKE U SIMPTOMATOLOGIJI MEĐU MUŠKARCIMA I ŽENAMA.....	27
4.2.4. ODGODA U ZBRINJAVANJU	28
4.2.5. DIJAGNOSTIKA – EKG I TROPONIN.....	29
4.2.6. TERAPIJA AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA.....	30
4.3. ZATAJIVANJE SRCA.....	32
4.3.1. EPIDEMIOLOGIJA	32
4.3.2. RIZIČNI FAKTORI	32
4.3.3. PATOFIZIOLOGIJA	35
4.3.4. TERAPIJA.....	36
5. ZAKLJUČAK	39
6. ZAHVALE.....	42
7. LITERATURA.....	43
8. ŽIVOTOPIS.....	55

SAŽETAK

NASLOV RADA: Usporedba razlike anatomije, fiziologije i patologije između srca u muškarca i žene

AUTOR: Laura Rudelj

Bolesti srca i krvnih žila vrlo su prevalentne i vodeći su uzrok smrtnosti, kako na globalnoj razini, tako i u Republici Hrvatskoj. Ovaj pregledni rad prikazuje detaljno aktualne spoznaje u razlikama u anatomiji i fiziologiji funkcije srca te najčešćoj kardiovaskularnoj patologiji između muškaraca i žena. Iako naizgled identična, muška i ženska srca se u mnogome razlikuju.

Iako još nedovoljno istražene, razlike između spolova odgovorne su u konačnici za potencijalno različite pojavnosti kardiovaskularnih stanja i bolesti, njihovu drugačiju manifestaciju, odgovor na terapiju i pristup liječenju.

Ženska srca su na primjer, manjih šupljina, tanjih stijenki, manjeg udarnog volumena, veće frekvencije srca, duljeg QT intervala u elektrokardiogramu. Žene kasnije manifestiraju aterosklerotsku bolest srca zbog zaštitnog učinka estrogena. Žene su sklonije atipičnim prezentacijama u akutnom koronarnom sindromu što može dovesti do odgode u adekvatnom liječenju. Češće imaju zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom, mikrovaskularnu bolest koronarnih arterija ili Takotsubo kardiomiopatiju, dok muškarci imaju češće zatajivanje srca s reduciranom sistoličkom funkcijom i makrovaskularnu koronarnu bolest.

Većina znanja o etiologiji, kliničkoj slici i liječenju kardiovaskularnih bolesti proizlazi iz istraživanja koja su desetljećima provedena na skupinama koje su većinom činili ispitanici muškog spola.

Unatoč velikom opsegu postojeće literature o razlikama u kardiovaskularnom zdravlju i bolesti, javlja se potreba za dodatnim istraživanjima, kako bi bile smanjene diskrepancije u pristupu i ishodima liječenja kod muškaraca i žena.

Ključne riječi: struktura srca, fiziologija srca, kardiovaskularne bolesti, spolne razlike

SUMMARY

TITLE: A comparison of the differences in anatomy, physiology and pathology between the male and the female heart

AUTHOR: Laura Rudelj

Cardiovascular disease is highly prevalent and the leading cause of mortality, both globally and in Croatia. This review article provides a detailed overview of the current knowledge regarding differences in the anatomy and physiology of the heart, as well as the most common cardiovascular pathologies between men and women. Although seemingly identical, male and female hearts differ in many aspects.

Although not yet thoroughly researched, gender differences ultimately contribute to potentially distinct occurrences of cardiovascular conditions and diseases, their varying manifestations, responses to therapy, and treatment approaches.

For instance, female hearts have smaller cavities, thinner walls, lower stroke volume, higher heart rate, and a longer QT interval on the electrocardiogram. Women manifest atherosclerotic heart disease later due to the protective effects of estrogen. Women are more prone to atypical presentations in acute coronary syndrome, which may lead to delays in appropriate treatment. They are more likely to experience heart failure with preserved ejection fraction, microvascular coronary artery disease, or Takotsubo cardiomyopathy, whereas men more frequently suffer from heart failure with reduced systolic function and macrovascular coronary disease.

Most of the knowledge regarding the etiology, clinical presentation, and treatment of cardiovascular diseases stems from research conducted over decades, predominantly on male participants.

Despite the extensive existing literature on gender differences in cardiovascular health and disease, there is a need for further research to reduce discrepancies in the approach and outcomes of treatment between men and women.

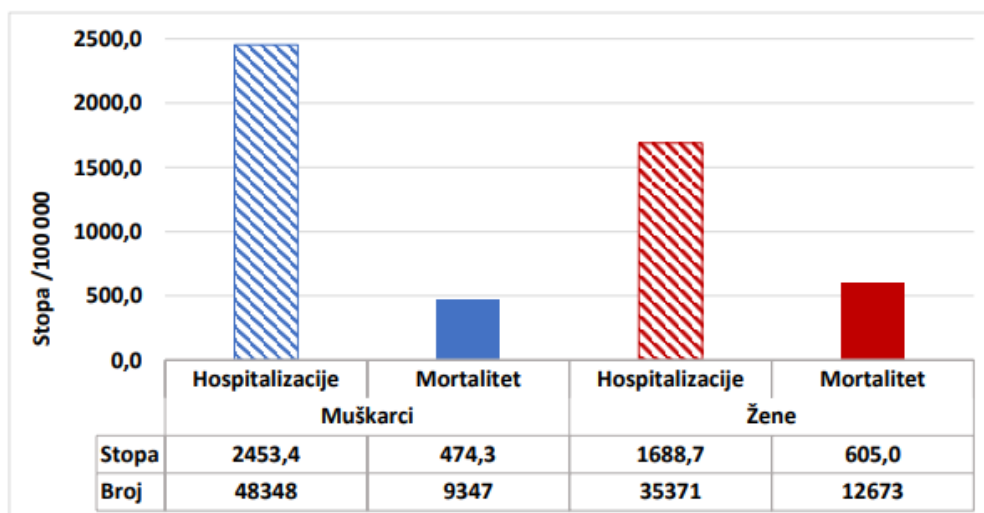
Keywords: heart structure, heart physiology, cardiovascular diseases, gender differences

1. UVOD

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su definirane kao bolesti srca i krvožilnog sustava (1). Skupini KVB prema X. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti, povreda i uzroka smrti pripadaju (1): akutna reumatska groznica (I00-I02), kronične reumatske srčane bolesti (I05-I09), hipertenzivne bolesti (I10-I15), ishemijska (koronarna) bolest srca (I20-I25), plućna bolest srca i bolesti plućne cirkulacije (I26-I28), ostali oblici srčane bolesti (I30-I52), cerebrovaskularne bolesti (I60-I69), bolesti arterija, arteriola i kapilara (I70-I79), bolesti vena, limfnih žila i limfnih čvorova, nesvrstane drugamo (I80-I89), ostale i nespecificirane bolesti cirkulacijskog sustava (I95-I99) (1).

Danas, kao vodeći uzrok smrti u Hrvatskoj, ali i svijetu, KVB predstavljaju važan javnozdravstveni izazov (1). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije KVB uzrokuju više od trećinu smrti (17,9 milijuna smrtnih slučajeva 2019.) na godišnjoj globalnoj razini (2). Infarkt miokarda (IM) i cerebrovaskularni inzult (CVI) čine 85% od spomenutih 17,9 milijuna smrtnih slučajeva (2). U posljednjem se desetljeću broj smrti od KVB povećao za 12,5%, što se pripisuje rastu populacije i duljem očekivanom trajanju života (2).

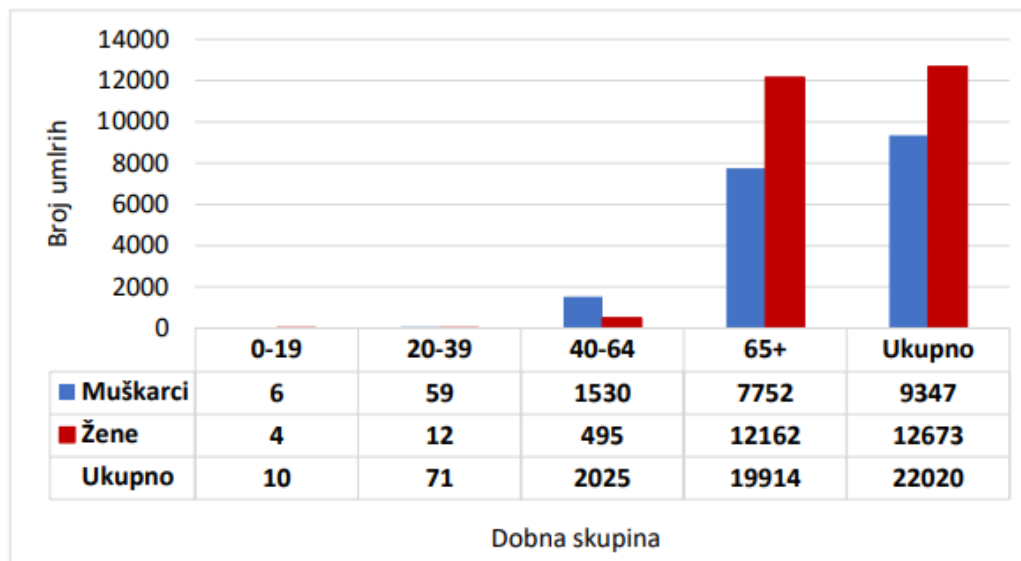
Iako U Republici Hrvatskoj muškarci prednjače u broju hospitalizacija zbog KVB, žene prednjače u mortalitetu od KVB (3).



Slika 1. Stopa mortaliteta i hospitalizacija zbog KVB po spolu u Hrvatskoj, 2019.; Preuzeto iz (3), stranica 36

KVB čine udio od 48% u mortalitetu žena te 37% u mortalitetu muškaraca, iako je mortalitet veći kod muškaraca sve do dobi od 65 godina. Analizom po dobi utvrđeno

je da stope mortalitet rastu s dobi, ali kod žena je nagliji porast u skupini iznad 65 godina (3).



Slika 2. Mortalitet od KVB po dobi i spolu 2019. godine u Republici Hrvatskoj (broj umrlih); Preuzeto iz (3), stranica 12

KVB prvotno su smatrane bolestima rezerviranim više za muškarce (4).

Javnozdravstvene kampanje 20. stoljeća su ciljale na žene kako bi ih potaknule da muževima pomognu u primarnoj i sekundarnoj prevenciji KVB. AHA je 1960-tih čak organizirala konferenciju "*How Can I Help My Husband Cope with Heart Disease?*" (4).

Framinghamska studija 1980-ih počinje ukazivati na činjenicu da se ne pridaje dovoljno pažnje ženama kad je riječ o bolestima kardiovaskularnog sustava, koje su zapravo značajan čimbenik mortaliteta (4), koji je kod žena veći nego kod muškaraca.

Ta studija jedna je od najvažnijih studija u kardiologiji, a pokrenuta je prije 70 godina, 1948. godine (5). Cilj studije je bio bolje razumijevanje svih segmenata KVB, od njihove etiologije pa do liječenja i prognoze. Od 5029 prvotno uključenih ispitanika, stanovnika grada Framinghama, većinu kohortne skupine su činile žene, što je tada bilo poprilično neobično, jer su muškarci obično prednjačili kao ispitanici u istraživanjima (5). Objavljeno je preko 3600 članaka baziranih na ovoj studiji, koja je uvelike doprinijela razumijevanju rizičnih čimbenika za razvoj KVB (6).

Prošlo je gotovo desetljeće od početka studije do prve objave prvih rezultata 1957. (7). Tada je studija ukazala na utjecaj hipertenzije na pojavu KVB, 1960. na utjecaj

pušenja, 1961. na utjecaj razina kolesterola u krvi, a 1976. otkriveno je i da menopauza nosi povećani rizik obolijevanja od KVB (7).

Danas dijelimo čimbenike rizika na one koji jesu ili nisu podložni modifikaciji.

Čimbenicima koji nisu podložni modifikaciji pribrajamo: dob, spol, raniji kardiovaskularni događaj, genetsko nasljeđe, tj. pozitivnu obiteljsku anamnezu (3).

Rizik je povećan kod muškaraca starijih od 45 godina te žena starijih od 55 godina i raste dalje s dobi.

Također, kod žena je bitno uzeti u obzir da se dobna granica smanjuje ukoliko dođe do preuranjenog početka menopauze bez nadomjesne hormonske terapije estrogenom (3).

Čimbenika koji se mogu modificirati je više, a najvažniji su: pušenje, dislipidemija, diabetes mellitus, arterijska hipertenzija, abdominalna pretilost, fizička neaktivnost, povećana konzumacija alkohola, smanjena konzumacija voća i povrća te psihosocijalni čimbenici (1). Pronađeno je da su čimbenici rizika koji se mogu modificirati ujedno i čimbenici koji su odgovorni za 90% rizika obolijevanja od KVB (3). To nam daje mogućnost da djelovanjem na te čimbenike utječemo na tijek KVB, a prevencijom čak i na smanjenje incidencije KVB. Isti modificirajući rizični faktori mogu drugačijom jačinom djelovati na muškarce i žene. Na primjer, dijabetes kod žena povećava kardiovaskularni rizik za 3 do 7 puta, a kod muškaraca 2 do 3 puta, prema Spelsberg A i Manson JE (8)

2. USPOREDBA ANATOMIJE

Masa srca jedna je od najočitijih morfoloških parametara po kojima se razlikuje srce muškaraca i žena. Prosječna težina ljudskog srca je 344 ± 74 g (9). Prosječna težina srca kod žena je 285 ± 55 g, a kod muškaraca 374 ± 64 g, prema mjerenju Westaby JD i sur. (9). U ovom istraživanju autori napominju da je rezultat sukladan drugim istraživanjima, npr. Kitzman DW i sur. izmjerili su 280 g kod žena tjelesne mase od 70 kg i 349 g kod muškaraca tjelesne mase od 80 kg (10).

Iako su prema mjerenjima veličine lijevog atrija (LA) i desnog atrija (DA) manje kod žena, zanimljivo je da se mjere ovalne jame (fosse ovalis), smještene u interatrijalnom septumu, ne razlikuju među spolovima (9,11).

Šupljine lijevog (LV) i desnog ventrikula (DV) manje su kod žena, kao i debljine ventrikularnih stijenki (9,11).

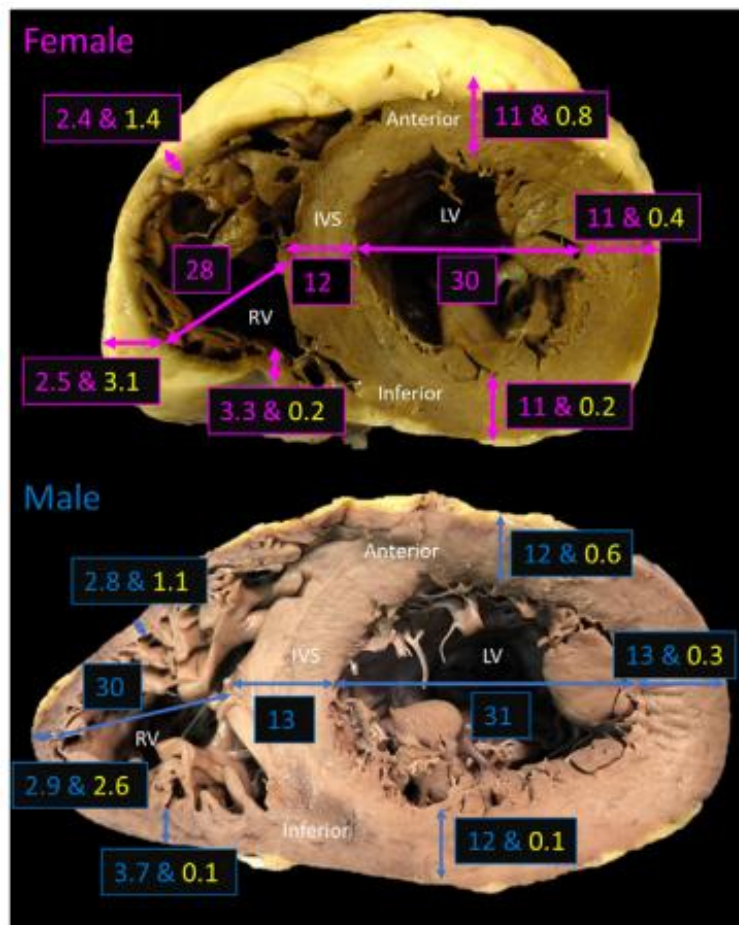
Cirkumferencije svih zalistaka također su manje u srcima žena, kao i cirkumferencija ascendentne aorte (9,11).

Mjerena je i debljina subepikardijalnog adipoznog tkiva te su u ovom slučaju zabilježene veće dimenzije kod žena u svakoj od mjerenih stijenki ventrikula (9).

Izmjerena je debljina tog tkiva anteriorne, lateralne i inferiorne stijenke oba ventrikula. Još se istražuje utjecaj subepikardijalne masti na kardiovaskularnu patologiju.

Pronađena je poveznica između povećanja debljine subepikardijalnog masnog tkiva i povećanja rizika od nastanka opstruktivnih plakova kod oboljelih od bolesti koronarnih arterija (12,13). S druge strane, nisu nađene promjene debljine plakova u pacijenata kod kojih je izmjerena debljina subepikardijalnog masnog tkiva bila nepromijenjena ili reducirana (12). Da subepikardijalno masno tkivo u konačnici ima utjecaja na patologiju, pokazala je i činjenica da je otkrivena i relacija njegovog zadebljanja s pojavom akutnog koronarnog sindroma (AKS) (12,13). Kod osoba kod kojih je nađeno zadebljanje epikardijalnog masnog tkiva utvrđena je veća incidencija i lošiji ishod AKS (12). Važna je napomena da je istraživanje provedeno 4-godišnjim mjerenjima debljine subepikardijalnog masnog tkiva kod pacijenata koji boluju od bolesti koronarnih arterija uz uvjet da indeksom tjelesne mase ne spadaju u skupinu pretilih osoba (ITM za pretilost 30 kg/m^2) (12).

Vrata za daljnja istraživanja otvara pitanje o postojanju povezanosti veće količine subepikardijalnog masnog tkiva kod žena s razlikama u patologiji kardiovaskularnog sustava među spolovima.



Slika 3. Usporedba dimenzija (izražene u milimetrima) ventrikularih šupljina, zidova i debljine subepikardijalne masti u ženskom (gornjem, ružičastim oznakama obilježenom) srcu i muškom (dolje, plavim oznakama obilježenom srcu). Oznake debljine subepikardijalnog masnog tkiva žutim slovima. LV: lijevi ventrikul; RV: desni ventrikul; IVS: interventrikulatni septum; Preuzeto iz (9), stranica 3

Unatoč tome što je većina dimenzija ženskog srca manja, ne bi bilo točno reći da je žensko srce umanjena verzija muškog srca (14). Znanstvenici su pokušali proporcionalno skalirati geometriju muškog i ženskog srca prema spoznaji da je žensko srce prosječno 26% manje mase (15), ali većina se dimenzija nije poklapala tom metodom. Također, pokušano je skaliranje temeljeno na udjelu mišićne mase, koji je kod žena prosječno 36% manji nego kod muškaraca (16), što se približno poklapalo s prosječno 34% manjom masom lijevog ventrikula (17). Međutim, nije se poklapalo s činjenicom da je ukupna masa srca 26% (15), a masa desnog ventrikula

prosječno 25% manja kod žena (18). Temeljeno na ovim disproporcijama, zaključeno je da žensko srce nije manja verzija muškog srca (14), a samim time i da razlika nije temeljena samo na činjenici da su žene prosječno sitnije građe. Međutim, Legato MJ i Leghe JK zaključuju da je žensko srce proporcionalno manje zbog razlika u dimenzijama tijela (19).

Kada kažemo da je žensko srce za $\frac{1}{4}$ manje od muškog moramo dobro definirati na koje dobne skupine se referiramo, jer takva razlika nije konstanta nego se mijenja ovisno o dobi. St. Pierre SR. i sur.(14) kronološki sistematiziraju rezultate drugih istraživanja o razlikama mase srca:

1. Novorođenčad

Prema istraživanju Altman PL i Dittmer DS, srce ženskog novorođenčeta je prosječne težine 20g, a muškog 19g, tj. žensko srce je tada 5% veće u odnosu na muško (20).

2. Pubertet

De Simone i sur. zaključuju da se veće razlike u dimenzijama srca između muškaraca i žena pojavljuju u razdoblju puberteta (15).

3. Razdoblje od 18 do 75 godina

Upravo se na to razdoblje odnosi zaključak da je žensko srce za $\frac{1}{4}$ manje od muškog srca (14).

4. Osmo desetljeće

Kod osoba starije životne dobi razlika između muškaraca i žena se smanjuje, žensko srce je u toj dobi otprilike 4% manje od muškog srca (21).

Kao što je spomenuto, razlike u dimenzijama srca se povećavaju početkom puberteta, konkretno ehokardiografskim ispitivanjem veličine lijevog ventrikula osoba u dobi od 4 mjeseca do 77 godina utvrđeno je da se signifikantna razlika pojavljuje od 12. godine života (15). Pojava te razlike posljedica je povećanja volumena srčanih komora i debljine stijenki srca. Istraživanjima na životinjskim modelima utvrđeno je da je takav rast posljedica djelovanja testosterona (22).

Masa lijevog ventrikula, a posljedično i srca, raste s dobi u periodu od puberteta do dobi od 80 godina, ali je taj porast sporiji kod muškaraca (10). Postoje indikacije da je u periodu od 3. do 7. desetljeća života kod muškaraca srednja težina relativno konstantna, dok kod žena bilježi rast (10). Nadalje, između dobi od 70 do 79 godina, tj. u osmom desetljeću života, postoje podaci o porastu mase LV kod žena za 15% te

pada mase LV kod muškaraca za 6% (23). Te razlike u promjenama mase srca ovisnim o dobi i spolu pripisuju se razlikama u hormonalnom statusu, količini epikardijalnog adipoznog tkiva, ali i razlikama na celularnoj razini (10).

Godišnje apoptozi podlegne 0 to 0,04% miocita u dobnoj skupini 21-93 godina (24). Međutim, utvrđeno je da postoji razlika među spolovima: kod muškaraca su razine apoptoze čak do tri puta veće (19). Legato MJ i Leghe JK povlače paralelu s podacima koje su našli Olivett i sur. da na godišnjoj razini postoji gubitak 1g miokarda, tj. otprilike 64 milijuna stanica miokarda kod muškaraca (19). Mehanizam koji održava masu muškog srca relativno konstantnom unatoč takvim gubitcima je kompenzatorno povećanje volumena miocita, odnosno hipertrofija. Žene uz manji postotak apoptoze imaju i bolju sposobnost regeneracije miocita (25), što objašnjava povećanje srčane mase sve do dobi od 80 godina kod žena.

Starenje zalistaka očituje se kao progresivna dilatacija, koja je puno naglašenija na semilunarnim nego atrioventrikularnim zaliscima. Iznenaduje je da unatoč tome što su dimenzije zalistaka kod muškaraca veće u svim desetljećima, pokazuju manje vrijednosti kada se indeksiraju površinom tijela. Promjene aorte očituju se distenzijom, koja je progresivnija kod žena (11).

Uzimajući i obzir sve navedene promjene koje u kardiovaskularnom sustavu nastaju starenjem, pomiješane s činjenicom da se još utvrđuju razlike među spolovima, možemo se zapitati postoji li potreba za bolje definiranim dijagnostičkim kriterijima u pojedinim patologijama srca obzirom na spol.

3. USPOREDBA FIZIOLOGIJE

Srčane šupljine u žena manjeg su promjera, a ta anatomska razlika dovodi i do razlike u fiziološkoj funkciji srca. Volumeni klijetki žena manji su na kraju sistole i dijastole, kao i srčani udarni volumen (26). Rutkowski i sur. nalaze da udarni volumen kod žena iznosi prosječno 69,32 mL, a kod muškaraca 89,75 mL, što bi značilo da je udarni volumen 23% manji kod žena (27).

Umnoškom srčanog udarnog volumena i srčane frekvencije, tj. broja otkucaja u minuti, dobivamo srčani minutni volumen, tj. volumen krvi koju lijevi ventrikul izbacuje u aortu u minuti (26).

Kako bi kompenziralo manji udarni volumen, žensko srce ima 6% veći broj otkucaja u minuti, ali to svejedno nije dovoljno za izjednačenje vrijednosti srčanog minutnog volumena koji je kod muškaraca na poslijetku veći.

Indeksiranjem srčanog minutnog volumena s mišićnom masom tijela koja kod žena iznosi 35,6 kg, a kod muškaraca 56,7 kg dobivamo da je srčani minutni volumen po kilogramu mišićne mase 21% veći kod žena nego kod muškaraca (0,126 L/[kg·min] kod žena te 0,104 L/[kg·min] kod muškaraca) (14).

Ejekcijska frakcija često se koristi kao mjera sistoličke efikasnosti ventrikula (28).

Ona je definirana je kao omjer udarnog volumena i volumena na kraju dijastole.

Ejekcijska frakcija kod žena je 7% veća u desnom, a 11% veća u lijevom ventrikulu (14).

Objašnjenje takve razlike krije se u činjenici da je veličina ženskog srca u sistoli disproporcionalno manja od muškog srca (14). Ženska srca su manja i kada pokušamo relativizirati srce u odnosu na tijelo, indeksiranjem volumena ventrikula na kraju sistole i na kraju dijastole sa površinom tijela (*BSA-Body Surface Area*) (28).

Postavlja se pitanje, trebaju li dijagnostički kriteriji za smanjenu ejekcijsku frakciju biti drugačiji za muškarce i žene? Chung AK i sur. definiraju smanjenje ejekcijske frakcije kao vrijednosti ispod 61% kod žena te 55% kod muškaraca (28). Prema takvim bi kriterijima kod žena sistolička disfunkcija bila dijagnosticirana pri vrijednostima koje su trenutno smatrane urednim.

Kontraktilnost ženskog srca je 10-14% veća u odnosu na muško, što je povezano s izmjerenim veličinama naprezanja oba ventrikula. Izmjerene i izračunate vrijednosti naprezanja veće su u srcu žena; cirkumferencijalno za 11%, a longitudinalno za 14% prema Lawton JS i sur (26). Litvinuková i sur. su utvrdili da je udio ventrikularnih kardiomiocita $56 \pm 9\%$ u ženskom te $47 \pm 11\%$ u muškom srcu, što bi moglo objasniti razliku u naprezanju, to jest pojavu većeg naprezanja u ventrikulima žena (26).

Promjena odnosa veličina ejeckijske frakcije se javlja vježbanjem, kada ejeckijska frakcija muškaraca postaje veća nego u žena (25).

Ovo je posljedica različitih mehanizama kojima žene i muškarci povećavaju udarni volumen. Vrijednosti udarnog volumena se vježbanjem povećavaju kod oba spola, kod muškaraca povećanjem ejeckijske frakcije, koja se kod žena blago povećava. Kod žena se udarni volumen povećava na temelju povećanja endijastoličkog srčanog volumena. Pojačana tjelesna aktivnost dovodi i do ubrzanja pulsa, koje je veće kod žena (26). Suprotno zaključuju Sydo N, Abdelmoneim SS i Allison TG, koji nalaze brži porast pulsa kod mladih muškaraca u odnosu na žene, prema članku objavljenom u Časopisu Američkog društva za kardiologiju (*JACC; Journals of the American College of Cardiology*) (29).

Također, nađeno je da opadanje pulsa s dobi ima strmiju putanju kod muškaraca (29).

Dovodi se u pitanje tradicionalna formula za računanje maksimalnog pulsa koja je od 1970-ih definirana kao $220 - \text{dob}$ (30). Korištenjem te formule kod mladih žena izračunati puls premašuje stvarne vrijednosti, a kod starijih žena je izračunata vrijednost manja od stvarne (30).

Elektrokardiogram (EKG), kao jedna od najčešćih metoda evaluacije srčane aktivnosti, čini osnovu gotovo svakog kardiološkog pregleda (25). Ovom metodom bilježimo električnu aktivnost srca, depolarizacije i repolarizacije, koje dovode do kontrakcije i relaksacije miokarda (31). Depolarizacija atriya je prikazana P-valom, a depolarizacija ventrikula QRS kompleksom (25).

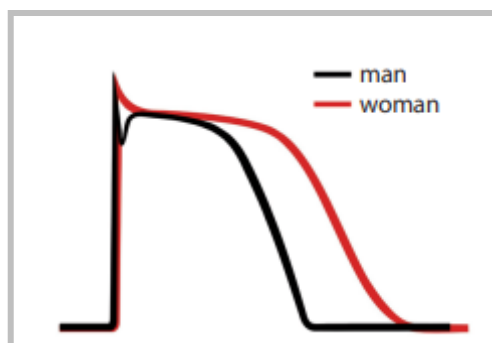
Repolarizacija atriya prekrivena je QRS kompleksom, dok je T-val prikaz repolarizacije ventrikula (25).

QT interval definiramo kao vrijeme od početka QRS kompleksa do kraja T-vala označava vrijeme stimulacije ventrikula, tj. vrijeme trajanja ventrikulskog akcijskog

potencijala (32). J-točka označava kraj depolarizacije ventrikula. To je točka na kraju QRS kompleksa u kojoj je vrijednost potencijala jednaka nuli (33). JT-interval računamo tako da od QT intervala oduzmemo trajanje QRS-kompleksa ($JT = QT - QRS$).

ST kut je kut između izoelektrične linije i prvih 80 ms ST segmenta (25).

Gotovo svaka komponenta EKG-a ima drugačije značajke kod muškaraca i žena, što se objašnjava posljedicom različite morfologije akcijskog potencijala, koji kod žena dulje traje pokazujući sporiju fazu 3 repolarizacije, ali i razlikama u morfologiji srca (34).



Slika 4. Morfologija akcijskog potencijala ventrikula u žena (crveno) i muškaraca (crno); Modificirano prema (34), stranica 2

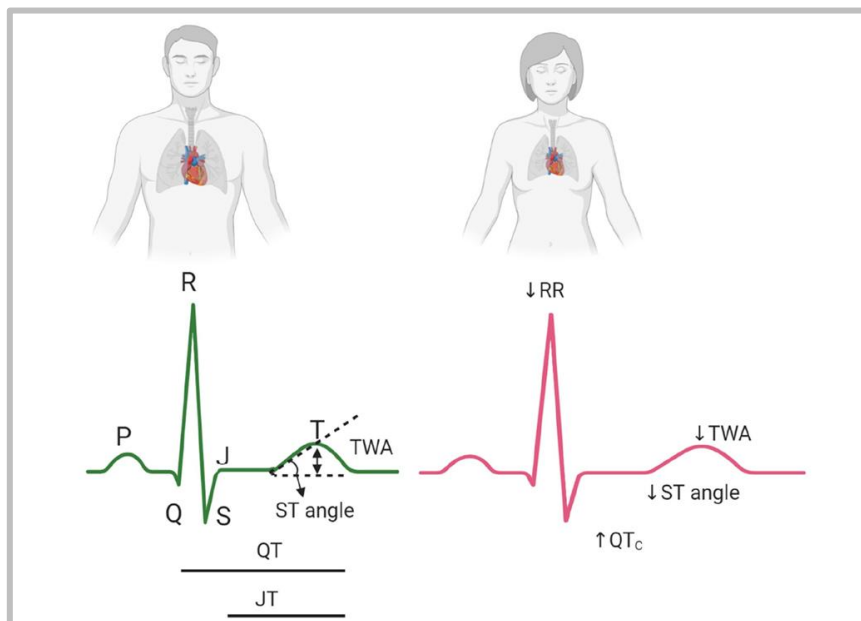
Tablica 1. Usporedba razlika EKG zapisa kod muškaraca i žena. (tablica 1. izrađena prema (34), stranica 3)

EKG parametri	Muškarci	Žene
Br. otkucaja srca u mintuti		<
Vraijabilnost pulsa	>	
Amplituda P-vala		<
Trajanje P-vala	>	
PR interval	>	
Amplituda QRS kompleksa	>	
Trajanje QRS kompleksa	>	
QT interval		<
JT interval		<
QT disperzija	>	
Amplituda T-vala	>	
Trajanje T-vala		<
Amplituda J točke	>	
Amplituda ST segmenta	>	

Zanimljivo je istraživanje provedeno korištenjem umjetne inteligencije na više od ¼ milijuna EKG zapisa. Naime, algoritam umjetne inteligencije je u više od 90% slučajeva točno identificirao spol pacijenata samo putem EKG zapisa (35)

Trajanje P-vala i PR intervala dulje je kod muškaraca nego kod žena, dok je amplituda P-vala i PR intervala veća kod žena (34), iako se kod oba spola trajanje i amplitude smanjuju s dobi. Jedno od mogućih objašnjenja je povezanost manjih dimenzija srca žena i kraćeg vremena potrebnog za aktivaciju (36). Važna je relacija PR intervala i ST segmenta, jer se smatra da kraći PR interval kod žena može dovesti do depresije ST segmenta bez ishemije. Objašnjenje takvog fenomena leži u superimpoziciji vala repolarizacije atriya (34).

RR interval, definiran kao vrijeme između dva sukcesivna R-zupca (37), kraći je kod žena (803 +/- 129 ms) nego kod muškaraca (877 +/- 86 ms) (38). Trajanje RR intervala obrnuto je proporcionalno broju otkucaja srca u minuti, što objašnjava kraći RR interval kod žena, kod kojih je prosječan broj otkucaja srca u minuti 6% veći (39).



Slika 5. Razlike u elektrokardiogramu muškarca (zeleno) i žene (ružičasto); Preuzeto iz (25), stranica 3

Kod žena QRS kompleks ima manju amplitudu te u prosjeku 10 ms kraće trajanje nego kod muškaraca (40). Unatoč činjenici da je muško srce veće mase i debljih

ventrikularnih stijjenki, Hnatkova K. i sur. utvrdili su da razlika u QRS kompleksu postoji i nakon prilagodbe vrijednosti za BMI i masu lijevog ventrikula (41).

Sukladno tim spoznajama su modificirani EKG kriteriji za postavljanje dijagnoze hipertrofije lijevog ventrikula. Prema tim kriterijima zbroj R-zupca u aVL vodu i S-zupca u V3 vodu mora biti >28 mm kod muškaraca te >20 mm kod žena (34).

Zanimljiva je i poveznica nađena između iznenadne srčane smrti i trajanja QRS kompleksa. Rizik za iznenadnu srčanu smrt se peterostruko povećava kod trajanja QRS kompleksa ≥ 100 ms u odnosu na skupinu s trajanjem <85 ms (42). Slični su i rezultati istraživanja kohorte od 2049 muškaraca koje je pokazalo da je trajanje QRS kompleksa nezavisan prediktor iznenadne srčane smrti kod muškaraca (43).

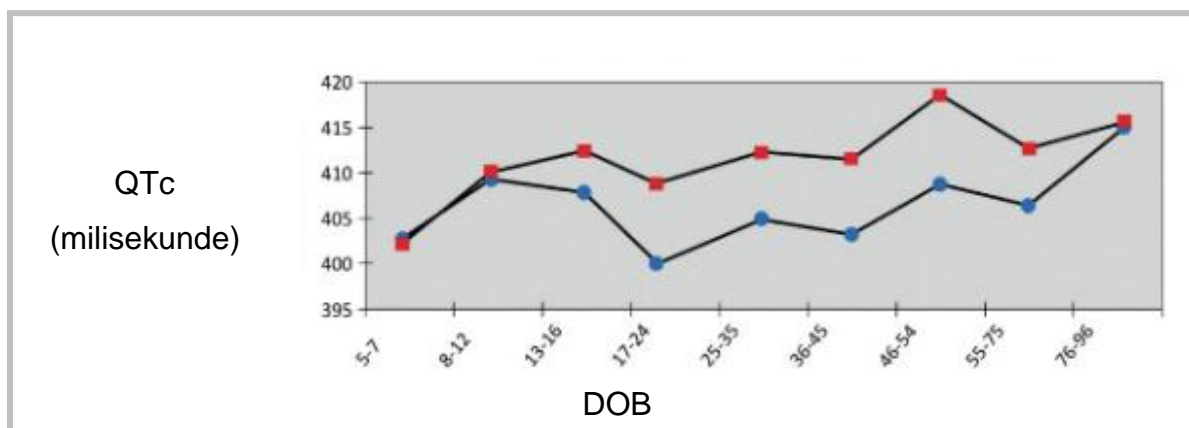
QT interval, koji označava trajanje ventrikulskog akcijskog potencijala, prosječno traje kraće kod muškaraca, što je objašnjeno kraćim trajanjem akcijskog potencijala i repolarizacije kod muškaraca (34).

Ako uzmemo u obzir činjenicu da je QT interval zbroj QRS kompleksa i JT intervala te da je kod žena QRS kompleks kraći, možemo zaključiti da razlika u QT intervalu proizlazi iz duljeg JT intervala kod žena.

QTc je oznaka za korigirani QT interval u odnosu na puls (44). Korekcija se provodi putem nekoliko mogućih formula (Bazett, Fridericia, Framingham, Hodges). Na primjer, Bazettova formula u omjer stavlja QT interval i korijen prethodnog R-R intervala (45). Takva korekcija omogućuje da usporedimo QT intervale i pri različitim vrijednostima srčanih otkucaja u minuti (46). Korekciju je bitno učiniti jer brži puls skraćuje QT interval, a sporiji ga produžuje. Tako kod pacijenata bržeg pulsa možemo pogrešno zaključiti da njihov QT interval nije produžen te da nemaju povećan rizik od aritmije, što bi bio propust, jer u obzir nije uzeta vrijednost korigiranog QT intervala (44).

Razlike u trajanju QTc intervala javljaju se u pubertetu, dok su kod djece zanemarive. Naglašenija je promjena kod dječaka, kod kojih se QTc interval skraćuje (34).

Vrijednosti QTc koje kod odraslih smatramo prihvatljivima su <470 ms kod žena i <450 ms kod muškaraca. Starenjem dolazi do prolongiranja QTc, koje je naglašenije kod muškaraca nego kod žena (44), tako da u dobi od 60 godina QTc interval ne pokazuje značajne razlike među spolovima (34). Iz toga proizlazi da je muški spol protektivni faktor od fatalnih aritmija u mlađoj dobi, ali starenjem se ta protekcija smanjuje (44).



Slika 4. Promjena vrijednosti QTc u milisekundama obzirom na dob u godinama kod muškaraca (plavo označeno) i žena (crveno označeno); Modificirani prema (34), stranica 5

Smatra se da temelj takvih razlika leži u utjecaju spolnih hormona, što podupire činjenica da se razlike javljaju u pubertetu i da su detektirani androgeni receptori na površini kardiomiocita (25).

Spolni hormoni djeluju preko mehanizma modulacije unutarstaničnog prometa Ca^{2+} te regulacijom ionskih kanala (25).

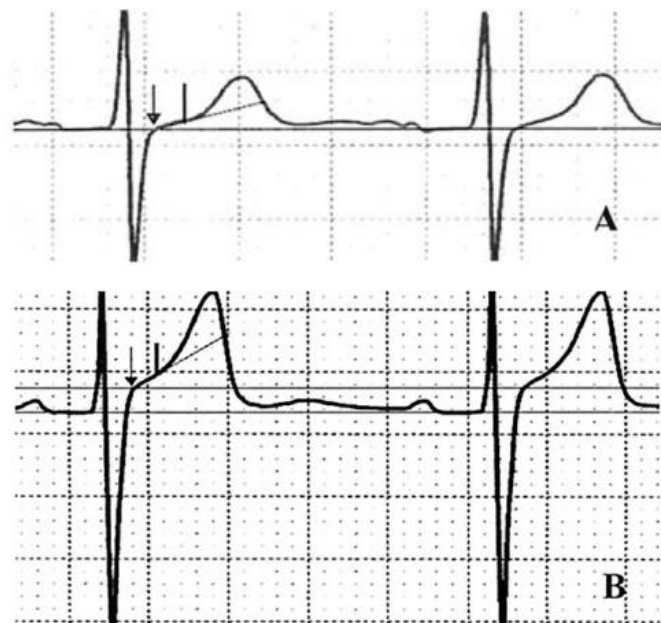
Testosteron ubrzava ventrikularnu repolarizaciju, što objašnjava kraći QT interval i QTc kod muškaraca (47). Takvo objašnjenje podupire i istraživanje provedeno na muškarcima koji su kastrirani, kod kojih je trajanje QT intervala duže u odnosu na grupu zdravih muškaraca (47).

Prema Gökçe M i sur., kod žena protektivnu ulogu ima progesteron, za razliku od estrogena (48). Davanjem hormonskih nadomjestaka kod postmenopausalnih žena utvrđeno je da kombinirani nadomjesci (koji sadrže i progesteron i estrogen) ne dovode do promjena u trajanju QT intervala, dok nadomjesci bez progesterona dovode do produljenja QT intervala (49).

Produljenjem QT intervala povećava se rizik za pojavu polimorfne ventrikularne tahikardije *torsades de pointes*. Ne samo da je kod žena u startu QT interval dulji, već kod njih nalazimo i drugačiji odgovor na lijekove koji produljuju ventrikularnu repolarizaciju. Takvi lijekovi kod žena izazivaju veće produljenje QT intervala nego u muškaraca, što povećava rizik pojave ventrikularnih aritmija za 2-3 puta u odnosu na muškaraca (40). Najčešće se radi o lijekovima iz skupine antiaritmika, na primjer kvinidin, sotalol, dofetilid (25).

Prethodno spomenuta brža repolarizacija kod muškaraca razlog je drugačije morfologije J točke i ST segmenta. Kod muškaraca je J točka viša, a ST segment, tj

kut ST segmenta strmiji. Da te razlike modulira testosteron dokazuje i promjena razlika tih elemenata EKG-a ovisna o dobi i spolu. Kao i kod QT intervala, razlike se počinju zapažati početkom djelovanja testosterona, tj. ulaskom u pubertet, a smanjuju se u starosti. Važnost takve razlike leži u povezanosti s povećanom pojavnosti Brugada sindroma i sindroma rane repolarizacije u muškoj populaciji, koji čine više od $\frac{3}{4}$ oboljelih (34).



Slika 6. Usporedba EKG zapisa iz odvoda V3. Strelicom je označena J-točka. Kratkom vertikalnom linijom je označena granica od 60 ms nakon J-točke. (A) Primjer „ženskog uzorka“, J točka je na razini Q-Q- linije i ST kut je 19°. (B) Primjer „muškog uzorka“, J točka je 0.1 mV iznad Q-Q linije i ST kut je 36°. Linija paralelna Q-Q liniji je na razini J – točke.; Preuzeto iz (50), stranica 2

Spoznavanjem prethodno nabrojanih razlika postavlja se pitanje je li moguće odrediti točne kriterije kojima bismo samo putem EKG zapisa mogli znati radi li se o ženi ili muškarcu. To pitanje postavljali su Lipeschkin and Surawicz 1953. godine, a zanimljive rezultate donijelo je istraživanje Surawicz B i Parikh SR (50) 2002. godine na (slika 6.) segmentu EKG zapisa koji prikazuje ranu fazu ventrikularne repolarizacije. Na uzorku od 1073 ljudi dobi od 5 do 96 utvrdili su da je prevalencija nedeterminiranih EKG zapisa samo 10% kod oba spola (50). Uzorci su podijeljeni u tri kategorije (ženski, muški i nedeterminirani) definirane visinom J-točke i kutom ST

segmenta, koji je u ovom istraživanju definiran kao kut između izoelektrične linije i prvih 60ms ST segmenta.

Ženski uzorak definiran je kao J točka $<0,1$ mV u svim odvodima od V1 do V4.

Da bi uzorak bio muški J točka mora biti veća ili jednaka $0,1$ mV i ST kut veći ili jednak 20° u barem jednom od odvoda od V1 do V4.

Nedeterminirani uzorak je onaj čija je J točka veća ili jednaka $0,1$ mV, a kut ST kut manji od 20° u svakoj od elektroda od V1 do V4.

Zaključeno je i da su promjene uzoraka s dobi sukladne s teorijom utjecaja spolnih hormona na pojedine segmente EKG zapisa (50). Nema značajnih razlika među spolovima do 16. godine života, a nakon toga ženski uzorak ima relativno pravilnu distribuciju uz minimalne promjene obzirom na dob. S druge strane, kod muškaraca se znatno mijenja prevalencija uzorka obzirom na dob, koja iznosi 91% u dobnoj skupini 17-24 godine te konstantnim opadanjem prevalencije dolazi do samo 14% u starijoj dobi (50). Takvi pronalasci koreliraju s promjenama u QT intervalu, J-točki i ST segmentu koje su navedene na prethodnoj stranici, a koje kod muškaraca pokazuju veću dinamiku promjena starenjem nego kod žena.

4. RAZLIKE U PATOLOGIJI

4.1. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

4.1.1. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Prema smjernicama Europskog društva za hipertenziju (EHS - *European Society of Hypertension*) obnovljenim 2023. godine arterijska hipertenzija (AH) je definirana kao vrijednosti krvnog tlaka $>140/90$ mm Hg, što je nepromijenjeno u odnosu na smjernice izdane 2018 (51).

Obzirom na varijabilnost krvnog tlaka smjernice nalažu da je za dijagnozu hipertenzije potrebno 2-3 posjeta liječniku (52). Iznimka su slučajevi gdje je kardiovaskularni rizik iznimno visok, pacijenti s oštećenjem organa uzrokovanim hipertenzijom (HMOD; *Hypertension-mediated organ damage*) i hipertenzija stadija 3, kod kojih je moguće odmah postaviti dijagnozu arterijske hipertenzije (51,52).

Preporuča se izbjegavati konzumaciju cigareta i kofeinskih napitaka te pojačane tjelesne aktivnosti pola sata prije mjerenja. Mjerenje se provodi nakon 3-5 minuta relaksacije u ordinaciji, u mirnoj sobi, ugodne temperature. Tlak se tokom jednog posjeta izmjeri tri puta u intervalima od jedne minute te se uzima prosjek mjerenja (52).

Za razliku od smjernica Europskog društva za hipertenziju, najnovije smjernice Američkog društva za kardiologiju i Američkog udruženja za srce - *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* predlažu da se granica za dijagnozu hipertenzije spusti na vrijednost krvnog tlaka 130/80 mmHg (52).

Tablica 2. Kategorije arterijskog tlaka; Preuzeto iz (53), str. 1

Kategorija arterijskoga tlaka	Sistolički		Dijastolički
optimalan	<120	i	<80
normalan	120 - 129	i/ili	80 - 84
visoko normalan	130 - 139	i/ili	85 - 89
stupanj I. AH	140 - 159	i/ili	90 - 99
stupanj II. AH	160 - 179	i/ili	100 - 109
stupanj III. AH	>180	i/ili	>110
izolirana sistolička AH	≥ 140	i	< 90

AH – arterijska hipertenzija

4.1.2. PROCJENA KARDIOVASKULARNOG RIZIKA

Nakon postavljanja dijagnoze arterijske hipertenzije važno je učiniti daljnje korake u procjeni ukupnog kardiovaskularnog rizika, jer arterijska hipertenzija nije samo zasebna bolest, već čini i jedan od najvažnijih modificirajućih rizičnih čimbenika KVB i nerijetko je praćena drugih kardiovaskularnim komorbiditetima (53). Prema istraživanju „*the Prospective Studies Collaboration Group*“, porast sistoličkog tlaka za 20 mmHg ili dijastoličkog za 10 mmHg udvostručuje rizik za moždani udar i bolesti koronarnih arterija (52).

Pacijente s dijagnosticiranom arterijskom hipertenzijom svrstavamo u skupinu ukupnog rizika (tablica 4) koristeći vrijednosti arterijskog tlaka, ali i podatke o ostalim čimbenicima rizika, nastalim oštećenjima ciljnih organa (tablica 3) i komorbiditetima kao što su dijabetes, bubrežna ili druga KVB (53).

Tablica 3. Čimbenici rizika, nastala oštećenja ciljnih organa i komorbiditeti koji utječu na procjenu ukupnog KV rizika; Preuzeto iz (53), stranica 12

Čimbenici koji, osim na ordinacijski arterijski tlak, utječu na prognozu i stratifikaciju kardiovaskularnoga rizika
Muški spol
Dob (muškarci ≥55; žene ≥65 godina)
Pušenje
Dislipidemija: <ul style="list-style-type: none"> • ukupni kolesterol ≥ 4,9 mmol/L i/ili • LDL kolesterol > 3 mmol/L i/ili • HDL kolesterol < 1,0 mmol/L u muškaraca, < 1,2 mmol/L u žena i/ili • trigliceridi > 1,7 mmol/L
Glukoza u krvi nataše 5,6 do 6,9 mmol/L
Abnormalan nalaz testa opterećenja glukozom
Pretilost (indeks tjelesne mase ≥30 kg/m ²)
Abdominalna pretilost (opseg struka u muškaraca ≥ 102 cm, u žena ≥ 88 cm)
Obiteljska anamneza preuranjene kardiovaskularne bolesti (u muškaraca prije 55., u žena prije 65. godine)
Asimptomatsko oštećenje organa
Tlak pulsa ≥ 60 mmHg (u starijih)
Hipertrofija lijeve klijetke na temelju EKG nalaza: Sokolow-Lyonov indeks (S u V1 + R u V5/V6) >35 mm, RaVL >11 mm, Cornellov umnožak (S u V3 + R u aVL) >28 mm (muškarci); >20 mm (žene)
Ehokardiografski nalaz hipertrofije lijeve klijetke (indeks mase lijeve klijetke >115 g/m ² za muškarce; >95 g/m ² za žene)
Zadebljanje stijenke karotidne arterije (IMT >0,9 mm) ili aterosklerotski plak
Karotidno-femoralna brzina pulsnoa vala PWV >10 m/s
Pedobrahijalni indeks <0,9
Kronična bubrežna bolest: eGFR 30-60 mL/min/1,73 m ²
Mikroalbuminurija (30 – 300 mg/24 sata) ili omjer albumin/kreatinin 30 – 300 mg/g; po mogućnosti iz prvoga jutarnjeg spot uzorka urina
Šećerna bolest
Glukoza u krvi natašte ≥7 mmol/L u dvama uzastopnim mjerenjima ili HbA1c >7 %
Glukoza u krvi na kraju testa opterećenja šećerom ≥11 mmol/L
Bubrežna ili kardiovaskularna bolest
Cerebrovaskularna bolest: ishemijski moždani udar, krvareći moždani udar, prolazni cerebralni poremećaj
Koronarna bolest srca: infarkt miokarda, angina pektoris, stanje nakon revaskularizacije perkutanom intervencijom ili kirurškim premoštenjem
Srčano popuštanje, uključujući zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom
Simptomatska aterosklerotska bolest arterija donjih udova
Kronična bubrežna bolest s eGFR <30 mL/min/1,73 m ² i/ili proteinurija > 300 mg/24 h
Uznapredovala retinopatija (krvarenja, eksudati, edem papile)

Tablica 4. Stratifikacija ukupnog rizika temeljena na vrijednostima arterijskog tlaka i drugih čimbenika rizika te oštećenja ciljnih organa i prisutnog pobola; Preuzeto iz (53), stranica 12

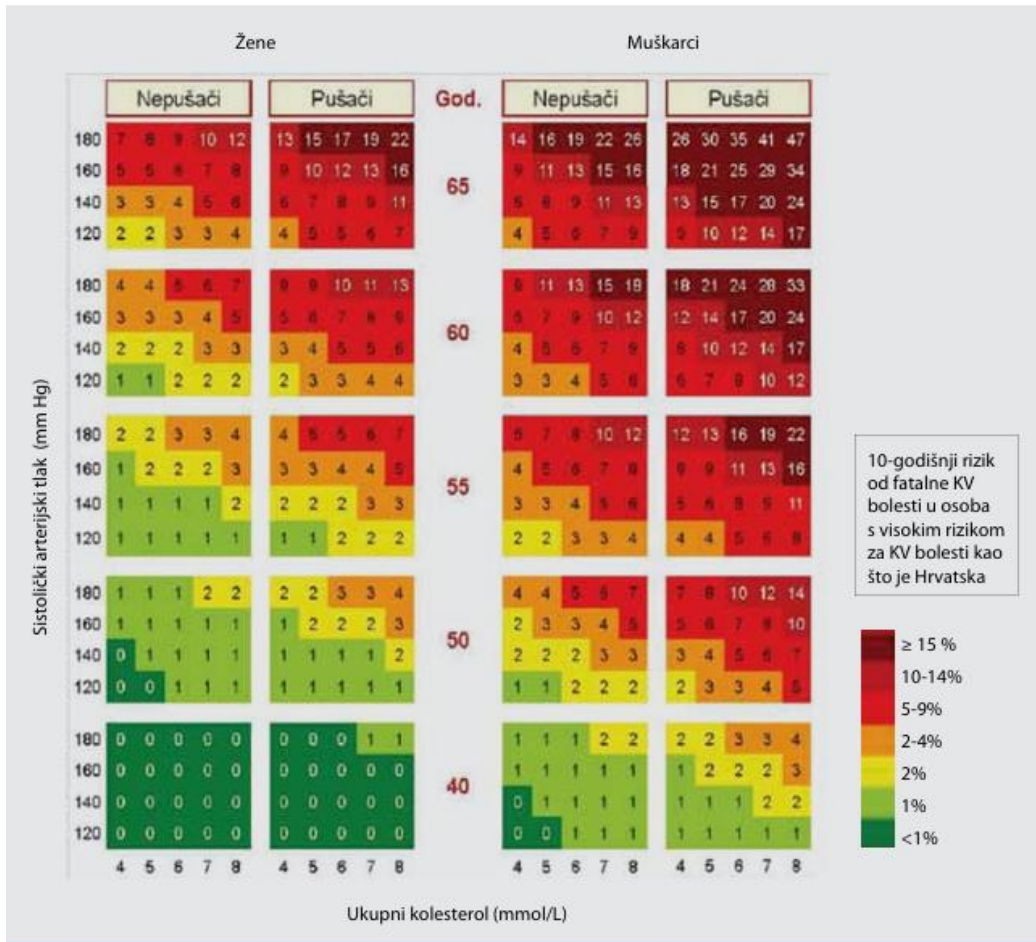
Drugi čimbenici rizika, asimptomatsko oštećenje organa ili bolest	Arterijski tlak			
	Visoko normalan SAT 130 - 139 i/ili DAT 85 - 89	Stupanj I. AH SAT 140 - 159 i/ili DAT 90 - 99	Stupanj II. AH SAT 160 - 179 i/ili DAT 100 - 109	Stupanj III. AH SAT ≥180 i/ili DAT ≥110
Bez drugih ČR-a	Nizak rizik	Nizak rizik	Umjeren rizik	Visok rizik
1 - 2 ČR	Nizak rizik	Umjeren rizik	Umjeren do visok	Visok rizik
≥3 ČR	Nizak do umjeren	Umjeren do visok	Visok rizik	Visok rizik
OCO, KBB stadij 3 ili ŠB	Umjeren do visok	Visok rizik	Visok rizik	Vrlo visok rizik
Simptomatska KBS, KBB ≥ 4 ili ŠB s OCO i/ili ČR	Vrlo visok rizik	Vrlo visok rizik	Vrlo visok rizik	Vrlo visok rizik

AH – arterijska hipertenzija; SAT – sistolički arterijski tlak; DAT – dijastolički arterijski tlak; ČR – čimbenici rizika – vidjeti u tablici 30; OCO – oštećenje ciljnih organa; KBB – kronična bubrežna bolest; ŠB – šećerna bolest; KBS – koronarna bolest srca

Zatim se procjenjuje rizik za smrt od fatalnog kardiovaskularnog događaja u narednih 10 godina prema bodovnom sustavu SCORE2 (*Systemic Coronary Risk Evaluation 2*) osoba dobi od 40 do 69 godina. Za starije osobe, koje pripadaju dobnoj skupini 70-89 godina, koristi se modificirani bodovni sustav SCORE2 – OP (54).

Važno je koristiti odgovarajući bodovni sustav obzirom na razinu rizika pojedine države, prilagođenom nacionalnom mortalitetu od KVB koje objavljuje SZO (Svjetska zdravstvena organizacija) (53). Republika Hrvatska prema toj kategorizaciji spada u zemlje visokoga KV rizika (53). Podaci koji su potrebni za procjenu SCORE2 rizika su spol, dob, vrijednosti ukupnog kolesterola i sistoličkog krvnog tlaka te pušački status. Dobivena vrijednost relativnog rizika >5% spada u skupinu područjem visokog rizika, a >10% vrlo visokog rizika (53).

Svrha procjene rizika različita je kod pojedinih pacijenata. Kod pacijenata sa 1. stupnjem AH koristi kao alat za procjenu treba li i kojom dinamikom uvesti farmakološku terapiju, kod pacijenata 2. i 3. stadija služi za procjenu strategije praćenja (52). Također, mogu se koristiti kao alat za poticanje pacijenata na promjenu životnih navika tako što npr. ukažemo pacijentu mlađe životne dobi da imaju veći kardiovaskularni rizik u odnosu na svoje vršnjake (53). Unatoč koristi koju ovakvi sustavi procjene rizika imaju, negativna je što je često rizik procijenjen kao niži nego što zapravo jest u mlađim dobnim kategorijama, pogotovo kod žena (51).



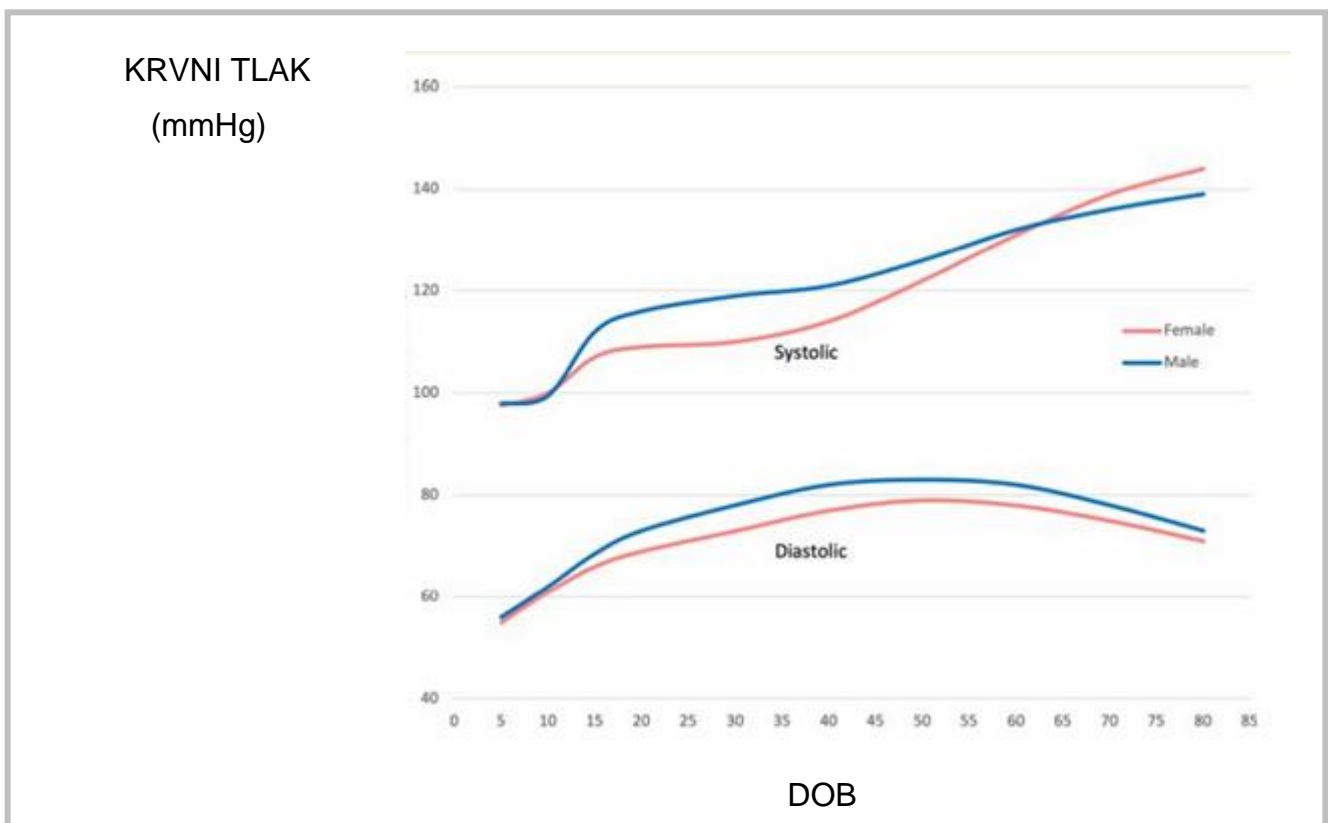
Slika 7. Procjena 10-godišnjeg rizika od kardiovaskularne smrti prema SCORE2 sustavu za Hrvatsku; Preuzeto iz (53), stranica 13

4.1.3. EPIDEMIOLOGIJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Prema SZO AH je najprevalentiji kardiovaskularni poremećaj koji pogađa 34% muškaraca i 32% žena u skupini od 30 do 79 godina, ukupno oko 1,29 milijardi ljudi (55). Prevalencija hipertenzije kod oba spola raste s dobi, međutim dinamika tog porasta je različita (56). Smatra se da do dobi od 7 godina nema znatne razlike između tlaka djevojčica i dječaka, međutim, do početka puberteta sistolički tlak raste malo brže kod djevojčica (56).

Ulaskom u pubertet dječacima raste sistolički tlak, koji je od 13 do 15 godina života viši za otprilike 4 mmHg, a od 16 do 18 godina viši za 10-14 mmHg od sistoličkog tlaka djevojčica (57).

Tlak kod oba spola nastavlja rasti, a u periodu između 3. i 4. desetljeća rast sistoličkog tlaka kod žena znatno se ubrzava (56). Taj rast je toliko intenzivan da u 6. desetljeću života sistolički tlak žena ima veće vrijednosti u odnosu na sistolički tlak muškaraca, a samim time žene imaju i veću prevalenciju hipertenzije (58).



Slika 8. Krivulje razvoja dijastoličkog (donje dvije krivulje) i sistoličkog (gornje dvije krivulje) tlaka kod muškaraca (plavo obojane krivulje) i žena (narančasto obojane krivulje) s dobi ; Modificirano prema (56), stranica 3 (prvotno bazirano na O’Keeffe i sur., Shen i sur.te Ji i sur.)

4.1.4. RIZIČNI FAKTORI ZA NASTANAK HIPERTENZIJE

Na temelju opisanih promjena tlaka zaključeno je da hormoni gonada imaju utjecaj na promjenu trajektorija arterijskog tlaka s dobi, ali oni nisu jedini čimbenici (57).

Smatra se da su takve promjene posljedica razlika i u djelovanju RAAS (renin-angiotenzin-aldosteron sustava), dušičnog oksida (NO), autonomnog živčanog sustava, komorbiditeta, specifičnih ginekoloških rizičnih faktora (menstrualni ciklus, trudnoća, menopauza...), ali i okolišnih čimbenika (56).

Autonomni živčani sustav ima važnu ulogu u regulaciji dinamike kardiovaskularnog sustava kontrolom brzine otkucaja srca i vaskularnog otpora što utječe i na vrijednosti arterijskog tlaka (59). Mehanizmi autonomne regulacije kardiovaskularnog sustava teoretski su isti u oba spola, ali postoje razlike u odgovoru autonomnog živčanog sustava i ravnoteže između njegove dvije glavne komponente – simpatikusa i parasimpatikusa (56).

Smatra se da se kod mladih žena javljaju brojni mehanizmi koji dovode do slabijeg odgovora na niske vrijednosti tlaka i posljedično se kod njih učestalije događaju „hipotenzivni događaji“ (60). Neki od tih mehanizama su manja varijabilnost pulsa i manja osjetljivost baroreceptorskog refleksa (56). Starenjem dolazi do većeg porasta aktivnosti simpatikusa i posljedično povećanjem prevalencije AH. Jedno od mogućih objašnjenja je smanjenje razine estrogena, što za posljedicu ima pojačanju simpatičku aktivnost te pojačan odgovor adrenergičkih receptora koji dovodi do efikasnije vazokonstrikcije (60).

Baroreceptorski refleksi stvaraju kratkotrajni odgovor na snižen krvni tlak, dok RAA sustav reguliranjem natriureze sudjeluje i u kroničnom odgovoru. Fiziološki taj sustav funkcionira tako da se secenira renin kao odgovor na snižene vrijednosti krvnog tlaka (61). Sljedeći je korak djelovanje angiotenzina II čije su uloge brojne: povećava apsorpciju natrija direktnodjelovanjem na Na/H antiport u proksimalnim zavijenim tubulima, ali i indirektno poticanjem sekrecije aldosterina iz korteksa adrenalne žlijezde koji također djeluje na povećanje reapsorpcije natrija. Osim toga angiotenzin II dovodi do kontrakcije glatkih mišića arteriola što dovodi do vazokonstrikcije te pojačanog otpuštanja vazopresina iz hipotalamusa. U konačnici dolazi do porasta krvnog tlaka (61).

Nađeno je da testosteron djeluje na povećanje krvnog tlaka stimulacijom RAA sustava. James GD i sur. su kroz devet godina redovno mjerili plazmatsku aktivnost

kod žena i muškaraca te su ustanovili da je ona 27% veća kod muškaraca bez obzira na dob (62).

Estrogen ima suprotan učinak, on smanjuje plazmatsku aktivnost renina (56). Takav inhibitorni učinak estrogena na RAA sustav vjerojatno protektivno djeluje kod žena prije menopauze, kako navode Tamargo J i sur (63). Od ostalih antihipertenzivnih učinaka estrogena je stimulacija produkcije dušičnog oksida (NO) što dovodi do endotelne vazodilatacije te protuupalni učinak estrogena (56).

Obzirom na činjenicu da se rast sistoličkog tlaka kod žena javlja u srednjoj životnoj dobi, postavlja se pitanje koliki utjecaj imaju specifični čimbenici kao što je trudnoća. Kohortna studija provedena na 54588 rođkinja pratila je pojavnost hipertenzije u povezanosti s trudnoćom kroz 32 godine (64). Kao skupina interesa definirane su žene kod kojih je tijekom trudnoće dijagnosticirana gestacijska hipertenzija ili preeklampsija (definirana kao pojava hipertenzije s proteinurijom nakon 20. tjedna trudnoće) (65). Učestalost preeklampsije je 1 na 20 trudnoća, kako navode Verloren S i sur (66). U ispitivanoj skupini je pojavnost kronične arterijske hipertenzije bila dva puta veća u odnosu na kontrolnu skupinu žena (65).

Zanimljivi su i rezultati retrospektivnog kohortnog istraživanja provedenog na 3925 porođaja u periodu od 2016. do 2018. godine (67). Podaci o arterijskom tlaku zabilježeni su na postpartalnim pregledima te su praćeni podaci iz medicinskih kartona kroz cijelu godinu nakon poroda. Izuzete su pacijentice s prethodno dijagnosticiranom hipertenzijom te pacijentice kod kojih su se javili poremećaji krvnog tlaka vezani uz trudnoću (gestacijska hipertenzija i preeklampsija). Utvrđeno je da se dijagnoza *de novo* postpartalne hipertenzije javila u 1 od 10 žena koje su imale normotenzivne trudnoće (67).

Poremećaji ravnoteže estrogena i androgena kao što je sindrom policističnih jajnika također povećavaju rizik od razvoja hipertenzije kod žena, prema Boomsma CM i sur. (56). Rizik je povećan i kod žena s virilizirajućim tumorima, što dodatno potvrđuje ulogu testosterona kao čimbenika rizika za hipertenziju (56).

4.1.5. OŠTEĆENJE ORGANA UZROKOVANO HIPERTENZIJOM

HMOD je akronim za *hypertension-mediated organ damage*, tj. oštećenje organa uzrokovano hipertenzijom (51). Odnosi se na promjene strukture i funkcije arterijske vaskulature ili takozvanih ciljnih organa. U ciljne organe spadaju srce, bubrezi, mozak, oči; što čini pronalazak ovog oštećenja markerom za pretkliničku ili asimptomatsku bolest kardiovaskularnog sustava (52).

Važno je otkriti takvo oštećenje, jer automatski svrstava te pacijente u najvišu kategoriju kardiovaskularnog rizika i utječe na daljnje liječenje bolesti.

Takve promjene mogu biti nađene kod dugogodišnjih pacijenata s AH, ali i kod onih kod kojih se bolest tek otkrije (68). Dijagnoze koje obuhvaća HMOD navedene su u tablici 3. u dijelu „simptomatsko oštećenje organa“.

Navedena oštećenja dovode i do promjena miokarda što nazivamo hipertenzivnom bolesti srca (69). Radi se o kombinaciji hipertrofije lijeve klijetke, dilatacije atrijske i promjena koronarnih arterija kao što su aterosklerotski plakovi i stenoza (69).

Hipertrofija lijeve klijetke dijagnosticira se standardnim EKG-om putem dva indeksa (52):

1. Sokolow-Lyon indeks: $SV1+RV5 \geq 35$ mm
2. Cornell indeks: $SV3+RaVL > 28$ mm za muškarce te > 20 mm za žene

Osjetljivost je veća korištenjem transtorakalne ehokardiografije kojom promatramo parametre geometrije te sistoličke i dijastoličke funkcije LV. Hipertrofija LV je definirana kao indeks mase LV > 115 g/m² kod muškaraca, tj. > 95 g/m² kod žena (52).

Prema podacima istraživanja zaključno je da je prevalencija hipertrofije lijeve klijetke veća kod žena sa 43,4% u odnosu na 32,1% kod muškaraca (70).

Kod žena je manja mogućnost utjecaja na tijek hipertrofije implementacijom farmakološke terapije hipertenzije. Nađena je manja regresija hipertrofije LV kod žena u odnosu na muškarce mjerenjima kroz 4,8 \pm 0,9 godina, s napomenom da su svi sudionici bili na terapiji losartanom (71).

Dilatacija lijevog atrija češća je kod žena kad je riječ o pacijentima s hipertenzijom prema istraživanju Gerds E (72). U istom je istraživanju nađena i veća prevalencija dilatacije LA u pacijenata koji uz hipertenziju imaju još i hipertrofiju LV (72).

Smatra se da je ¼ svih zatajivanja srca uzrokovano hipertenzivnom bolesti srca, iako hipertenzivna bolest srca dovodi do različitog porasta rizika za zatajivanje kod muškaraca i žena (69). Framinghamska studija zaključuje da hipertenzija povećava

rizik za nastanak srčanog zatajivanja dvostruko kod žena te trostruko kod muškaraca (69).

4.1.6. HIPERTENZIJA KAO RIZIČNI FAKTOR ZA NASTANAK KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

Prema istraživanju „*The 2019 Global Burden of Disease study*“ kao najvažniji rizični čimbenik mortaliteta kod žena proglašeno je povećanje sistoličkog tlaka. Kod muškaraca se hipertenzija našla na drugom mjestu, iza pušenja (56).

Povišenje sistoličkog krvnog tlaka za 10 mmHg neće imati isti učinak kod oba spola. Otkriveno je da kod žena takav porast dovodi do 25% povećanja pojave KVB (koronarna bolest srca, ishemijska bolest srca, infarkt miokarda) u odnosu na porast od 15% koji nalazimo kod muškaraca (73).

Sukladan rezultat ima i meta-analiza spomenuta u smjernicama Europskog društva za hipertenziju, koju su proveli Hongwei Ji i sur., na 27542 osobe bez dijagnoze KVB na početku istraživanja (74). Rezultat pokazuje da je kod žena pojava KVB vezana uz manja povećanja sistoličkog krvnog tlaka. Spomenute KVB uključuju infarkt miokarda, srčano zatajivanje i moždani udar. Autori pretpostavljaju da takve razlike proizlaze iz dijagnostičkih kriterija koji su bolje prilagođeni muškom spolu (74).

Postavlja se pitanje o uvođenju spolno specifičnih dijagnostičkih kriterija pri postavljanju dijagnoze arterijske hipertenzije na temelju vrijednosti krvnog tlaka (51). Hermida RC i sur. predlažu da granična vrijednost tlaka za žene bude 125/80 mmHg (75).

4.1.7. RAZLIKE U TERAPIJI ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Preporučene nefarmakološke metode liječenja AH uključuju smanjenje unosa natrija, uvođenje redovite tjelesne aktivnosti, umjeren unos alkohola, smanjenje i prestanak pušenja te smanjenje prekomjerne tjelesne mase (51).

Učinkovitost tih metoda razlikuje se ovisno o spolu. Smanjenje unosa soli pridržavanjem DASH dijeta pokazalo se učinkovitijim kod žena, kako navodi studija koju su proveli Sacks FM i sur. (76). Rezultat njihove studije pokazuje da kod žena implementacijom DASH dijeta i minimiziranjem unosa soli dolazi do snižavanja sistoličkog tlaka za prosječno 10,5 mmHg, a kod muškaraca za 6,8 mmHg (76).

Meta-analiza temeljena na 65 radova donosi zaključak da akutni utjecaj tjelesne aktivnosti dovodi do većeg snižavanja tlaka kod muškaraca (77).

U ESH smjernicama spominje se i meta-analiza temeljena na 93 istraživanja koju su proveli Cornelissen VA i Smart NA, o utjecaju različitih modaliteta fizičke aktivnosti na redukciju arterijskog tlaka. Uvažena su samo istraživanja trajanja četiri ili više tjedana te je zaključeno da trening izdržljivosti ima odličan učinak, što se povezuje s redukcijom tjelesne mase (78). Kod muškaraca se sistolički tlak reducirao dvostruko u odnosu na žene implementacijom vježbi izdržljivosti (78) što implicira da je učinkovitost takvog oblika tjelesne aktivnosti na smanjenje arterijskog tlaka veća kod muškaraca.

4.2. AKUTNI KORONARNI SINDROM

4.2.1. DEFINICIJE I DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI

Akutni koronarni sindrom hitno je stanje koje obuhvaća dva glavna entiteta: infarkt miokarda (IM) i nestabilnu anginu pectoris (79).

Ta se dva entiteta razlikuju po postojanju nekroze miokarda, koja je prisutna kod IM. Biomarker nekroze miokarda je promjena razine srčanog troponina (80).

Prema 4. univerzalnoj definiciji IM, isti je definiran kao akutna ozljeda miokarda s kliničkim znakovima ishemije. Za dijagnozu je potreban jedan od pet kriterija uz rast ili pad vrijednosti troponina (81). Tih pet kriterija su: 1. simptomi akutne kronarne ishemije, 2. novonastale promjene na EKG zapisu uzrokovane ishemijom, 3. novonastali abnormalni Q-valovi, 4. vizualno dijagnosticiran gubitak vijabilnog miokarda ili abnormalno kretanje bilo kojeg zida miokarda uslijed ishemije, 5. angiografski identificirani tromb u koronarnim arterijama (81).

Pod pojam nestabilne angine spadaju: angina u mirovanju, progredirajuća angina, novonastala angina stadija tri prema klasifikaciji CCS (*Canadian Cardiovascular Society Classification System for Angina Pectoris*), već prethodno dijagnosticirana angina pojačane učestalosti, trajanja ili s promjenom gradusa prema CCS (npr. porast za ≥ 1 stadij CCS ili ulazak u CCS klasu 3) (82).

4.2.2. EPIDEMIOLOGIJA AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA

Kao što je već navedeno, KVB su vodeći uzrok smrti u svijetu. Njima se pripisuje 1/3 svih smrti godišnje, a većina tih smrti uzrokovana je ishemijskom bolesti srca (2). Ishemijska bolest srca prema procjenama godišnje u svijetu uzrokuje 7,5 milijuna smrti, od kojih 1,8 milijuna u podlozi ima AKS. Incidencija AKS-a raste s dobi te je do 60. godine AKS učestaliji kod muškaraca. Međutim, u dobnim skupinama iznad 75 godina vodstvo preuzimaju žene (83).

Prema najnovijim istraživanjima, javlja se porast smrtnosti čak i u mlađih žena (84).

4.2.3. RAZLIKE U SIMPTOMATOLOGIJI IZMEĐU MUŠKARACA I ŽENA

Sustavni pregled literature učinjen na 27 studija, koje sveukupno broje 1 226 163 sudionika, donosi analizu pojavnosti simptoma prema spolovima (85). Bol u prsima

najčešći je simptom kojim se AKS prezentirao kod oba spola s prevalencijom većom od 70%. Na drugom mjestu, s prevalencijom većom od 40%, je pojačano znojenje tj. dijaforeza, a na trećem dispneja. Zatim slijede: bol u lijevoj/desnoj ruci/ramenu, mučnina i povraćanje.

Iako je nađeno značajno preklapanje u pojavnosti svih najčešćih simptoma, prevalencija dvaju vodećih simptoma manja je kod žena: prevalencija prekordijalne boli je za 4%, a prevalencija dijaforeze za 3% manja. S druge strane, kod žena je malo veća prevalencija dispneje, mučnine, povraćanja te boli locirane između lopatica.

Ostali simptomi koji nisu pokazali značajniju razliku i pojavnosti između spolova su bol u lijevoj ili desnoj ruci ili ramenu, abdominalna bol, epigastrična bol i probavne smetnje (85).

4.2.4. ODGODA U ZBRINJAVANJU

Vrijeme se pokazalo kao važan čimbenik koji dovodi do razlike u ishodima AKS kod muškaraca i žena. Zanimljiv je zaključak koje donosi istraživanje temeljeno na podacima iz observacijskog registra ISACS-TC (*International Survey of Acute Coronary Syndrome in Transitional Countries*) u koje su ušli i podaci iz triju hrvatskih bolnica – KBC Zagreb, KB Merkur i KB Dubrava (86). U tom istraživanju nađena je razlika 30-dnevnog mortaliteta kod 6022 pacijenta nakon pojave IM sa ST elevacijom (STEMI). Mortalitet kod muškaraca je iznosio 5,3%, dok je kod žena s 10,8% bio dvostruko veći. Usporedbom mortaliteta s vremenom proteklom od početka simptoma do prezentacije utvrđeno je da nema razlika u mortalitetu među spolovima kad je to vrijeme manje od jednog sata (86).

Međutim, u skupinama pacijenata kod kojih je to vrijeme bilo >1h, nađeno je da dolazi do većeg rasta mortaliteta među ženama, a taj je rast proporcionalan porastu vremena od pojave simptoma do prezentacije (86).

Kod muškaraca od pojave simptoma do inicijalne bolničke dijagnoze je prošlo 240 minuta, dok je kod žena proteklo 30 minuta više, tj. ukupno 270 minuta do dijagnoze. Smatra se da je ta razlika prisutna zbog duljeg vremena potrebnog za dolazak do bolnice – što je djelomice krivnja pacijenta, ali prema ovom istraživanju većim dijelom je kriva odgođena reakcija od strane sustava (86).

Dio žena zanemaruje simptome AKS-a jer ih smatra normalnima (86), pripisuje anksioznosti (87) ili ne percipira kao hitne (88), što dovodi do odgode u pozivanju medicinske pomoći.

Razlike zbog pojave atipične boli kod žena premale su da bi bile objašnjenje za diskrepanciju u mortalitetu. Pojavnost atipične boli je kod žena 6%, a kod muškaraca 4% (89).

Trijaža je jedan od koraka u kojem se potkradaju greške u zdravstvenom sustavu, što dokazuje 4-godišnje istraživanje, temeljeno na 29 milijuna posjeta hitnom prijemu. Utvrđeno je da je manja vjerojatnost da žene će koje imaju kliničku sliku boli u prsima biti trijažirane kao hitni pacijenti, da će im se učiniti EKG, da će biti hospitalizirane i shodno tome pravilno zbrinute (90).

Istraživanja Banco D i sur. (91) te Lichtman JH i sur. (92) ukazuju i na problem s neprepoznavanjem simptoma kao kardioloških.

Zabrinjavajući je podatak da više od polovice, tj. 53% žena prijavljuje činjenicu da njihov liječnik nije percipirao njihove simptome kao kardiološke, dok je isto slučaj za znatno manji postotak muškaraca (37%) (91).

Razlika, koja bi također mogle utjecati na mortalitet, je stanje pacijenta po dolasku u zdravstvenu ustanovu. Kod kohorti, koje su istraživali Bugiardini R i sur., otkrivena je veća učestalost dijagnoze kardiogenog šoka kod žena pri prijemu u bolnicu (86). Isto zaključuje i istraživanje koje su proveli Shah P i sur. (93).

Razlika u stanju pacijenta pri prijemu je značajna pogotovo u skupini pacijenata kod kojih je prošlo više od 4h do prijema. U toj je skupini stopa kardiogenog šoka 10,3% kod žena, što je gotovo duplo u odnosu na 5,9% muškaraca (86).

U istom se radu spominje i starija dob žena te drugačija osobna anamneza. Kod muškaraca se češće nalazi prethodni IM u osobnoj anamnezi, a kod žena su hipertenzija i dijabetes mellitus češći komorbiditeti (86). Slične rezultate imaju i brojna druga istraživanja (89,94,95).

4.2.5. DIJAGNOSTIKA – EKG I TROPONIN

Najvažniji dijagnostički postupci su snimanje EKG zapisa te uzimanje uzoraka krvi radi provjere razine izoforme I ili T srčanog troponina kao biljega oštećenja kardiomiocita (96).

Osim što je kod žena manja šansa da će se provesti snimanje EKG zapisa (90), postoje razlike i u pojavnosti nespecifičnih promjena ST-segmenta.

Kod žena je nađena veća učestalost ST devijacija u odsutnosti KVB, tj. kod žena je ST elevacija ponekad nepovezana s ishemijskim incidentom (40). Istraživanja su pokazala da i kod ST elevacije uzrokovane AKS-om postoji razlika kod žena, a to je manja visina elevacije i manja učestalost ST-elevacije kod STEMI (97,98). AHA je 2009. godine izdala smjernice za standardizaciju i interpretaciju EKG-a, prema članku Lome S (99). Za dijagnozu STEMI potrebno je zadovoljiti kriterije: novonastala elevacija ST segmenta u J-točki, u najmanje dva susjedna odvoda odvoda ≥ 2 mm (0,2 mV) kod muškaraca, tj. $\geq 1,5$ mm (0.15 mV) kod žena u odvodima V2-V3 i/ili ≥ 1 mm (0,1 mV) u drugim susjedinom odvodima udova (osim V2 i V3).

Korištenjem spolno specifičnih granica razina troponina dolazi do dvostrukog povećanja u broju dijagnoza IM kod žena u odnosu na broj dijagnoza temeljenim na nespecifičnim graničnim vrijednostima (93). Promjene u stopama dijagnoze IM kod promjena kriterija povišenog troponina naglašavaju i Saaby L i sur., koji su našli porast stope kod žena sa 16% na 22%, dok je kod muškaraca nađen pad sa 23% na 21% (100,101). Takve se razlike povezuju s fiziološki nižim razinama troponina u krvi kod žena (102). Korištenje uobičajenih graničnih vrijednosti, zbog dijela lažno negativnih dijagnoza kod žena, može dovesti i do manje učestalosti primjene određenih terapijskih metoda kao što su srčana kataterizacija i sekundarna prevencija, izvještavaju Novack V i sur. (103).

4.2.6. TERAPIJA AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA

Hospitalni mortalitet uslijed IM varira od 7.27% do 10% (101,104–106). U skupini od 684945 STEMI pacijenata, Shah P i sur. pokazali su da je kod žena 73% bila veća šansa hospitalnog mortaliteta u odnosu na muškarce (93). Također su zaključili da je postotak hospitalizacija veći kod muškaraca, ali je hospitalizacija duža kod žena (82). U istom je istraživanju zaključeno da je kod žena manja vjerojatnost da će biti podvrgnute revaskularizaciji (perkutanoj koronarnoj intervenciji (PKI) i aortokoronarnom premoštenju). Terapije za koje je utvrđena manja vjerojatnost primjene kod žena: PKI s ugradnjom stenta, aterektomija te aortokoronarno premoštenje (93). Ukoliko promotrimo podatke o terapiji svih entiteta koji spadaju u AKS, također nailazimo na podatak da je manja vjerojatnost koronarnih intervencija

kod žena, što se prema ovom istraživanju nije dalo objasniti faktorima kao što su dob i tip AKS (107). Da je bojazan uz povećan mortalitet povezan sa PKI neopravdana pokazuje studija Sulaiman S i sur. (108). Unatoč tome, šansa za provođenje PKI-ja je 25% manja kod žena prema tom istom izvoru (108). Alexander KP i sur. navode da postoji metoda kojom se spolne razlike vezane uz rizik od posproceduralnog krvarenja se mogu smanjiti za $\frac{1}{4}$ (109). Radi se o pažljivijoj primjeni antikoagulacijskih i antiagregacijskih lijekova, vodeći računa o preporučenoj dozi obzirom na dob i tjelesnu masu (94).

Razlike su prisutne i kod provođenja sekundarne prevencije i kardiološke rehabilitacije. Hay M i sur. našli su da su kod žena 34-38% manji izgledi za propisivanje sekundarne preventivne terapije nakon perkutane koronarne intervencije (110). Barrett E. i sur., u istraživanju registara 43 bolnice, također nalaze da je manja vjerojatnost da će žene prilikom otpusta imati pravilno propisanu daljnju terapiju nakon IM i cerebrovaskularnog inzulta (CVI) (111). Najveći je disparitet nađen pri propisivanju statina, za koje su Khan i sur. utvrdili da je kod žena 49% manji izgled njihovog ordiniranja (112). U slučajevima kad su propisani je veća šansa da će ženama biti dana doza manjeg intenziteta, unatoč dokazima da oba spola imaju benefite od ordiniranja visoko intenzivne terapije statinima (113).

Čak i kod žena koje su prema smjernicama upućene na kardiološku rehabilitaciju i sekundarnu prevenciju, nailazimo na manju adherenciju tim oblicima terapije (114). Sustavni pregled literature učinjen na 43 studije spominje kako bi uzrok tomu mogla biti starija dob žena, ali i manje mogućnosti povezane s utvrđenim nižim socioekonomskim statusom (114).

4.3. ZATAJIVANJE SRCA

4.3.1. EPIDEMIOLOGIJA

Prevalencija zatajivanja srca (ZS) iznosi 1-3% u općoj populaciji, što znači da pogađa više 64 milijuna ljudi na globalnoj razini (115). Vodeći je uzrok hospitalizacija u pacijenata starijih od 65 godina. Pad mortaliteta se primjećuje u usporedbi s prethodnim desetljećima, ali je svejedno visok. Jednogodišnji mortalitet je 15-30%, dok je 5-godišnji čak do 75% u pojedinim populacijama (115). Prema Virani SS i sur., u američkoj populaciji ZS ima 2,6 milijuna žena te 3,4 milijuna muškaraca (58). U Republici Hrvatskoj je ZS među 10 vodećih uzroka smrti, prema Ćorić T i sur. (116). Žene čine 63% umrlih od ZS, što se povezuje sa znatnim porastom prevalencije ZS-a u starijoj dobi (117).

Zanimljiva je razlika u troškovima liječenja između muškaraca i žena u Nizozemskoj, prema kojoj je liječenje muškaraca zbog kompleksnijih medicinskih profila ZS, bilo skuplje za zdravstveni sustav. Na medicinske troškove unutar prve godine liječenja ZS kod muškarca potrošeno je 1,5 milijuna eura više nego kod žena (118).

4.3.2. RIZIČNI FAKTORI

Uz razlike spolno specifičnih rizičnih čimbenika na nastanak ZS, prisutne su i razlike djelovanja općih kardiovaskularnih čimbenika faktora.

Lala A i sur. (119) navode slijedeće razlike:

1. Hipertenzija je najčešći rizični faktor u razvitku ZS, ali različite potentnosti među spolovima. Dok kod muškaraca dovodi do dva puta većeg rizika, kod žena rizik za obolijevanje raste tri puta u odnosu na rizik koji imaju žene koje ne boluju od hipertenzije (120,121).
2. Diabetes mellitus također ima veći utjecaj na povećanje rizika kod žena, koje je peterostruko, a kod muškaraca dvostruko u odnosu na pojedince bez dijagnoze dijabetesa (122,123).
3. Pretilost najvjerojatnije dovodi do povećanja rizika putem povećanja volumena krvi i mase miokarda. Kod žena ima veći utjecaj, ali i veću učestalost nego kod muškaraca (124,125).

4. Pušenje ženama donosi dva puta veći rizik od nastanka ZS u odnosu na muškarce (126).

Od specifičnih faktora kod muškaraca djeluju X-vezane mišićne distrofije Becker i Duchenne. Kardijalnu prezentaciju u vidu dilatativne kardiomiopatije ima 60-75% tih pacijenata (127). Zatajivanje razvije 1/3 pacijenata s tom dilatativnom kardiomiopatijom (128).

Nedovoljno je istražen točan rizik za razvitak ZS kod muškaraca i žena s dijagnozom autoimunih i reumatoidnih bolesti kao što su reumatoidni artritis, sistemski eritematozni lupus, skleroderma, dermatomiozitis te upalne bolesti crijeva i celijakija. Unatoč činjenici da su autoimune bolesti učestalije kod žena, rizik za razvitak ZS uslijed autoimune bolesti veći je kod muškaraca (129).

Drugo istraživanje pokazuje suprotne podatke te je prema njima veći rizik za razvitak ZS kod žena oboljelih od autoimunih bolesti, ali se radilo o istraživanju o učestalosti zatajivanja srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom, koja je generalno češća kod žena, što je možda doprinijelo takvom zaključku (130).

Kod žena je češća Takutotsubo kardiomiopatija, znana i kao „sindrom slomljenog srca“. Očituje se dilatacijom lijevog ventrikula, najčešće nakon velikog emocionalnog ili fizičkog stresa (131). U 9 od 10 slučajeva se javlja kod žena i to starijih, a u akutnoj fazi je petina slučajeva povezana i s komplikacijama opasnim po život kao što su akutno zatajivanje srca i srčane aritmije (132).

Trudnoća je specifičan čimbenik rizika koji se objašnjava promjenama hemodinamike. Podaci pokazuju da se u trudnoći volumen krvi i udarni volumen mogu povećati za čak 30-50% (133). Osim toga, razni oblici hipertenzije u trudnoći pogađaju 5-10% trudnica, a kao što je prethodno navedeno, hipertenzija je vrlo bitan rizični čimbenik (134). KVB su postale jedan od vodećih uzroka smrti u Sjedinjenim Američkim Državama, a čak pola otpada na kardiomiopatije (135). Preko 9% smrti kod hospitaliziranih trudnica je uzrokovano zatajivanjem srca (136).

Poseban entitet je peripartalna kardiomiopatija, skraćeno PPCM (*Peripartum cardiomyopathy*), oblik idiopatskog sistoličkog zatajivanja srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom (137).

Tri kriterija za dijagnozu su (137):

1. razvitak ZS od kraja trudnoće do nekoliko mjeseci postpartalno (od trećeg trimestra do 6 mjeseci postpartalno)
2. odsutnost drugih uzroka koji bi mogli dovesti do ZS
3. sistolička disfunkcija LV, s ejekcijskom frakcijom LV < 45%

Dosta je velik raspon opisanog mortaliteta koji varira između 18% i 56%, ovisno o israživanju (138).

Iako kod 50% žena dolazi do oporavka unutar pola godine do dvije godine od nastupanja bolesti (139), dio žena ima permanentnu disfunkciju miokarda (119). Međutim, i kod žena koje su se oporavile, rizik još postoji, jer 1 od 5 žena ima relaps ZS-a kasnije u životu (139).

Iako i muškarci mogu oboljeti od raka dojke, oni čine samo 0,5-1% oboljelih od te bolesti (140). Shodno tome, možemo zaključiti da nuspojave terapije raka dojke koje djeluju na kardiovaskularni sustav čine rizični faktor specifičniji za žene.

Velik broj tipova raka dojke doveo je i do razvitka velikog broja različitih terapijskih mogućnosti s različitim razinama utjecaja na kardiovaskularni sustav.

Dok su određene terapije, kao što su antraciklin, doksorubicin, trastuzumab i radioterapija, dokazanog negativnog djelovanja na srce, podaci o adjuvantnim terapijama su diskrepantni (119). U kohortnom istraživanju provedenom na 25 216 žena koje su bile podvrgnute terapiji antraciklinom, trastuzumabom ili kombinacijom, njih je 804 razvilo ZS. Zanimljiv je podatak o smrtnosti koja je manja kod ZS povezanog s kemoterapeutima u odnosu na druge etiologije ZS (141).

Još jedno istraživanje potkrjepljuje podatke o riziku od ZS kod korištenja antraciklina i trastuzumaba. Također, navode podatke o utjecaju adjuvantne terapije (inhibitori aromataze i tamoksifen). Inhibitori aromataze su povezani s povećanim rizikom od ishemijske bolesti srca, ali poveznica između tamoksifena i KVB nije nađena (142). Unatoč pronalasku pozitivnog djelovanja tamoksifena na čimbenike kardiovaskularnog zdravlja, kao što su smanjenje ukupne razine kolesterola i LDL kolesterola (143), nisu nađene razlike u učestalosti kardiovaskularnih događaja u odnosu na žene koje su uzimale placebo (144).

4.3.3. PATOFIZIOLOGIJA

ZS obzirom na ejekcijsku frakciju dijelimo u tri skupine: zatajivanje s očuvanom ejekcijskom frakcijom (HFpEF; *Heart Failure with preserved Ejection Fraction*), ZS s blago reduciranom ejekcijskom frakcijom (HFmrEF – *Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction*) i ZS sa smanjenom ejekcijskom frakcijom (HFrEF; *Heart Failure with reduced Ejection Fraction*).

Prema ESC smjernicama, LVEF je kod HFpEF LVEF $\geq 50\%$, kod HFmrEF 41-49%, a kod HFrEF $\leq 40\%$) (145).

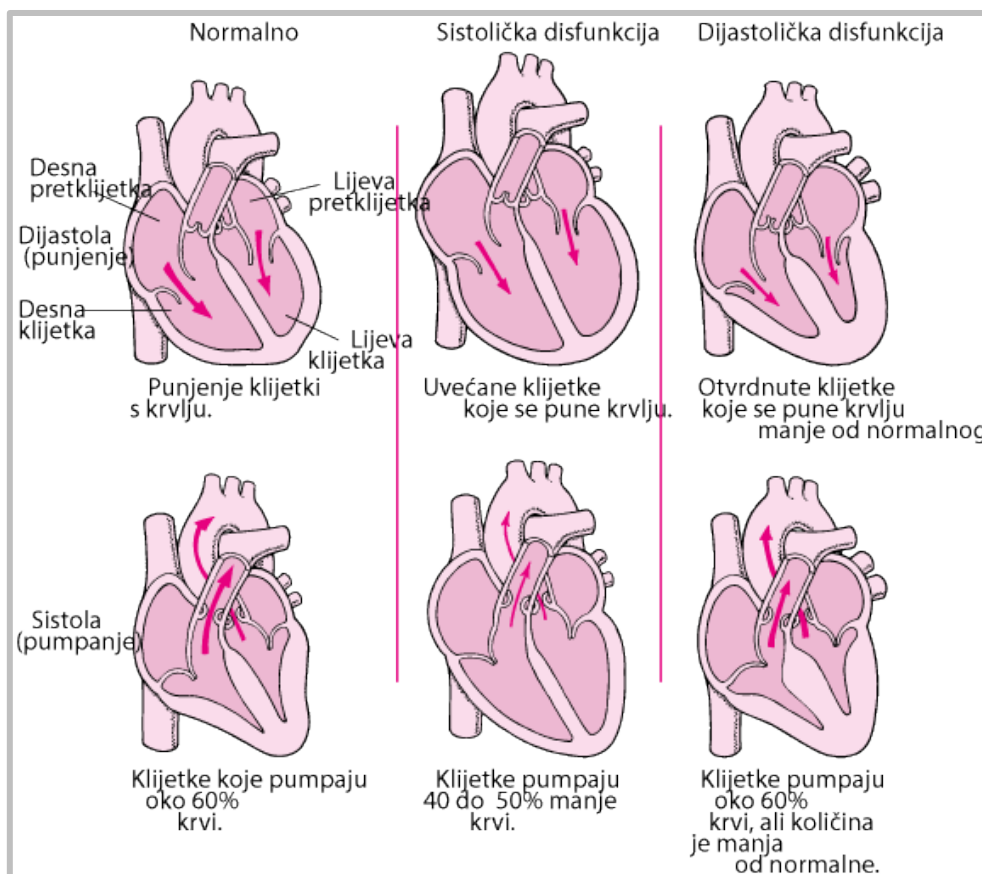
Oboljeli od HFpEF većinom su žene, a od HFrEF su muškarci.

Muškarci imaju dvostruko veći rizik za obolijevanje of HFrEF (146). Jedna od hipoteza pripisuje takve razlike tome što su muškarci podložniji makrovaskularnoj bolesti koronarnih arterija i ishemiji, dok je kod žena u podlozi upala endotela i mikrovaskularna disfunkcija (147).

Shah SJ i sur. otkrili su da 75% pacijenata s HFpEF ima mikrovaskularnu disfunkciju koronarnih žila (148).

Ta hipoteza prema kojoj je kod žena važna uloga upale u patofiziologiji ZS, objasnila bi i drugačije odgovore na rizične čimbenika između spolova (147). Kod žena je mikrovaskularna disfunkcija, povezana s kroničnom upalom dio komorbiditeta koji kod žena dovode do značajnijeg povećanja rizika (hipertenzija, dijabetes i pretilost). Posljedično dolazi do koncentričnog remodeliranja miokarda i nastanka koncentrične hipertrofije, smanjenja volumena lijevog ventrikula i razvitka dijastoličke disfunkcije uz relativno održanu EF (149).

Muškarci, s druge strane, zbog ishemije doživljavaju ekscentrično remodeliranje. To dovodi do širenja ventrikula i smanjenja EF (149).



Slika 9. Usporedba izgleda i funkcije srca sa sistoličkim (HFrEF) i dijastoličkim (HFpEF) zatajivanjem; Preuzeto s internetske stranice: <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=18436>, 2024.

4.3.4. TERAPIJA

Kad je riječ o razlici u farmakoterapiji HFrEF, podaci nisu jednoznačni. Prema nekim istraživanjima nema znatnije razlike u benefitima koje pruža terapija beta blokatorima, antagonistima mineralokortikoidnih receptora, inhibitorima enzima za konverziju angiotenzina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE), blokatorima angiotenzinskih receptora (*angiotensin receptor blockers*, ARBs) te blokatorima natrij-glukoza kotransportera 2 (150,151).

Suprotno tim zaključcima, neka istraživanja pokazuju da postoje razlike u učincima među spolovima. Nađeno je da kod žena manje doze lijekova, u odnosu na smjernicama određene doze, dovode do vršnog učinka. Taj vrhunac je definiran smanjenjem rizika za hospitalizaciju i smanjenjem mortaliteta za 30%. Doze beta

blokatora kojima je to postignuto su 40-50% manje od onih prema smjernicama, a doze ACE/ARB su 40-60% manje od ciljnih doza.

Kod muškaraca to nije slučaj, već je kod njih nađeno povećanje pozitivnih učinaka proporcionalno povećanju doze do one preporučene u smjernicama.

Te rezultate su u svom radu spomenuli Jochmann N i sur. te Petrie MC i sur. (152,153).

Ta istraživanja spominju i dvostruko veću stopu nuspojava kod uzimanja ACE/ARB kod žena. Na primjer, Do TP, Seetasith A, Belleli R, i sur. nalaze da je incidencija angioedema kod žena 5,0 po 1000 osoba-godina dok je kod muškaraca 2,3 po 1000 osoba-godina (154).

Prvotni rezultati studije *Digitalis Investigation Group* (DIG) pokazali su pozitivne efekte digoksina na bolesnike sa ZS. Zaključeno je da digoksin signifikantno smanjuje rizik od hospitalizacije (149). Međutim, kasnija analiza u kojoj je provedena stratifikacija po spolu, otkrila je znatan negativan učinak kod žena.

Nađeno je da se terapija digoksinom može povezati sa povećanim mortalitetom kod žena sa omjerom rizika od 1,23 (155). Kod muškaraca nije nađena razlika u mortalitetu između pacijenata sa zatajivanjem srca koji su uzimali digoksin i onih koji su uzimali placebo (155).

Taj disparitet je objašnjen razlikom u plazmatskim koncentracijama digoksina. Koncentracije digoksina u plazmi veće su kod žena, čak i slučajevima kad su muškarcima dane veće doze (155). Plazmatska koncentracija digoksina se spominje kao važan faktor i u istraživanju (156), u kojem rezultati pokazuju kako je rizik od smrti povećan kod serumske koncentracije digoksina $\geq 1,2$ ng/ml, dok koncentracija od 0,5-1,1 ng/ml dovodi do smanjenja rizika hospitalizacije. Kao važan čimbenik spominju i EF, naime pozitivan učinak nižih serumskih vrijednosti vrijedio je samo za žene s EF lijeve klijetke $< 35\%$ (156). Zanimljivo je i da retrospektivnom analizom DIG studije dolazi do spoznaje da su koncentracije 0.5 to 0.9 ng/ml pokazale pozitivan učinak na morbiditet i mortalitet (157).

Kad je riječ o terapiji HFpEF, postoje indikacije da kod žena bolji učinak imaju antagonisti mineralokortikoida i inhibitor angiotenzinskog receptora i neprilizina (ARNI) (150). Studija TOPCAT (*Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist*) donosi podatke prema kojima antagonisti mineralokortikoida smanjuju opći mortalitet kod žena, ali isto nije nađeno kod

muškaraca (158,159). Kod žena je učinak neovisan o stanju LVEF, dok je kod muškaraca nađen bolji učinak pri nižim vrijednostima LVEF (160).

Studija PARAGON-HF (*The Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*) uspoređuje djelovanje sakubitril/valsartana, kao jedinog trenutno odobrenog ARNI na tržištu, s utjecajem valsartana samostalno (161).

Utvrđeno je da je ARNI u odnosu na valsartan smanjio hospitalizacije i vjerojatnost od kardiovaskularnim bolestima uzrokovane smrti za 27% kod žena (161). Kod muškaraca nije pronađena razlika, što sugerira da žene imaju dodatne benefite od liječenja ARNI-jem (161). Velika je vrijednost tog istraživanja i u činjenici da je od 4822 ispitanika bilo uključeno 2479 žena, što je značajan napredak u odnosu na prethodna istraživanja (160).

Sličan broj ispitanika muškog i ženskog spola u ovim je istraživanjima više iznimka nego pravilo. Spominje se podatak da u suvremenim istraživanjima ZS s reduciranom EF žene čine samo $\frac{1}{4}$ od 183,097 ispitanika (149).

Nisu nađene velike promjene uključanja žena u studijama od 2000. do 2019. godine (162). Posljedica neuravnotežene raspodjele sudionika prema spolu dovodi u pitanje točnost rezultata o razlikama između muškaraca i žena. Istraživanja o istim lijekovima ponekad donose kontradiktorne informacije što otežava donošenje jednoznačnih zaključaka koji bi mogli dovesti do promjene smjernica.

5. ZAKLJUČAK

Muško i žensko srce se razlikuju u anatomiji, fiziologiji patologiji koja ga zahvaća pa čak i načinu na koji se liječi ili reagira na lijekove. Sve do 1980-ih, KVB smatrane su bolestima pretežito muškog spola (4). Tada dolazi do obrata, zbog spoznaja koje donosi Framinghamska studija, koja ukazuje na činjenicu da se ne pridaje dovoljno pažnje ženama kad je riječ o bolestima kardiovaskularnog sustava (4), pogotovo uzimajući u obzir da je mortalitet kod žena veći.

Uzroci te razlike su brojni:

1. Različiti faktori rizika za nastanak KVB među spolovima

Nemodificirajući čimbenici rizika za nastanak KVB su dob i spol. Djelomice se disparitet u mortalitetu može obrazložiti dužim očekivanim trajanjem života žena. Kod žena je važno uzeti u obzir i spolno specifične faktore rizika kao što su trudnoća i menopauza. Modificirajući čimbenici rizika u ponekim su slučajevima manje potentni kod muškaraca, na primjer hipertenzija i dijabetes. S druge strane kod muškaraca se javljaju određene bolesti, kao što su X vezane mišićne distrofije Duchenne i Becker, koje stvaraju predispoziciju za razvitak KVB.

2. Različita struktura i funkcija kardiovaskularnog sustava muškaraca i žena

Značajne su razlike anatomije i fiziologije kardiovaskularnog sustava među spolovima. Kombinacijom različite fiziološke podloge i različitih efekta rizičnih čimbenika, razvija se disparitet u patofiziologiji i kliničkoj manifestaciji nekih patologija kod muškaraca i žena. Međutim, brojne razlike su nedovoljno obrazložene i potrebna su daljnja istraživanja kako bi objektivizirala te spoznaje.

3. Nesrazmjer broja muških i ženskih sudionika u istraživanjima KVB

Podzastupljenost žena u studijama KVB problem je koji ne traje godinama, već desetljećima, iako se razlike polako smanjuju. Zanimljiv je rezultat meta-analize temeljene na 740 studija učinjenih od 2010. do 2017. Pokazalo se da je od 862652 sudionika udio žena bio samo 38,2% (163). Zbog toga se u pitanje dovode smjernice koje su univerzalne za žene i muškarce, a njihov temelj čine istraživanja koja su većinski provedena na muškarcima.

4. Polarizirajući rezultati istraživanja KVB

Događa se da studije o učinkovitosti istog lijeka donose oprečne zaključke o razlikama među spolovima. Na primjer, u poglavlju o zatajivanju srca, naglašeno je kako prema nekim istraživanjima nema dispariteta u djelovanju blokatora

mineralokortikoidnih receptora i ACE/ARB, dok druga istraživanja ukazuju na benefite koje bi žene imale od smanjenja doze tih lijekova. Nedostatak jednoznačnih i jasnih zaključaka istraživanja onemogućuje donošenje novih smjernica.

5. Nedovoljna ažurnost u donošenju smjernica za kliničare

Dio smjernica nije moguće donijeti zbog inkonzistentnih rezultata studija, ali donošenje smjernica kasni i kad je riječ o razlikama koje su poznate i dobro utvrđene. Primjerice, brojna istraživanja potvrđuju činjenicu da je kod žena arterijski tlak od puberteta do starije životne dobi niži, ali dijagnostički kriterij za arterijsku hipertenziju isti je za oba spola.

Dodatni problem postojećih smjernica je i činjenica da su temeljene na istraživanjima provedenih većinom na muškoj populaciji.

6. Propusti zdravstvenog sustava

Prethodno naveden nedostatak jasnih smjernica o razlikama u skrbi među spolovima može otežati rad zdravstvenim radnicima. Ponekad se u liječenju zanemaruju čak i opće smjernice (164). Zbog toga, ali i zbog ljudskih grešaka, javljaju se propusti zdravstvenog sustava. Žene prema nekim istraživanjima zbog atipičnih prezentacija bolesti imaju lošiju zdravstvenu skrb: duže čekanja hitne pomoći, manje šanse da se njihovi simptomi identificiraju kao kardiovaskularni, manje šanse da će im biti učinjena dijagnostika kao što je snimanje EKG-a, da će im biti pružena smjernicama propisan modalitet i doza invazivne ili neinvazivne terapije u akutnom bolesnom stanju pa sve do češćeg izostanka u propisivanju sekundarne terapije i rehabilitacije.

7. Propusti pacijenata

Čak i kada su svi koraci u skrbi pacijenta odrađeni sukladno protokolu, ne možemo biti sigurni da će se pacijent pridržavati svih propisanih mjera terapije i prevencije. U radu je, kao primjer, navedeno da žene češće propuštaju kardijalnu rehabilitaciju. Nije jasno koji su sve razlozi u podlozi te manje adherencije. Niži socioekonomski status i zaokupljenost poslovima u kućanstvu ističu se kao neki od mogućih čimbenika.

Temeljem svega navedenog jasno je da se radi o sustavnom i kompleksnom problemu, čijem je rješavanju potrebno pristupiti iz više smjerova. Potrebna su daljnja istraživanja koja bi rasvijetlila razlike i pomogla u donošenju jasnih uputa za kliničku primjenu u prepoznavanju, dijagnostici, liječenju te primarnoj i sekundarnoj prevenciji

KVB. Također je potrebno raditi na edukaciji zdravstvenih radnika, ali i pacijenata te podizati svijest šire javnosti.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru doc. dr.sc. Juri Samardžiću na puno puno strpljenja, potpore i pomoći pri pisanju ovog rada.

Hvala mami i tati što su mi dali život, seki i braci što su ga uljepšali. Naučili ste me što je u životu vrijedno i pružili ste mi bezuvjetnu podršku na svakom koraku mog puta.

Hvala baki i dedi na svim izmoljenim kronicama prije ispita i na svojoj ljubavi koju su mi dali. Hvala mom striki na svim savjetima, strini za svaki skuhan ručak i palačinke, hvala didi i babi na vrijednom radu.

Hvala mojim rođacima: Darii, Ivani, Kaji, Luki i Milanu na najljepšim trenucima svakog ljeta i na svakom pokušaju da me natjeraju da pričamo njemački.

Hvala mojoj Dori, Luciji, Mii, Steli i Luki što su sa mnom još od vrtića i osnovne škole.

Hvala mojoj Karli, dami iz Londona, što je sa mnom otišla na dan otvorenih vrata Medicinskog fakulteta i što je trpila moje žute minute cijelu srednju.

Hvala mojim Amerikankama: Ani, Eli, Juditi, Luciji i Mariji na svim lijepim uspomenama i na razumijevanju svaki put kad sam odgodila kavu ili pretvorila izlazak u jadanje o faksu.

Hvala mojoj grupi (Citroen) C3 što su bili moji suputnici i smirivali me u napadajima panike prije ispita. Hvala svim kolegama koji su postali moji prijatelji na fakultetu.

Hvala mojoj ljubavi, mom Petru, na bezuvjetnoj podršci. Hvala ti na svakom danu koji provodimo skupa, hvala ti što si moj suputnik na fakultetu i u životu. Hvala ti što si moja snaga i kad je nemam, hvala ti što si moja hrabrost kad se bojim, hvala ti što si moja sreća kad sam tužna.

Naposljedku hvala Gospodinu, na svojoj nadi i ustrajnosti koju mi je dao i učinio da prijedem sve prepreke, koliko god se one činile nemoguće.

7. LITERATURA

1. 429873.pdf [Internet]. [citirano 19. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/429873>
2. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [citirano 19. kolovoz 2024.]. Dostupno na: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
3. KVBbilten_2019_2022_final.pdf [Internet]. [citirano 19. kolovoz 2024.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2022/09/KVBbilten_2019_2022_final.pdf
4. www.heart.org [Internet]. [citirano 01. rujan 2024.]. The slowly evolving truth about heart disease and women. Dostupno na: <https://www.heart.org/en/news/2024/02/09/the-slowly-evolving-truth-about-heart-disease-and-women>
5. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *The Lancet*. 15. ožujak 2014.;383(9921):999–1008.
6. Framingham Heart Study [Internet]. [citirano 20. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <https://www.framinghamheartstudy.org/>
7. Research Milestones | Framingham Heart Study [Internet]. [citirano 20. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-about/research-milestones/>
8. Spelsberg A, Manson JE. Physical activity in the treatment and prevention of diabetes. *Compr Ther*. listopad 1995.;21(10):559–62.
9. Westaby JD, Zullo E, Bicalho LM, Anderson RH, Sheppard MN. Effect of sex, age and body measurements on heart weight, atrial, ventricular, valvular and sub-epicardial fat measurements of the normal heart. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol*. 2023.;63:107508.
10. Kitzman DW, Scholz DG, Hagen PT, Ilstrup DM, Edwards WD. Age-related changes in normal human hearts during the first 10 decades of life. Part II (Maturity): A quantitative anatomic study of 765 specimens from subjects 20 to 99 years old. *Mayo Clin Proc*. veljača 1988.;63(2):137–46.
11. Bai W, Suzuki H, Huang J, Francis C, Wang S, Tarroni G, i sur. A population-based phenome-wide association study of cardiac and aortic structure and function. *Nat Med*. listopad 2020.;26(10):1654–62.
12. Nakanishi K, Fukuda S, Tanaka A, Otsuka K, Jissho S, Taguchi H, i sur. Persistent epicardial adipose tissue accumulation is associated with coronary plaque vulnerability and future acute coronary syndrome in non-obese subjects with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. studeni 2014.;237(1):353–60.
13. Harada K, Harada K, Uetani T, Kataoka T, Takeshita M, Kunimura A, i sur. The different association of epicardial fat with coronary plaque in patients with acute coronary syndrome and patients with stable angina pectoris: analysis using integrated backscatter intravascular ultrasound. *Atherosclerosis*. listopad 2014.;236(2):301–6.
14. St. Pierre SR, Peirlinck M, Kuhl E. Sex Matters: A Comprehensive Comparison of Female and Male Hearts. *Front Physiol*. 22. ožujak 2022.;13:831179.

15. de Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Meyer RA. Gender differences in left ventricular growth. *Hypertens Dallas Tex* 1979. prosinac 1995.;26(6 Pt 1):979–83.
16. Zhu K, Briffa K, Smith A, Mountain J, Briggs AM, Lye S, i sur. Gender differences in the relationships between lean body mass, fat mass and peak bone mass in young adults. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. svibanj 2014.;25(5):1563–70.
17. Vasan RS, Larson MG, Levy D, Evans JC, Benjamin EJ. Distribution and categorization of echocardiographic measurements in relation to reference limits: the Framingham Heart Study: formulation of a height- and sex-specific classification and its prospective validation. *Circulation*. 16. rujana 1997.;96(6):1863–73.
18. Sandstede J, Lipke C, Beer M, Hofmann S, Pabst T, Kenn W, i sur. Age- and gender-specific differences in left and right ventricular cardiac function and mass determined by cine magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2000.;10(3):438–42.
19. Legato MJ. Gender and the heart: sex-specific differences in normal anatomy and physiology. *J Gend-Specific Med JGSM Off J Partnersh Womens Health Columbia*. listopad 2000.;3(7):15–8.
20. Zwilling E. *Biological Handbook: Growth, Including Reproduction and Morphological Development*. Compiled and edited by Philip L. Altman and Dorothy S. Dittmer. Federation of American Societies for Experimental Biology, Washington, D.C., 1962. xiv + 608 pp. Illus. \$12.50. Science. 10. svibanj 1963.;140(3567):638–9.
21. Sheikhzadi A, Sadr SS, Ghadyani MH, Taheri SK, Manouchehri AA, Nazparvar B, i sur. Study of the normal internal organ weights in Tehran's population. *J Forensic Leg Med*. veljača 2010.;17(2):78–83.
22. Koenig H, Goldstone A, Lu CY. Testosterone-mediated sexual dimorphism of the rodent heart. Ventricular lysosomes, mitochondria, and cell growth are modulated by androgens. *Circ Res*. lipanj 1982.;50(6):782–7.
23. Wingate S. Cardiovascular anatomy and physiology in the female. *Crit Care Nurs Clin North Am*. prosinac 1997.;9(4):447–52.
24. Mallat Z, Fornes P, Costagliola R, Esposito B, Belmin J, Lecomte D, i sur. Age and gender effects on cardiomyocyte apoptosis in the normal human heart. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. studeni 2001.;56(11):M719–723.
25. Prajapati C, Koivumäki J, Pekkanen-Mattila M, Aalto-Setälä K. Sex differences in heart: from basics to clinics. *Eur J Med Res*. 09. studeni 2022.;27(1):241.
26. Zaid M, Sala L, Despins L, Heise D, Popescu M, Skubic M, i sur. Cardiovascular sex-differences: insights via physiology-based modeling and potential for noninvasive sensing via ballistocardiography. *Front Cardiovasc Med*. 06. listopad 2023.;10:1215958.
27. Sex Differences in Cardiac Flow Dynamics of Healthy Volunteers - PubMed [Internet]. [citirano 05. rujana 2024.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32666051/>
28. Chung AK, Das SR, Leonard D, Peshock RM, Kazi F, Abdullah SM, i sur. Women Have Higher Left Ventricular Ejection Fractions Than Men Independent of Differences in Left Ventricular Volume. *Circulation*. 28. ožujak 2006.;113(12):1597–604.

29. American College of Cardiology [Internet]. [citirano 30. kolovoz 2024.]. The Heart Responds Differently to Exercise in Men vs. Women. Dostupno na: <https://www.acc.org/About-ACC/Press-Releases/2014/03/27/12/29/http%3a%2f%2fwww.acc.org%2fAbout-ACC%2fPress-Releases%2f2014%2f03%2f27%2f12%2f29%2fAllison-Peak-HR-PR>
30. Syd ó N, Abdelmoneim SS, Allison TG. The relationship between exercise heart rate and age in men versus women. *J Am Coll Cardiol.* travanj 2014.;63(12_Supplement):A1655–A1655.
31. Meek S, Morris F. Introduction. I—Leads, rate, rhythm, and cardiac axis. *BMJ.* 16. veljača 2002.;324(7334):415–8.
32. Al-Akchar M, Siddique MS. Long QT Syndrome. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 19. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441860/>
33. flip.hr. j-točka | Struna | Hrvatsko strukovno nazivlje [Internet]. [citirano 19. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <http://struna.ihjj.hr/naziv/j-tocka/26801/>
34. Carbone V, Guarnaccia F, Carbone G, Zito GB, Oliviero U, Soreca S, i sur. Gender differences in the 12-lead electrocardiogram: clinical implications and prospects. *J Sex- Gend-Specif Med.* 01. rujan 2020.;6(3):126–41.
35. Zi A, Pa F, Pa N, F LJ, Dj L, G S, i sur. Age and Sex Estimation Using Artificial Intelligence From Standard 12-Lead ECGs. *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet]. rujan 2019. [citirano 19. kolovoz 2024.];12(9). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31450977/>
36. Sex Differences in the Electrocardiogram | *Circulation* [Internet]. [citirano 19. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.CIR.22.4.598>
37. RR Interval - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [citirano 19. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/rr-interval>
38. Stramba-Badiale M, Locati EH, Martinelli A, Courville J, Schwartz PJ. Gender and the relationship between ventricular repolarization and cardiac cycle length during 24-h Holter recordings. *Eur Heart J.* lipanj 1997.;18(6):1000–6.
39. Aydin F, Aktoz M, Altun A, Gursul E, Aksit E. Effects of Gender on Electrocardiography in Subjects with Shortened Ventricular Depolarization (QRS). *Ann Noninvasive Electrocardiol Off J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiol Inc.* 31. kolovoz 2015.;21(3):272–9.
40. Moss AJ. Gender Differences in ECG Parameters and Their Clinical Implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol Off J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiol Inc.* 20. siječanj 2010.;15(1):1–2.
41. Hnatkova K, Smetana P, Toman O, Schmidt G, Malik M. Sex and race differences in QRS duration. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* prosinac 2016.;18(12):1842–9.
42. Greve AM, Gerdtts E, Boman K, Gohlke-Baerwolf C, Rossebø AB, Devereux RB, i sur. Impact of QRS Duration and Morphology on the Risk of Sudden Cardiac Death in Asymptomatic Patients With Aortic Stenosis: The SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) Study. *J Am Coll Cardiol.* 27. ožujak 2012.;59(13):1142–9.

43. Kurl S, Mäkikallio TH, Rautaharju P, Kiviniemi V, Laukkanen JA. Duration of QRS complex in resting electrocardiogram is a predictor of sudden cardiac death in men. *Circulation*. 29. svibanj 2012.;125(21):2588–94.
44. Rabkin SW. Impact of Age and Sex on QT Prolongation in Patients Receiving Psychotropics. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. svibanj 2015.;60(5):206–14.
45. Corrected QT interval (QTc interval) – GPnotebook [Internet]. [citirano 19. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <https://gpnotebook.com/pages/cardiovascular-medicine/corrected-qt-interval-qt-c-interval>
46. Burns E, Buttner R, Buttner EB and R. QT Interval [Internet]. *Life in the Fast Lane • LITFL*. 2020 [citirano 19. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <https://litfl.com/qt-interval-ecg-library/>
47. Hasegawa K, Ito H, Kaseno K, Miyazaki S, Shiomi Y, Tama N, i sur. Impact of Medical Castration on Malignant Arrhythmias in Patients With Prostate Cancer. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 18. veljača 2021.;10(5):e017267.
48. Gökçe M, Karahan B, Yilmaz R, Orem C, Erdöl C, Ozdemir S. Long term effects of hormone replacement therapy on heart rate variability, QT interval, QT dispersion and frequencies of arrhythmia. *Int J Cardiol*. 30. ožujak 2005.;99(3):373–9.
49. Carnethon MR, Anthony MS, Cascio WE, Folsom AR, Rautaharju PM, Liao D, i sur. A prospective evaluation of the risk of QT prolongation with hormone replacement therapy: the atherosclerosis risk in communities study. *Ann Epidemiol*. kolovoz 2003.;13(7):530–6.
50. Surawicz B, Parikh SR. Prevalence of male and female patterns of early ventricular repolarization in the normal ECG of males and females from childhood to old age. *J Am Coll Cardiol*. 20. studeni 2002.;40(10):1870–6.
51. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, i sur. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. prosinac 2023.;41(12):1874.
52. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, i sur. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. lipanj 2020.;75(6):1334–57.
53. Jelakovic B, Baretic M, Cikes M, Dika Z, Fistrek Prlic M, Jelakovic A, i sur. Practical guidelines for diagnosing arterial hypertension of the Croatian Society of Hypertension of Croatian Medical Association and the Working Group on Hypertension of the Croatian Cardiac Society. *Cardiol Croat*. 21. prosinac 2017.;12(11–12):413–51.
54. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J*. 01. srpanj 2021.;42(25):2455–67.
55. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet Lond Engl*. 11. rujan 2021.;398(10304):957–80.

56. Gerdt E, Sudano I, Brouwers S, Borghi C, Bruno RM, Ceconi C, i sur. Sex differences in arterial hypertension. *Eur Heart J*. 07. prosinac 2022.;43(46):4777–88.
57. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertens Dallas Tex* 1979. svibanj 2001.;37(5):1199–208.
58. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, i sur. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 23. veljača 2021.;143(8):e254–743.
59. Dart AM, Du XJ, Kingwell BA. Gender, sex hormones and autonomic nervous control of the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 15. veljača 2002.;53(3):678–87.
60. Joyner MJ, Wallin BG, Charkoudian N. Sex differences and blood pressure regulation in humans. *Exp Physiol*. 2016.;101(3):349–55.
61. Fountain JH, Kaur J, Lappin SL. Physiology, Renin Angiotensin System. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 30. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470410/>
62. James GD, Sealey JE, Müller F, Alderman M, Madhavan S, Laragh JH. Renin relationship to sex, race and age in a normotensive population. *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens*. prosinac 1986.;4(5):S387-389.
63. Tamargo J, Caballero R, Mosquera ED. Sex and gender differences in the treatment of arterial hypertension. *Expert Rev Clin Pharmacol*. travanj 2023.;16(4):329–47.
64. Timpka S, Stuart JJ, Tanz LJ, Rimm EB, Franks PW, Rich-Edwards JW. Lifestyle in progression from hypertensive disorders of pregnancy to chronic hypertension in Nurses' Health Study II: observational cohort study. *BMJ*. 12. srpanj 2017.;358:j3024.
65. Connelly PJ, Currie G, Delles C. Sex Differences in the Prevalence, Outcomes and Management of Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2022.;24(6):185–92.
66. Preeklampsija [Internet]. Žensko zdravlje. [citirano 30. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <https://www.zenskozdravlje.hr/trudnoca/preeklampsija/>
67. De Novo Postpartum Hypertension: Incidence and Risk Factors at a Safety-Net Hospital [Internet]. [citirano 30. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19275>
68. Márquez DF, Rodríguez-Sánchez E, de la Morena JS, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G. Hypertension mediated kidney and cardiovascular damage and risk stratification: Redefining concepts. *Nefrologia*. 2022.;42(5):519–30.
69. Tackling G, Borhade MB. Hypertensive Heart Disease. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 30. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539800/>
70. Gerdt E, Izzo R, Mancusi C, Losi MA, Manzi MV, Canciello G, i sur. Left ventricular hypertrophy offsets the sex difference in cardiovascular risk (the Campania Salute Network). *Int J Cardiol*. 01. svibanj 2018.;258:257–61.

71. Okin PM, Gerdt E, Kjeldsen SE, Julius S, Edelman JM, Dahlöf B, i sur. Gender differences in regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy. *Hypertens Dallas Tex* 1979. srpanj 2008.;52(1):100–6.
72. Gerdt E, Oikarinen L, Palmieri V, Otterstad JE, Wachtell K, Boman K, i sur. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 01. ožujak 2002.;39(3):739–43.
73. Wei YC, George NI, Chang CW, Hicks KA. Assessing Sex Differences in the Risk of Cardiovascular Disease and Mortality per Increment in Systolic Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Follow-Up Studies in the United States. *PLoS One*. 2017.;12(1):e0170218.
74. Ji H, Niiranen TJ, Rader F, Henglin M, Kim A, Ebinger JE, i sur. Sex Differences in Blood Pressure Associations With Cardiovascular Outcomes. *Circulation*. 16. veljača 2021.;143(7):761–3.
75. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fontao MJ, Chayán L, Fernández JR. Differences Between Men and Women in Ambulatory Blood Pressure Thresholds for Diagnosis of Hypertension Based on Cardiovascular Outcomes. *Chronobiol Int*. 01. ožujak 2013.;30(1–2):221–32.
76. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, i sur. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 04. siječanj 2001.;344(1):3–10.
77. Carpio-Rivera E, Moncada-Jiménez J, Salazar-Rojas W, Solera-Herrera A. Acute Effects of Exercise on Blood Pressure: A Meta-Analytic Investigation. *Arq Bras Cardiol*. svibanj 2016.;106(5):422–33.
78. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 01. veljača 2013.;2(1):e004473.
79. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, i sur. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 07. travanj 2021.;42(14):1289–367.
80. Miličić D.: Akutni koronarni sindrom 1/3 | kardio.hr [Internet]. [citirano 31. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <https://www.kardio.hr/2009/10/28/milii-d-akutni-koronarni-sindrom-13/>
81. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, i sur. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 13. studeni 2018.;138(20):e618–51.
82. MSD Manual Professional Edition [Internet]. [citirano 31. kolovoz 2024.]. Overview of Acute Coronary Syndromes (ACS) - Cardiovascular Disorders. Dostupno na: <https://www.msdmanuals.com/professional/cardiovascular-disorders/coronary-artery-disease/overview-of-acute-coronary-syndromes-acs>
83. Bueno H. Epidemiology of acute coronary syndromes. U: Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G, Serruys PW, James S, urednici. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine* [Internet]. Oxford University Press; 2018 [citirano 31. kolovoz 2024.]. str. 0. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/med/9780198784906.003.0305>

84. Sex and gender in cardiovascular medicine: presentation and outcomes of acute coronary syndrome [Internet]. [citirano 31. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <https://www.escardio.org/Working-groups/Working-Group-on-Atherosclerosis-and-Vascular-biology/Publications/sex-and-gender-in-cardiovascular-medicine-presentation-and-outcomes-of-acute-coronary-syndrome>
85. van Oosterhout REM, de Boer AR, Maas AHEM, Rutten FH, Bots ML, Peters SAE. Sex Differences in Symptom Presentation in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 05. svibanj 2020.;9(9):e014733.
86. Bugiardini R, Ricci B, Cenko E, Vasiljevic Z, Kedev S, Davidovic G, i sur. Delayed Care and Mortality Among Women and Men With Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 21. kolovoz 2017.;6(8):e005968.
87. Bucholz EM, Strait KM, Dreyer RP, Lindau ST, D'Onofrio G, Geda M, i sur. Sex Differences in Young Patients with Acute Myocardial Infarction: A VIRGO Study Analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* listopad 2017.;6(7):610–22.
88. Meyer MR, Bernheim AM, Kurz DJ, O'Sullivan CJ, Tüller D, Zbinden R, i sur. Gender differences in patient and system delay for primary percutaneous coronary intervention: current trends in a Swiss ST-segment elevation myocardial infarction population. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* travanj 2019.;8(3):283–90.
89. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Vaccarino V, i sur. Association of Age and Sex With Myocardial Infarction Symptom Presentation and In-Hospital Mortality. *JAMA.* 22. veljača 2012.;307(8):813–22.
90. Navas A, Guzman B, Hassan A, Borawski JB, Harrison D, Manandhar P, i sur. Untapped Potential for Emergency Department Observation Unit Use: A National Hospital Ambulatory Medical Care Survey (NHAMCS) Study. *West J Emerg Med.* 18. siječanj 2022.;23(2):134–40.
91. Banco D, Chang J, Talmor N, Wadhwa P, Mukhopadhyay A, Lu X, i sur. Sex and Race Differences in the Evaluation and Treatment of Young Adults Presenting to the Emergency Department With Chest Pain. *J Am Heart Assoc.* 17. svibanj 2022.;11(10):e024199.
92. Holtzman JN, Kaur G, Hansen B, Bushana N, Gulati M. Sex differences in the management of atherosclerotic cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* studeni 2023.;384:117268.
93. Shah P, Patel K, Vasudev R, Patel H, Thakkar S, Adalja D, i sur. Gender differences in the revascularization rates and in-hospital outcomes in hospitalizations with ST segment elevation myocardial infarction. *Ir J Med Sci.* kolovoz 2020.;189(3):873–84.
94. Haider A, Bengs S, Luu J, Osto E, Siller-Matula JM, Muka T, i sur. Sex and gender in cardiovascular medicine: presentation and outcomes of acute coronary syndrome. *Eur Heart J.* 01. travanj 2020.;41(13):1328–36.
95. Piackova E, Jäger B, Farhan S, Christ G, Schreiber W, Weidinger F, i sur. Gender differences in short- and long-term mortality in the Vienna STEMI registry. *Int J Cardiol.* 01. listopad 2017.;244:303–8.
96. Zekić T, Bastiančić L, Laginja S, Grohovac D, Jakljević T, Novak S, i sur. Srčani troponin I je najbolji izbor u otkrivanju oštećenja miokarda u bolesnika s upalnim miopatijama. U 2014 [citirano

31. kolovoz 2024.]. str. 354–354. Dostupno na: <https://www.croris.hr/crosbi/publikacija/prilog-skup/617098>
97. Female Sex is Inversely and Independently Associated With Marked ST-Segment Elevation. A Study in Patients With ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction and Early Admission [Internet]. [citirano 31. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <https://www.revespcardiol.org/en-female-sex-is-inversely-and-articulo-13131643>
98. Dellborg M, Herlitz J, Emanuelsson H, Swedberg K. ECG changes during myocardial ischemia: Differences between men and women. *J Electrocardiol.* 01. siječanj 1994.;27:42–5.
99. Anterior Wall ST Segment Elevation MI ECG Review [Internet]. [citirano 31. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <https://www.healio.com/cardiology/learn-the-heart/ecg-review/ecg-topic-reviews-and-criteria/anterior-wall-st-elevation-mi-review>
100. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, Larsen TB, Pyndt Diederichsen AC, Hallas J, i sur. Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med.* rujan 2013.;126(9):789–97.
101. Saaby L, Poulsen TS, Diederichsen ACP, Hosbond S, Larsen TB, Schmidt H, i sur. Mortality rate in type 2 myocardial infarction: observations from an unselected hospital cohort. *Am J Med.* travanj 2014.;127(4):295–302.
102. Chaulin AM. Gender Specificities of Cardiac Troponin Serum Levels: From Formation Mechanisms to the Diagnostic Role in Case of Acute Coronary Syndrome. *Life Basel Switz.* 18. siječanj 2023.;13(2):267.
103. Novack V, Cutlip DE, Jotkowitz A, Lieberman N, Porath A. Reduction in sex-based mortality difference with implementation of new cardiology guidelines. *Am J Med.* srpanj 2008.;121(7):597-603.e1.
104. Gawinski L, Burzynska M, Marczak M, Kozlowski R. Assessment of In-Hospital Mortality and Its Risk Factors in Patients with Myocardial Infarction Considering the Logistical Aspects of the Treatment Process—A Single-Center, Retrospective, Observational Study. *Int J Environ Res Public Health.* 17. veljača 2023.;20(4):3603.
105. Jollis JG, Granger CB, Zègre-Hemsey JK, Henry TD, Goyal A, Tamis-Holland JE, i sur. Treatment Time and In-Hospital Mortality Among Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, 2018-2021. *JAMA.* 22. studeni 2022.;328(20):2033–40.
106. Sawayama Y, Takashima N, Harada A, Yano Y, Yamamoto T, Higo Y, i sur. Incidence and In-Hospital Mortality of Acute Myocardial Infarction: A Report from a Population-Based Registry in Japan. *J Atheroscler Thromb.* 01. listopad 2023.;30(10):1407–19.
107. Worrall-Carter L, McEvedy S, Wilson A, Rahman MA. Gender Differences in Presentation, Coronary Intervention, and Outcomes of 28,985 Acute Coronary Syndrome Patients in Victoria, Australia. *Womens Health Issues Off Publ Jacobs Inst Womens Health.* 2016.;26(1):14–20.
108. Sulaiman S, Kawsara A, Mohamed MO, Van Spall HGC, Sutton N, Holmes DR, i sur. Treatment Effect of Percutaneous Coronary Intervention in Men Versus Women With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 21. rujan 2021.;10(18):e021638.

109. Alexander KP, Chen AY, Newby LK, Schwartz JB, Redberg RF, Hochman JS, i sur. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) initiative. *Circulation*. 26. rujanj 2006.;114(13):1380–7.
110. Hay M, Stehli J, Martin C, Brennan A, Dinh DT, Lefkovits J, i sur. Sex differences in optimal medical therapy following myocardial infarction according to left ventricular ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. prosinac 2020.;27(19):2348–50.
111. Barrett E, Paige E, Welsh J, Korda RJ, Joshy G, Martin M, i sur. Differences between men and women in the use of preventive medications following a major cardiovascular event: Australian prospective cohort study. *Prev Med Rep*. lipanj 2021.;22:101342.
112. Khan E, Brieger D, Amerena J, Atherton JJ, Chew DP, Farshid A, i sur. Differences in management and outcomes for men and women with ST-elevation myocardial infarction. *Med J Aust*. 06. kolovoz 2018.;209(3):118–23.
113. Peters SAE, Colantonio LD, Zhao H, Bittner V, Dai Y, Farkouh ME, i sur. Sex Differences in High-Intensity Statin Use Following Myocardial Infarction in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 24. travanj 2018.;71(16):1729–37.
114. Resurrección DM, Moreno-Peral P, Gómez-Herranz M, Rubio-Valera M, Pastor L, Caldas de Almeida JM, i sur. Factors associated with non-participation in and dropout from cardiac rehabilitation programmes: a systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Cardiovasc Nurs*. siječanj 2019.;18(1):38–47.
115. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 18. siječanj 2023.;118(17):3272–87.
116. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2013. godini [Internet]. [citirano 05. rujanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/objavljeno-izvjesce-o-umrlim-osobama-u-hrvatskoj-u-2013-godini/>
117. Ivanuša M, Kralj V. Epidemiologija zatajivanja srca u Republici Hrvatskoj. *Medix Zagreb*. 2014.;20(112):76–82.
118. Cremers' H P. Gender differences in Heart Failure; Data on Outcomes and Costs [Internet]. [citirano 31. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <https://www.escardio.org/The-ESC/What-we-do/Initiatives/Virtual-Journal/gender-differences-in-heart-failure-data-on-outcomes-and-costs>
119. Lala A, Tayal U, Hamo CE, Youmans Q, Al-Khatib SM, Bozkurt B, i sur. Sex Differences in Heart Failure. *J Card Fail*. ožujak 2022.;28(3):477–98.
120. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, i sur. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 10. prosinac 2002.;106(24):3068–72.
121. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 22. svibanj 1996.;275(20):1557–62.

122. Regensteiner JG, Golden S, Huebschmann AG, Barrett-Connor E, Chang AY, Chyun D, i sur. Sex Differences in the Cardiovascular Consequences of Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 22. prosinac 2015.;132(25):2424–47.
123. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 11. svibanj 1979.;241(19):2035–8.
124. Cesaroni G, Mureddu GF, Agabiti N, Mayer F, Stafoggia M, Forastiere F, i sur. Sex differences in factors associated with heart failure and diastolic left ventricular dysfunction: a cross-sectional population-based study. *BMC Public Health*. 27. veljača 2021.;21(1):415.
125. Savji N, Meijers WC, Bartz TM, Bhambhani V, Cushman M, Naylor M, i sur. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits With Incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart Fail*. kolovoz 2018.;6(8):701–9.
126. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*. 09. travanj 2001.;161(7):996–1002.
127. Rajdev A, Groh WJ. Arrhythmias in the muscular dystrophies. *Card Electrophysiol Clin*. lipanj 2015.;7(2):303–8.
128. Ho R, Nguyen ML, Mather P. Cardiomyopathy in becker muscular dystrophy: Overview. *World J Cardiol*. 26. lipanj 2016.;8(6):356–61.
129. Kim CH, Tofovic D, Chami T, Al-Kindi SG, Oliveira GH. Subtypes of Heart Failure in Autoimmune Diseases. *J Card Fail*. 01. kolovoz 2017.;23(8):S22.
130. Tada A, Doi S, Harada T, Ibe T, Naser JA, Amdahl M, i sur. Autoimmune Disorders in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. srpanj 2024.;12(7):1257–69.
131. Health SVH. St Vincent’s Heart Health [Internet]. St Vincent’s Heart Health; [citirano 31. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <https://www.svhhearthealth.com.au/conditions/takotsubo-cardiomyopathy>
132. Natale E, Mistrulli R. Takotsubo syndrome: more frequent in women, more dangerous in men. *Eur Heart J Suppl J Eur Soc Cardiol*. 21. travanj 2023.;25(Suppl B):B119–22.
133. MSD Manual Professional Edition [Internet]. [citirano 31. kolovoz 2024.]. Heart Disease in Pregnancy - Gynecology and Obstetrics. Dostupno na: <https://www.msdmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/pregnancy-complicated-by-disease/heart-disease-in-pregnancy>
134. Khedagi AM, Bello NA. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Cardiol Clin*. veljača 2021.;39(1):77–90.
135. Creanga AA, Syverson C, Seed K, Callaghan WM. Pregnancy-Related Mortality in the United States, 2011-2013. *Obstet Gynecol*. kolovoz 2017.;130(2):366–73.
136. Mogos MF, Piano MR, McFarlin BL, Salemi JL, Liese KL, Briller JE. Heart Failure in Pregnant Women. *Circ Heart Fail*. siječanj 2018.;11(1):e004005.

137. Iorgoveanu C, Zaghoul A, Ashwath M. Peripartum cardiomyopathy: a review. *Heart Fail Rev.* 2021.;26(6):1287–96.
138. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, Hsia J, Oakley CM, Hosenpud JD, i sur. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA.* 01. ožujak 2000.;283(9):1183–8.
139. Cleveland Clinic [Internet]. [citirano 31. kolovoz 2024.]. What Is Peripartum Cardiomyopathy? Dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/23220-peripartum-cardiomyopathy>
140. Breast cancer [Internet]. [citirano 31. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
141. Abdel-Qadir H, Tai F, Croxford R, Austin PC, Amir E, Calvillo-Argüelles O, i sur. Characteristics and Outcomes of Women Developing Heart Failure After Early Stage Breast Cancer Chemotherapy: A Population-Based Matched Cohort Study. *Circ Heart Fail.* srpanj 2021.;14(7):e008110.
142. Yang H, Bhoo-Pathy N, Brand JS, Hedayati E, Grassmann F, Zeng E, i sur. Risk of heart disease following treatment for breast cancer – results from a population-based cohort study. *eLife.* 11:e71562.
143. Love RR, Wiebe DA, Feyzi JM, Newcomb PA, Chappell RJ. Effects of tamoxifen on cardiovascular risk factors in postmenopausal women after 5 years of treatment. *J Natl Cancer Inst.* 19. listopad 1994.;86(20):1534–9.
144. Reis SE, Costantino JP, Wickerham DL, Tan-Chiu E, Wang J, Kavanah M. Cardiovascular effects of tamoxifen in women with and without heart disease: breast cancer prevention trial. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention Trial Investigators. *J Natl Cancer Inst.* 03. siječanj 2001.;93(1):16–21.
145. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [Internet]. [citirano 31. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Focused-Update-on-Heart-Failure-Guidelines>
146. Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, Kizer JR, Shah SJ, Psaty BM, i sur. Predicting Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction: The International Collaboration on Heart Failure Subtypes. *Circ Heart Fail.* lipanj 2016.;9(6):10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.003116 e003116.
147. Regitz-Zagrosek V. Sex and Gender Differences in Heart Failure. *Int J Heart Fail.* 13. travanj 2020.;2(3):157–81.
148. Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, Saraste A, Hage C, Tan RS, i sur. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *Eur Heart J.* 01. listopad 2018.;39(37):3439–50.
149. Sullivan K, Doumouras BS, Santema BT, Walsh MN, Douglas PS, Voors AA, i sur. Sex-Specific Differences in Heart Failure: Pathophysiology, Risk Factors, Management, and Outcomes. *Can J Cardiol.* travanj 2021.;37(4):560–71.

150. Chyou JY, Qin H, Butler J, Voors AA, Lam CSP. Sex-related similarities and differences in responses to heart failure therapies. *Nat Rev Cardiol.* srpanj 2024.;21(7):498–516.
151. Wang N, Evans J, Sawant S, Sindone J, Lal S. Sex-specific differences in the efficacy of heart failure therapies: a meta-analysis of 84,818 patients. *Heart Fail Rev.* srpanj 2023.;28(4):949–59.
152. Jochmann N, Stangl K, Garbe E, Baumann G, Stangl V. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J.* kolovoz 2005.;26(16):1585–95.
153. Petrie MC, Dawson NF, Murdoch DR, Davie AP, McMurray JJ. Failure of women’s hearts. *Circulation.* 04. svibanj 1999.;99(17):2334–41.
154. Do TP, Seetasith A, Belleli R, Schlienger RG, Corda S, Burudpakdee C, i sur. A Database Cohort Study to Assess the Risk of Angioedema Among Patients with Heart Failure Initiating Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in the USA. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv.* lipanj 2018.;18(3):205–11.
155. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med.* 31. listopad 2002.;347(18):1403–11.
156. Ahmed A, Aban IB, Weaver MT, Aronow WS, Fleg JL. Serum Digoxin Concentration and Outcomes in Women with Heart Failure: A bi-directional effect and a possible effect modification by ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* lipanj 2006.;8(4):409–19.
157. Adams KF, Patterson JH, Gattis WA, O’Connor CM, Lee CR, Schwartz TA, i sur. Relationship of Serum Digoxin Concentration to Mortality and Morbidity in Women in the Digitalis Investigation Group Trial: A Retrospective Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 02. kolovoz 2005.;46(3):497–504.
158. Merrill M, Sweitzer NK, Lindenfeld J, Kao DP. Sex Differences in Outcomes and Responses to Spironolactone in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of TOPCAT Trial. *JACC Heart Fail.* ožujak 2019.;7(3):228–38.
159. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, i sur. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 10. travanj 2014.;370(15):1383–92.
160. Lam CSP, Arnott C, Beale AL, Chandramouli C, Hilfiker-Kleiner D, Kaye DM, i sur. Sex differences in heart failure. *Eur Heart J.* 14. prosinac 2019.;40(47):3859–3868c.
161. Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, Wang W, Anand IS, Ge J, i sur. Angiotensin Receptor Nephilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail.* srpanj 2017.;5(7):471–82.
162. Whitelaw S, Sullivan K, Eliya Y, Alruwayeh M, Thabane L, Yancy CW, i sur. Trial characteristics associated with under-enrolment of females in randomized controlled trials of heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review. *Eur J Heart Fail.* siječanj 2021.;23(1):15–24.
163. Jin X, Chandramouli C, Allocco B, Gong E, Lam CSP, Yan LL. Women’s Participation in Cardiovascular Clinical Trials From 2010 to 2017. *Circulation.* 18. veljača 2020.;141(7):540–8.
164. Burgess SN. Understudied, Under-Recognized, Underdiagnosed, and Undertreated: Sex-Based Disparities in Cardiovascular Medicine. *Circ Cardiovasc Interv.* veljača 2022.;15(2):e011714.

8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 20.09.1999. u Zagrebu. Nakon završene VII. opće gimnazije, 2018. godine upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu.

Od 2021. sudjelujem u organizaciji međunarodnog studentskog kongresa biomedicine CROSS (*Croatian Student Summit*).

2021. također postajem i asistent u odboru za javno zdravstvo udruge CroMSIC - Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska (hrvatski ogranak IFMSA-e; internacionalne federacije udruga studenata medicine koja broji preko milijun članova širom svijeta).

2022. postajem predsjednica tog odbora, to jest lokalni dužnosnik za javno zdravstvo.

Jedan od najvažnijih projekata odbora je javnozdravstvena akcija besplatnih pregleda madeža "Koža pamti sve" i "Djeluj sada", koju smo organizirali zajedno s gradom Zagrebom, Referentnim centrom Ministarstva zdravstva za melanom i udrugom "Zdravi pod Suncem".

Od 2022. sam dio organizacijskog odbora "Simpozija o sindromu policističnih jajnika", pokrenutog od strane studentskih sekcija za dermatovenerologiju, ginekologiju, psihijatriju i sekcije za promociju zdrave prehrane Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

2023. postajem dio vodstva Studentske sekcije za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu.