

Razlike u medikamentnoj terapiji hipertenzije i dislipidemije u muškaraca i žena

Stipić, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:105:699968>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Katarina Stipić

**Razlike u medikamentnoj terapiji hipertenzije i
dislipidemije u muškaraca i žena**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom prof. dr. sc. Diane Delić-Brkljačić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020/2021.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA

ACEi	inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (eng. angiotensin converting enzyme inhibitors)
AKS	akutni koronarni sindrom
ARB	blokatori receptora angiotenzina II (eng. angiotensin II receptor blockers)
ASK	acetilsalicilna kiselina
BB	beta blokatori
BMI	indeks tjelesne mase (eng. body mass index)
CVI	cerebrovaskularni inzult
EAS	Europsko društvo za aterosklerozu (eng. European Atherosclerosis Society)
EH-UH	epidemiologija hipertenzije u Hrvatskoj
EKG	elektrokardiogram
ERα	estrogenski receptori α
ERβ	estrogenski receptori β
ESC	Europsko društvo za kardiologiju (eng. European Society of Cardiology)
ESH	Europsko društvo za hipertenziju (eng. European Society of Hypertension)
HDL	lipoprotein visoke gustoće (eng. high density lipoprotein)
HMG-CoA	3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A
IM	infarkt miokarda
LDL	lipoprotein niske gustoće (eng. low density lipoprotein)
NADPH	Nikotinamid adenin dinukleotid-fosfat

NO	dušikov monoksid (eng. nitric oxide)
PCI	perkutana koronarna intervencija (eng. percutaneous coronary intervention)
PCSK9i	inhibitori enzima proprotein-konvertaza subtilinin / keksin tip 9 (eng. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors)
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteron sustav
SAD	Sjedinjene Američke Države
SCORE	sustavna procjena kardiovaskularnog rizika (eng. Systematic COronary Risk Evaluation)
STEMI	infarkt miokarda s ST-elevacijom (eng. ST-elevation myocardial infarct)
TG	trigliceridi

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY.....	
3. UVOD.....	1
3.1. Arterijska hipertenzija.....	1
3.2. Dislipidemija.....	3
4. HIPOTEZA	5
5. CILJEVI RADA	6
6. PLAN RADA	7
6.1. Ispitanici i metode.....	7
6.2. Statistička analiza	8
7. REZULTATI	9
7.1. Rezultati ukupnog uzorka	9
7.2. Rezultati istraživanja po spolu.....	11
8. RASPRAVA	14
9. ZAKLJUČCI.....	20
10. ZAHVALE	21
11. LITERATURA	22
12. ŽIVOTOPIS	27

1. SAŽETAK

Razlike u medikamentnoj terapiji hipertenzije i dislipidemije u muškaraca i žena

Katarina Stipić

Arterijska hipertenzija i dislipidemija su glavni rizični čimbenici za razvoj kardiovaskularnih bolesti koje je moguće uspješno prevenirati i liječiti. Prevalencija hipertenzije je viša u muškaraca nego u premenopauzalnih žena iste dobi, dok je situacija obrnuta u starijoj dobi gdje je prevalencija hipertenzije viša u postmenopauzalnih žena nego u muškaraca iste dobi. Prevalencija dislipidemije je viša u žena nego u muškaraca. U našem istraživanju prikupili smo podatke o bolesnicima koji su tijekom 2016. godine primljeni na Kliniku za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice s dijagnozom akutnog koronarnog sindroma te usporedili razlike između muškaraca i žena u liječenju hipertenzije i dislipidemije. Ukupno je 501 bolesnik sudjelovao u istraživanju, od čega je bilo 327 muškaraca i 174 žene. Hipertenzija je bila prisutna kod 86,8% žena i 74,6% muškaraca ($p=0,002$). Dislipidemija je bila prisutna kod 47,1% žena i 46,2% muškaraca ($p=0,84$). 46,6% žena koristilo je ACEi/ARB-ove u terapiji hipertenzije, dok je iste lijekove koristilo 41,6% muškaraca ($p=0,286$). Beta-blokatore u terapiji hipertenzije koristilo je 34,5% žena i 26,6% muškaraca ($p=0,065$). U terapiji dislipidemije, statine je koristilo 17,8% žena i 15% muškaraca ($p=0,41$). Kao što možemo vidjeti, jedino je razlika u prevalenciji hipertenzije statistički značajna, dok razlike u prevalenciji dislipidemije, liječenju hipertenzije i dislipidemije nisu statistički značajne. Farmakoterapijskih razlika između muškaraca i žena nije bilo. Zaključno možemo reći da, iako naše istraživanje na malom uzorku nije pokazalo značajnih razlika, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razjasnile razlike u kardiovaskularnom mortalitetu između muškaraca i žena.

Ključne riječi: ACEi, ARB, beta-blokatori, dislipidemija, hipertenzija, prevalencija, statini

2. SUMMARY

The differences between men and women in medicament therapy of hypertension and dyslipidemia

Katarina Stipić

Arterial hypertension and dyslipidemia are the main treatable risk factors for developing cardiovascular diseases. Prevalence of hypertension is higher in men than in age-matching premenopausal women, whereas hypertension is more common in postmenopausal women than in age-matching men. Prevalence of dyslipidemia is higher in women than in men. In this study we collected data from patients admitted to the Clinic for Cardiovascular Diseases of KBC Sestre milosrdnice with a diagnose of acute coronary syndrome in 2016 and compared the differences in treatment of hypertension and dyslipidemia between men and women. A total of 501 patient (327 men and 174 women) participated in the study. Hypertension was present in 86.8% of women and in 74.6% of men ($p=0.002$). Dyslipidemia was present in 47.1% of women and in 46.2% of men ($p=0.84$). 46.6 % of women were using ACEi/ARB medications in the treatment of hypertension, whereas 41.6% of men were using this medications ($p=0.286$). 34.5% of women were using beta-blockers, medications also used in the treatment of hypertension, whereas 26.6% of men were using this medications ($p=0.065$). 17.8% of women were using statins, medication used for the treatment of dyslipidemia, whereas 15% of men were using this medication ($p=0.41$). As we can see, only the difference in the prevalence of hypertension is statistically significant, while the difference in the prevalence of dyslipidemia is not statistically significant. There were no significant differences in drugs used to treat hypertension or dyslipidemia. In conclusion, we should point out that our study had a very limited number of patients and further larger studies are needed to properly evaluate this topic.

Keywords: ACEi, ARB, beta-blockers, dyslipidemia, hypertension, prevalence, statins

3. UVOD

3.1. Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija je stanje trajno povišenog krvnog tlaka. Smjernice Europskog društva za hipertenziju (ESH) i Europskog društva za kardiologiju (ESC) definiraju hipertenziju kao vrijednosti sistoličkog tlaka ≥ 140 mmHg i/ili dijastoličkog tlaka ≥ 90 mmHg. Za navedene vrijednosti tlaka dokazano je da korist liječenja i rizik od kardiovaskularnih komplikacija nadilaze troškove liječenja i moguće nuspojave liječenja (1). Hipertenzija je najveći neovisni čimbenik rizika za kardiovaskularni, cerebrovaskularni i renalni pobol i smrtnost te je jedan od najvećih javnozdravstvenih problema današnjice kako u razvijenim, tako i u nerazvijenim zemljama (2). Prevalencija hipertenzije u svijetu izrazito je visoka i 2015. godine hipertenziju je imalo 1,13 milijardi ljudi, a prema spolnoj raspodjeli hipertenziju ima 24% muškaraca i 20% žena (3). Prema rezultatima studije Epidemiologija hipertenzije u Hrvatskoj (EH-UH) iz 2000. godine, prevalencija u Hrvatskoj iznosi 37,5% te je viša u žena (39,7%) nego u muškaraca (35,2%). U dobi do 50 godina, prevalencija je viša u muškaraca nego u žena, a kasnije postaje obrnuto (4). Nastanku hipertenzije pridonose razni čimbenici kao što su povišen unos soli hranom, prekomjerno konzumiranje alkohola, pretilost, manjak tjelesne aktivnosti te starenje. Arterijska hipertenzija može biti primarna (esencijalna) i sekundarna. Primarne hipertenzije su idiopatske, odnosno nemaju specifičan uzrok nastanka i čine 90-95% svih hipertenzija. Uzroci sekundarne hipertenzije su poznati, a neki od njih su bolesti bubrega, stenoze bubrežnih arterija, endokrini poremećaji, opstruktivna apneja u snu, koarktacija aorte te nuspojave lijekova (5). Arterijska hipertenzija uglavnom ne uzrokuje simptome, međutim kod dugotrajno povišenog krvnog tlaka dolazi do oštećenja ciljnih organa, kao što su srce, koronarne arterije, periferne arterije, bubrezi i oči. Dijagnoza se postavlja mjerenjem krvnog tlaka u ordinaciji u minimalno dva dolaska i tri mjerenja u razmaku 1-2 minute, a vrijednost tlaka je $\geq 140/90$ mmHg. Pacijent treba prije mjerenja mirno sjediti 5 minuta. Ukoliko postoji sumnja na hipertenziju bijele kute ili maskiranu hipertenziju, pacijent može tijekom 5-7 dana mjeriti tlak ujutro i navečer kod kuće te je tada vrijednost tlaka $\geq 135/85$ mmHg dostatna za dijagnozu. Nakon utvrđivanja povišene vrijednosti krvnog

tlaka, potrebna je evaluacija pacijenta koja uključuje određivanje stadija hipertenzije (stadij 1, 2 i 3), rutinske laboratorijske pretrage, traganje za uzrocima sekundarne hipertenzije te procjena je li došlo do oštećenja ciljnih organa. Ukoliko se ne nađe supostojeća bolest, postavlja se dijagnoza esencijalne hipertenzije. Potrebno je odrediti desetogodišnji kardiovaskularni rizik uz pomoć SCORE tablice za sustavnu procjenu kardiovaskularnog rizika (1). Liječenje pacijenata s visoko normalnim krvnim tlakom započinje se samo ako imaju vrlo visoki kardiovaskularni rizik. Stadij 1 hipertenzije (140-159/90-99mmHg) liječi se odmah ukoliko imaju visok ili vrlo visok kardiovaskularni rizik ili već prisutno oštećenje organa, a ostalima se savjetuje promjena životnog stila. Stadiji 2 (160-179/100-109mmHg) i 3 (\geq 180/110mmHg) odmah započinju s farmakološkim liječenjem. Najnovije smjernice Europskoga društva za hipertenziju (ESH) i Europskoga kardiološkoga društva (ESC) iz 2018. godine navode pet glavnih skupina lijekova za liječenje hipertenzije: ACE inhibitore, blokatore angiotenzinskih receptora (ARB), beta-blokatore, blokatore kalcijevih kanala i tiazidske diuretike. Ciljne vrijednosti tlaka su $<$ 130/80mmHg, a kod starijih pacijenata $<$ 140/90mmHg. Odabir lijeka uvelike ovisi o prisustvu komorbiditeta, pa su tako ACE inhibitori lijek izbora kod pacijenata sa šećernom bolesti, beta-blokatori i ACE inhibitori se daju pacijentima s preboljenim infarktom miokarda jer dokazano smanjuju remodeliranje srca i mortalitet kod tih pacijenata. Liječenje monoterapijom započinje se kod pacijenata sa stadij 1 hipertenzijom koji imaju nizak kardiovaskularni rizik i sistolički tlak $<$ 150mmHg, kod pacijenata s visoko normalnim tlakom i visokim kardiovaskularnim rizikom te kod starijih pacijenata. Ostalim pacijentima preporuča se dati fiksnu kombinaciju dviju skupina antihipertenziva, a prednost imaju ACE inhibitori ili ARB + blokatori kalcijevih kanala ili diuretici. Ukoliko se ne postigne ciljna vrijednost, uvodi se i treća skupina lijekova (ACE inhibitori ili ARB + blokatori kalcijevih kanala + diuretici). Sekundarna hipertenzija liječi se liječenjem osnovne bolesti. Kako je već navedeno, hipertenzija je glavni čimbenik rizika za kardiovaskularne događaje i oštećenja organa, stoga je vrlo bitno provoditi probir mjerenjem krvnog tlaka jednom u pet godina kod osoba s normalnim krvnim tlakom (120-129/80-84mmHg) te češće u osoba s visoko normalnim tlakom (130-139/85-89mmHg) (1). Izuzetno je bitna edukacija populacije o štetnosti visokog tlaka i mogućnosti prevencije smanjenjem tjelesne težine, tjelesnom aktivnošću, smanjenim unosom soli i alkohola (6).

3.2. Dislipidemija

Dislipidemija se prema smjernicama Europskog društva za kardiologiju (ESC) i Europskog društva za aterosklerozu (EAS) definira kao poremećaj metabolizma masti koji označava povišene vrijednosti ukupnog plazmatskog kolesterola $>5,0$ mmol/L i/ili triglicerida (TG) $>1,7$ mmol/L i/ili lipoproteina niske gustoće (LDL) $>3,0$ mmol/L, odnosno snižene vrijednosti lipoproteina visoke gustoće (HDL) $<1,2$ mmol/L za muškarce i $<1,0$ mmol/L za žene. Jedna je od glavnih rizičnih čimbenika za razvoj ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti kao što su infarkt miokarda, nestabilna angina pektoris, moždani udar, stenoza karotidnih arterija, periferna bolest arterija, diabetes mellitus i druge. Kardiovaskularne bolesti odgovorne su za više od 4 milijuna smrti godišnje u Europi (2,2 milijuna žena i 1,8 milijuna muškaraca) (7). U Republici Hrvatskoj, dobno standardizirana stopa smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti 2016. godine bila je 208/100 000 (8). Čimbenici rizika za nastanak dislipidemije su starija dob, pušenje, prekomjerna konzumacija alkohola i hrane bogate zasićenim i trans-masnim kiselinama, nedostatna tjelesna aktivnost te genetska predispozicija. Dislipidemija je sama po sebi asimptomatska dok ne dođe do napretka ateroskleroze i posljedičnih kardiovaskularnih bolesti. Dijagnoza dislipidemije postavlja se mjerenjem ukupnog kolesterola, triglicerida i lipoproteina u plazmi. U obradi pacijenta bitno je procijeniti njegov desetogodišnji kardiovaskularni rizik uz pomoć SCORE tablice (1,7). Liječenje dislipidemije može se podijeliti na primarnu i sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti. Primarna prevencija je liječenje pacijenata koji nisu razvili kardiovaskularne bolesti sa svrhom da tako i ostanu, a sekundarna prevencija odnosi se na pacijente koji su već razvili neki oblik kardiovaskularne bolesti te se sprječava pogoršanje bolesti ili ponovni incident. Liječenje se provodi promjenom životnog stila, dakle prestankom pušenja i konzumacije alkohola, smanjenim unosom masti i tjelesnom aktivnošću te medikamentnom terapijom (9). Osnovni lijekovi za liječenje dislipidemija jesu statini, inhibitori apsorpcije kolesterola i inhibitori proprotein konvertaze subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK9i). Preporučuje se kaskadna terapijska strategija koja se započinje statinom visokog intenziteta. Ako nije postignut ciljni LDL, dodaje se ezetimib i na kraju PCSK9 inhibitor. U praćenju liječenja glavni cilj nam je sniženje LDL-a jer je dokazano da njegovo sniženje znatno smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti. Kod osoba koje prema SCORE tablici pripadaju skupini vrlo visokog rizika, ciljne vrijednosti LDL-a su $<1,4$ mmol/L, osobama s visokim rizikom

ciljne vrijednosti LDL-a su $<1,8$ mmol/L, osobama s umjerenim rizikom ciljne vrijednosti LDL-a su $<2,6$ mmol/L, a osobama s niskim rizikom ciljne vrijednosti LDL-a su $<3,0$ mmol/L. (7).

4. HIPOTEZA

Hipoteza istraživanja je da između muškaraca i žena, koji su hospitalizirani zbog akutnog koronarnog sindroma, ne postoji razlika u medikamentnom liječenju hipertenzije i dislipidemije.

5. CILJEVI RADA

Svrha istraživanja je, uz pomoć dobivenih podataka o bolesnicima s akutnom koronarnim sindromom, usporediti medikamentnu terapiju hipertenzije i dislipidemije kod muškaraca i žena te uvidjeti ima li razlike. Također ćemo usporediti dobivene podatke o raznim čimbenicima rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti.

Akutni koronarni sindrom hitno je stanje koje karakterizira ishemija srčanog mišića uzrokovana akutnom opstrukcijom koronarnih arterija te se odnosi na tri entiteta: nestabilnu anginu pektoris, STEMI i non-STEMI infarkt miokarda. Za STEMI (prema eng. *ST elevation myocardial infarction*) karakteristična je ST-elevacija u elektrokardiografskom (EKG) zapisu, a kod non-STEMI (prema eng. *non ST elevation myocardial infarction*) nema elevacije ST-segmenta (10). Primarna perkutana koronarna intervencija (PCI – eng. *percutaneous coronary intervention*) indicirana je kod STEMI-ja ako ju je moguće učiniti unutar 12 sati od početka simptoma. Ukoliko iz nekog razloga nije moguće izvesti PCI unutar 120 minuta od postavljanja dijagnoze, indicirana je terapija fibrinolizom u prvih 6 sati od nastanka simptoma (11). Non-STEMI se liječi antitrombocitnom i antikoagulacijskom terapijom, a moguće je i izvođenje PCI. Fibrinoliza nije indicirana u pacijenata sa non-STEMI (12). Nakon preboljenog infarkta miokarda, pacijentima se u terapiju uvode antitrombocitni lijekovi, statini, beta-blokatori te ACE inhibitori u trajanju od minimalno 12 mjeseci, a neki od njih i doživotno (11).

6. PLAN RADA

6.1. Ispitanici i metode

U ovom istraživanju sudjelovala su 544 bolesnika koji su tijekom 2016. godine liječeni u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice zbog akutnog infarkta miokarda. Podaci o bolesnicima uzeti su iz arhive Klinike, međutim o njih 43 nemamo podataka, stoga je konačan broj bolesnika uključenih u istraživanje 501.

Tijekom boravka u bolnici, bolesnicima je uzeta iscrpna anamneza, a podaci koji su predmet ovoga istraživanja su:

- Spol bolesnika
- Dob bolesnika
- Postavljena dijagnoza STEMI
- Prisutna fibrilacija atrijska
- Prisutna dijagnoza hipertenzije
- Prisutna dijagnoza dislipidemije
- Prisutna dijagnoza diabetesa mellitusa
- Pušenje
- BMI
- Ranije preboljeni infarkt miokarda (IM)
- Ranije preboljeni cerebrovaskularni inzult (CVI)
- Prisutna periferna bolest arterija
- Prisutna stenoza karotidne arterije
- Uzimanje acetilsalicilne kiseline (ASK)
- Uzimanje ACE inhibitora/ARB-ova
- Uzimanje statina
- Uzimanje beta blokatora (BB)

Podaci su tumačeni na sljedeći način. Spol bolesnika podijeljen je na muški i ženski, dob bolesnika i BMI su prikazani brojačano, a ostalih 14 pitanja imaju mogućost odgovora s „da“ ili „ne“. Dobiveni podaci će u prvom dijelu rezultata biti prikazani na

ukupnom ispitivanom uzorku, a u drugom dijelu uzorak ćemo podijeliti po spolu te usporediti dobivene podatke.

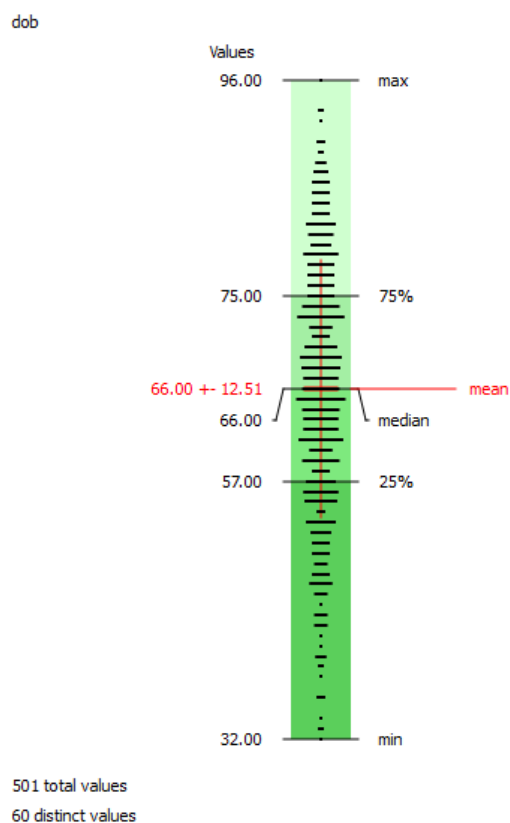
6.2. Statistička analiza

Podaci koji govore o karakteristikama pacijenata sažeti su metodama deskriptivne statistike te su prikazani koristeći medijan i interkvartilni raspon. Za usporedbu kategorijskih varijabli o karakteristikama bolesnika koje su nam od interesa, korištene su metode analitičke statistike, odnosno korišten je χ^2 – test, a p-vrijednosti ≤ 0.05 protumačene su kao statistički značajne. Za usporedbu kontinuiranih varijabli korišten je Mann-Whitneyev test.

7. REZULTATI

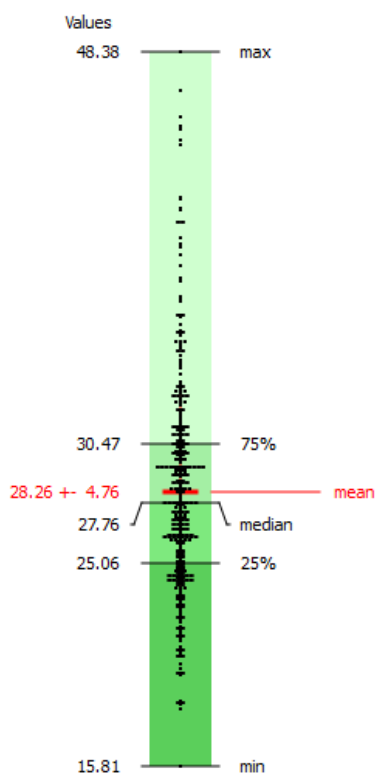
7.1. Rezultati ukupnog uzorka

Srednja dob pacijenata bila je 66 godina (slika 1.). Srednja vrijednost indeksa tjelesne mase (BMI, prema eng. *body mass index*) bila je 28,26 (slika 2.). Od ukupno 501 pacijenta, njih 319 (63,7%) zaprimljeno je s dijagnozom STEMI-ja, dok ih je 182 (36,3%) imalo non-STEMI AKS. Postotak muškaraca i žena sa STEMI AKS-om približno je jednak (63,3% muškaraca naspram 64,4% žena).



Slika 1. Podaci o dobi pacijenata. Prikazane su najniža i najviša dob pacijenata, njihova srednja vrijednost, standardna devijacija i medijan.

BMI



481 total values
310 distinct values

Slika 2. Podaci o indeksu tjelesne mase pacijenata. Prikazane su najviša i najniža vrijednost, srednja vrijednost, standardna devijacija i medijan indeksa tjelesne mase.

U tablici 1. prikazani su podaci ostalih ispitivanih karakteristika ukupnog uzorka.

Tablica 1. Zajedničke karakteristike ukupnog uzorka. N – apsolutna vrijednost; % - relativna vrijednost; NP – nema podataka

	DA		NE		NP (N)
	N	%	N	%	
Fibrilacija atriya	49	9,8	449	89,6	2
Hipertenzija	395	78,8	104	20,8	2
Dislipidemija	233	46,5	268	53,5	
Diabetes mellitus	132	26,3	369	73,7	
Pušenje	215	42,9	283	56,5	3
Raniji IM	58	11,6	443	84,4	
Raniji CVI	24	4,8	447	95,2	20
Periferna bolest arterija	27	5,4	473	94,4	1
Stenoza karotidne arterije	30	6	471	94	
ASK prije AKS	102	20,4	399	79,6	
ACEI/ARB prije AKS	217	43,3	280	55,9	4
Statini prije AKS	80	16	421	84	
Beta-blokatori prije AKS	147	29,3	350	69,9	4

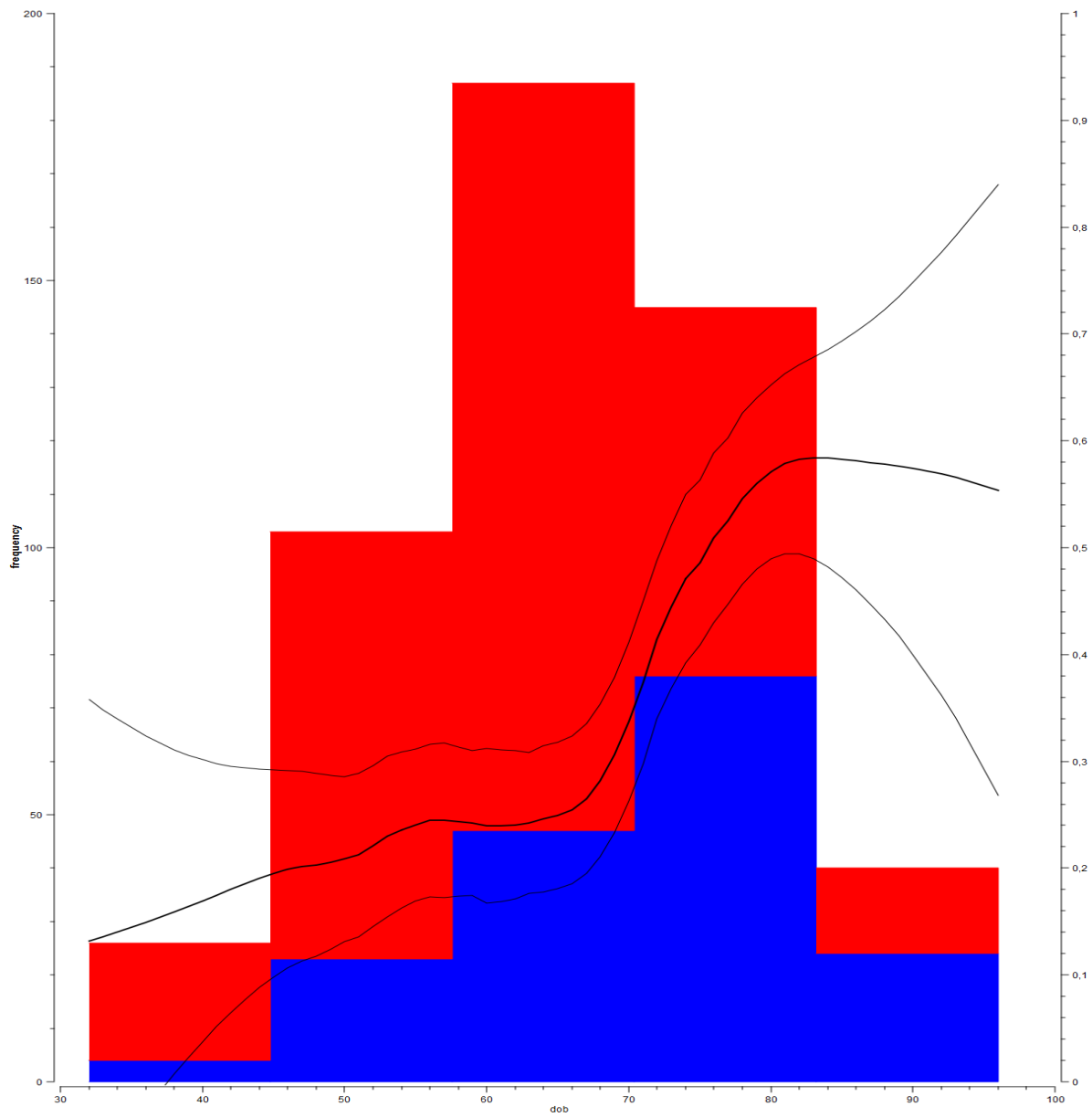
7.2. Rezultati istraživanja po spolu

U nastavku istraživanja ispitivani uzorak pacijenata podijeljen je po spolu, a rezultati i njihova međusobna usporedba prikazani su u tablici 2. Statistički značajne razlike između muškaraca i žena su: dob (srednja dob muškaraca je 64 godine, a srednja dob žena 73,5 godina; $p < 0,001$), fibrilacija atriya (7,6% muškaraca u odnosu na 13,8% žena; $p = 0,027$), hipertenzija (74,6% muškaraca u odnosu na 86,8% žena; $p = 0,002$), diabetes mellitus (22,9% kod muškaraca u odnosu na 32,8% žena; $p = 0,017$) i pušenje (50,8% muškaraca u odnosu na 28,2% žena; $p < 0,001$). Razlike između muškaraca i žena u ostalim ispitivanim parametrima nisu statistički značajne.

Tablica 2. Prikaz istraživanih karakteristika po spolu. NP – nema podataka

	Muškarci			Žene			p
	N	Raspon	%	N	Raspon	%	
N	327		65,3	174		34,7	
Dob	64	56-71		73,5	62-79		<0.001
STEMI	207		63,3	112		64,4	0,813
Fibrilacija atrijska	25		7,6	24		13,8	0,027
Hipertenzija	244		74,6	151		86,8	0,002
Dislipidemija	151		46,2	82		47,1	0,84
Diabetes mellitus	75		22,9	57		32,8	0,017
Pušenje	166		50,8	49		28,2	<0.001
BMI	27,76	25,36-30,4		28,28	24,24-30,49		0,726
Raniji IM	43		13,1	15		8,6	0,131
Raniji CVI	13		4	11		6,3	0,242
Periferna bolest arterija	17		5,2	10		5,7	0,796
Stenoza karotidne arterije	19		5,8	11		6,3	0,818
ASK prije AKS	65		19,9	37		21,3	0,713
ACEi/ARB prije AKS	136		41,6	81		46,6	0,286
Statini prije AKS	49		15	31		17,8	0,41
BB prije AKS	87		26,6	60		34,5	0,065

Na slici 3. prikazan je graf spolova po dobi bolesnika. Plavom bojom su označene žene, a crvenom muškarci. Debelom crnom linijom označen je postotak žena u određenoj dobi, a dvije tanke crne linije prikazuju 95%-tni interval pouzdanosti. U dobi do 75 godina, veći je postotak muškaraca koji su hospitalizirani radi akutnog koronarnog sindroma, a nakon 75 godina, veći je postotak žena. Najviše bolesnika je hospitalizirano u dobi između 60 i 70 godina što se vidi i po najužem intervalu 95%-tnom intervalu pouzdanosti. U obje krajnje dobne skupine (najmlađoj i najstarijoj) 95%-tni interval pouzdanosti je najširi zbog malog broja bolesnika u tim skupinama.



Slika 3. Prikaz spolova po dobi pacijenata. Crveno su prikazani muškarci, a plavo žene.

8. RASPRAVA

U našem istraživanju, hipertenzija je bila prisutna u 78,8% bolesnika, a gledajući po spolu, hipertenziju ima 74,6% muškaraca i 86,8% žena ($p=0,002$). Ovi rezultati suprotni su podacima Svjetske zdravstvene organizacije koji pokazuju da je prevalencija hipertenzije u svijetu češća kod muškaraca nego kod žena (13), ali se podudaraju s podacima o prevalenciji hipertenzije u Republici Hrvatskoj, gdje je hipertenzija češća kod žena (4). Slično istraživanje provedeno je u Iranu gdje su ispitani čimbenici rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti u bolesnik hospitaliziranih zbog akutnog koronarnog sindroma. U tom istraživanju, hipertenzija je bila prisutna kod 90% bolesnika te je također bila češća kod žena nego kod muškaraca (14). Razna istraživanja pokazala su kako je prevalencija hipertenzije veća kod muškaraca nego kod premenopausalnih žena iste dobi, dok je kod postmenopausalnih žena veća nego kod muškaraca iste dobi (15–20). Vjeruje se da je objašnjenje za ovu pojavu protektivni učinak estrogena kod žena u premenopausalnoj dobi (21). Protektivna uloga estrogena nije sasvim razjašnjena, međutim usvojeno je mišljenje da estrogen djeluje vežući se na svoje receptore ($ER\alpha$ i $ER\beta$) smještene u jezgrama stanica vaskularnih glatkih mišića te endotelnih stanica. Kad se estrogen veže na receptore u endotelu, potiče proizvodnju dušikovog monoksida (NO) i time uzrokuje vazodilataciju (22). Estrogen također inhibira simpatički živčani sustav i renin-angiotenzin-aldosteron sustav (RAAS) i time snižava krvni tlak, odnosno sprječava nastanak hipertenzije (22,23). Utjecaj androgena na krvni tlak nije do kraja shvaćen i postoji više istraživanja s različitim rezultatima. Istraživanje na štakorima pokazalo je kako je orhidektomija muških štakora usporila nastanak hipertenzije, a terapija nadoknade testosterona ponovno je obnovila obrazac nastanka hipertenzije (24). Međutim, druga istraživanja pokazuju obrnuto proporcionalan odnos razine testosterona u krvi i sistoličkog krvnog tlaka u starijih muškaraca (25) i sniženje dijastoličkog krvnog tlaka uz nadomjesnu terapiju testosteronom u pretilih muškaraca (26). Drugi mehanizam koji se intenzivno istražuje u ulozi nastanka hipertenzije je oksidativni stres. Kod muškaraca je oksidativni stres veći nego kod žena, a kod postmenopausalnih žena je veći nego kod premenopausalnih žena te su obje tvrdnje suglasne s vrijednostima krvnog tlaka navedenih skupina (27). Kao objašnjenje nudi se mišljenje da estrogen djeluje kao antioksidans smanjujući enzimsku aktivnost

NADPH oksidaze i povisujući razine enzima za razgradnju superoksida. Provedena su brojna istraživanja u kojima su hipertenzivne ispitanike liječili antioksidansima, međutim rezultati su dosta neusuglašeni. Neki tvrde da liječenje antioksidansima snižava tlak, drugi tvrde da antioksidansi nemaju utjecaja na tlak, a treći da antioksidansi čak povisuju tlak (28–31). Nadalje, čini se da je spolni dimorfizam prisutan i kod utjecaja unosa soli na hipertenziju. Naime, krvni tlak kod žena nakon menopauze postaje osjetljiviji na unos soli te je primijećeno sniženje tlaka kod starijih žena uz prehranu sa sniženim unosom soli. Istraživanje na štakorima pokazalo je češću pojavu hipertenzije u muških štakora nego u ženskih uz prehranu bogatu natrijem (32).

Prosječna dob bolesnika u našem istraživanju je 66 godina, a prosječna dob žena veća je od prosječne dobi muškaraca (73,5 naspram 64 godine, $p < 0,001$). Ovaj podatak nudi se kao jedno od objašnjenja zašto veći postotak žena ima hipertenziju. Poznato je da, što su ljudi stariji, prevalencija hipertenzije je veća (20). Drugo objašnjenje je to da žene žive u prosjeku 6-8 godina duže od muškaraca, stoga je ženski spol više zastupljen u starijim dobnim skupinama (33). Očekivano trajanje života žena u Republici Hrvatskoj je 81,5 godina, a muškaraca 74,9 godina (34).

Istraživanje je pokazalo da je fibrilacija atriya prisutna u 9,8% bolesnika te je češća kod žena (13,8%) nego u muškaraca (7,6%) ($p = 0,027$). U svijetu je prevalencija fibrilacije atriya veća kod muškaraca (35), s čime se slažu i podaci o prevalenciji u Švedskoj i SAD-u (36,37).

Diabetes mellitus prisutan je kod 26,3% bolesnika te je češći kod žena (32,8%) nego kod muškaraca (22,9%), $p = 0,017$. Prevalencija dijabetesa u svijetu iznosi 9,3% te se očekuje rast u budućnosti. Procijenjeno je da je u svijetu neznatno češći kod muškaraca nego kod žena (9,6% naspram 9%) (38). U istraživanju provedenom u Iranu, diabetes je imalo 30% bolesnika te je, kao i u našem istraživanju, bio češći kod žena (14).

Pušenje, kao jedna od najnezdravijih ljudskih navika, predstavlja čimbenik rizika za bolesti raznih organskih sustava, pa tako i kardiovaskularnog. U našem istraživanju, 42,9% bolesnika su pušači te je razlika između muškaraca i žena gotovo dvostruka (50,8% muškaraca naspram 28,2% žena, $p < 0,001$). Podaci Svjetske zdravstvene organizacije podudaraju se s našima i pokazuju da je 2015. godine

prevalencija pušenja u svijetu bila 24,9% te da se predviđa njezin pad u budućnosti. Razlika u prevalenciji između muškaraca i žena u svijetu je izrazita te je četverostruko veća kod muškaraca (39). Rezultati istraživanja u Iranu poklapaju se s navedenim, te je postotak muškaraca pušača veći šest puta nego postotak žena pušačica (14).

Podaci o dislipidemiji nisu statistički značajni, ali ćemo ih spomenuti, jer ćemo u nastavku raspravljati o spolnim razlikama u liječenju iste. Dislipidemija je prisutna kod 46,5% zaprimljenih bolesnika, a razlike u prevalenciji između muškaraca i žena nisu značajne (46,2% muškaraca naspram 47,1% žena, $p=0,84$). Istraživanje u Australiji pokazalo je da su vrijednosti ukupnog kolesterola više kod visokorizičnih žena od vrijednosti kod visokorizičnih muškaraca (40). Prevalencija dislipidemije u Njemačkoj iznosi 65,31%, dok je neznatno viša kod žena nego kod muškaraca (41). Nasuprot tome, u SAD-u i Kini značajno je viša prevalencija dislipidemije kod muškaraca u odnosu na žene (42).

Liječenje arterijske hipertenzije provodi se ACEi/ARB-ovima, blokatorima kalcijevih kanala, beta-blokatorima, diureticima te njihovim kombinacijama. U našem istraživanju imamo podatke samo o korištenju ACEi/ARB-ova i beta-blokatora, stoga ćemo se fokusirati na navedene skupine. ACE inhibitori i ARB-ovi djeluju na RAAS. ACE inhibitori, kako im samo ime kaže, inhibiraju enzim angiotenzin konvertazu koji pretvara angiotenzin I u angiotenzin II, jaki vazokonstriktor. Također, ACE inhibitori smanjuju razgradnju bradikininina, koji djeluje kao vazodilatator. Lijekovi iz skupine ARB-ova djeluju na način da blokiraju angiotenzin II receptore i tako onemogućuju njegovo vezanje za receptore. Beta-blokatori ostvaruju svoj učinak blokirajući djelovanje adrenalina i noradrenalina na beta adrenergičke receptore. Pri prijemu u bolnicu, 43,3% bolesnika koristilo je u terapiji neki lijek iz skupine ACEi/ARB-ova te nije bilo statistički značajne razlike između muškaraca i žena (41,6% muškaraca naspram 46,6% žena, $p=0,286$). Beta-blokatore ukupno je koristilo 29,3% bolesnika te je postotak žena neznatno viši od muškaraca (34,5% žena naspram 26,6% muškaraca, $p=0,065$). U velikom istraživanju na globalnoj razini, objavljenom 2010. godine, rezultati su pokazali značajno veći postotak terapije hipertenzije ACE inhibitorima kod muškaraca, a žene su značajno češće liječene beta-blokatorima i tijazidskim diureticima. Kombinirana terapija ACE inhibitorima i beta-blokatorima bila je značajno češća kod muškaraca (43). Istraživanje u Švedskoj također pokazuje kako su ženama češće propisivani diuretici i beta-blokatori, a muškarcima ACE inhibitori i

blokatori kalcijevih kanala. U istom istraživanju, među pacijentima sa ishemijskom bolesti srca, muškarcima su češće propisivani ACEi, a ženama diuretici i ARB-ovi (36). Poznato je da ACE inhibitori imaju teratogeni učinak, stoga treba biti na oprezu pri propisivanju ovih lijekova ženama generativne dobi. Ovo bi moglo biti objašnjenje zašto se ACE inhibitori češće propisuju muškarcima nego ženama. U našem istraživanju većina žena je starija od 50 godina, odnosno u postmenopauzalnoj dobi su (slika 3.), što znači da mogu sigurno koristiti ACE inhibitore. Jedna od čestih nuspojava ACE inhibitora je pojava kašlja. Istraživanje Vissera i suradnika pokazalo je češću pojavu kašlja kod žena nego kod muškaraca što bi također mogao biti jedan od razloga zašto ACE inhibitore češće uzimaju muškarci (44).

Istraživanje Zapatera i suradnika u kojem su istraživali spolne razlike u aktivnosti angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) i inhibicije istog enalaprilatom (aktivni sastojak enalapрила, lijeka iz skupine ACEi) pokazalo je nekoliko rezultata. Prvo, u farmakokinetici ACEi/ARB-ova nije bilo razlike između muškaraca i žena. Nadalje, bazalna ACE aktivnost i maksimalna ACE inhibicija su bile značajno niže kod žena. I posljednje, žene su imale niži sistolički krvni tlak i aktivnost ACE pri svim koncentracijama enalaprilata, čak i kod maksimalne ACE inhibicije (45).

Što se tiče farmakokinetike beta-blokatora, žene imaju više plazmatske razine lijeka zbog manjeg volumena distribucije i sporijeg klirensa. Beta-blokatori kod žena također više snižavaju krvni tlak i frekvenciju srca nego kod muškaraca (46).

U medikamentnom liječenju dislipidemije koriste se statini, inhibitori apsorpcije kolesterola i inhibitori proprotein konvertaze subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK9i). U našem istraživanju imamo podatke samo o korištenju statina, stoga ćemo se fokusirati na iste. Statini djeluju tako što blokiraju HMG-CoA reduktazu, enzim koji sudjeluje u sintezi kolesterola u jetri. Ukupno je 16% pacijenata koristilo statine u svojoj terapiji, a razlike između muškaraca i žena nisu statistički značajne (15% muškaraca naspram 17,8% žena, $p=0,41$). Iz dobivenih podataka možemo izračunati postotak bolesnika s dislipidemijom koji se liječe statinima, a on iznosi 34,3%, što je definitivno malo. Ako usporedimo muškarce i žene, dobijemo da 32,5% muškaraca i 37,8% žena s dislipidemijom koriste statine u terapiji. U našem istraživanju nemamo podataka o uspješnosti postizanja optimalnih vrijednosti kolesterola. Istraživanje u SAD-u pokazuje veću prevalenciju dislipidemije kod muškaraca, veći postotak muškaraca

među liječenima i veći postotak uspješne kontrole među liječenima kod muškaraca naspram žena (42). Istraživanje provedeno na bolesnicima s diabetesom mellitusom pokazalo je nekoliko spolnih dispariteta. Prvo, žene su češće liječene statinima u monoterapiji, ali su muškarci češće liječeni kombinacijom statina ili drugim lijekovima za liječenje dislipidemije. Nadalje, među bolesnicima liječenima statinima, muškarci su češće liječeni rosuvastatinom i atorvastatinom dok su žene češće liječene simvastatinom. I zadnje, kod žena je bio manji uspjeh postizanja optimalnih vrijednosti LDL-kolesterola, non-HDL-kolesterola i apolipoproteina B (47).

Jedno od mogućih objašnjenja zašto je u našem istraživanju prevalencija dislipidemije blago viša kod žena je činjenica da su žene češće zastupljene u starijoj dobi, što znači da su u postmenopauzi. Znamo da u postmenopauzi prestaje protektivni učinak estrogena na kardiovaskularni sustav, što bi značilo i povišenje prevalencije dislipidemije u postmenopauzalnih žena.

Što se tiče farmakokinetike statina, kod žena je zabilježena viša plazmatska koncentracija lovastatina u usporedbi s muškarcima. Jedna od mogućih nuspojava kod terapije statinima je pojava miopatije te je ona češća kod žena nego kod muškaraca (46).

Istraživanje o razlikama muškaraca i žena u adherentnosti terapije statinima pokazalo je značajno manju adherentnost kod žena nego kod muškaraca. Mogući razlozi za to su smanjena svijest o kardiovaskularnom riziku kod žena, češća pojava nuspojava kod žena te nemogućnost održavanja ravnoteže između brige o kućanstvu i adekvatne primjene terapije (48). U velikoj nacionalnoj opservacijskoj studiji nađeno je da se ženama propisuje više lijekova nego muškarcima, ali je i adherentnost uzimanja terapije za kronične bolesti (kojima između ostalog pripadaju hipertenzija i dislipidemija) manja kod žena nego kod muškaraca te se ženama rjeđe propisuje terapija određena smjernicama temeljenim na dokazima (49).

Za kraj, potrebno je navesti nekoliko ograničenja vezanih uz istraživanje.

Prvo ograničenje dotiče se procesa uzorkovanja (engl. sampling bias) ispitanika. Oni su birani na temelju hospitalizacije u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice s dijagnozom akutnog koronarnog sindroma.

Drugo ograničenje također se dotiče procesa uzorkovanja zbog malog broja uzorka, a među njima velikog nesrazmjera u postotku muškaraca i žena. Postotak muškaraca puno je veći, stoga ovaj uzorak nije reprezentativan jer ne odražava stanje u populaciji u kojoj je broj žena veći od broja muškaraca.

Treće ograničenje dotiče se činjenice da je ovo opservacijska studija, a ne randomizirano istraživanje, stoga ne postoji kontrolna skupina.

Četvrto ograničenje dotiče se činjenice da u ispitivanje nisu uključeni svi lijekovi koji se koriste za liječenje hipertenzije i dislipidemije, stoga usporedbu između muškaraca i žena nismo mogli napraviti za sve, već samo za ispitivane lijekove.

9. ZAKLJUČCI

Rezultati istraživanja bolesnika hospitaliziranih u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice zbog akutnog koronarnog sindroma pokazali su kako nije bilo statistički značajne razlike između muškaraca i žena u medikamentnom liječenju hipertenzije i dislipidemije.

Prevalencija hipertenzije bila je značajno viša kod žena za razliku od muškaraca, dok nije bilo statistički značajne razlike u prevalenciji dislipidemije.

Dokazano je da postoje razlike u čimbenicima nastanka hipertenzije i dislipidemije kod muškaraca i žena, međutim nisu dovoljno istražene i u najnovijim smjernicama za liječenje hipertenzije i dislipidemije nema razlike u preporukama terapije muškaraca i žena.

U većini provedenih kardiovaskularnih kliničkih istraživanja premalen je postotak žena u uzorku, što dovodi do limitiranih saznanja o razlikama u spolno određenim razlikama u nastanku bolesti, propisivanju lijekova, djelovanju lijekova i adherenciji. Kako bi se pronašla adekvatna terapija s kojom žene postižu optimalno liječenje, potrebna su daljnja istraživanja s većim postotkom žena u uzorku.

10. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Diani Delić-Brkljačić na ukazanom povjerenju, stručnom vodstvu, strpljenju i vremenu koje je izdvojila za izradu ovog diplomskog rada. Zahvaljujem doktoru Karlu Golubiću na statističkoj analizi podataka te velikoj pomoći tijekom pripreme i izrade ovog diplomskog rada.

Najviše zahvaljujem svojim roditeljima Ivi i Igoru, sestrama Luciji, Mariji i Marti i dečku Marku na velikoj podršci, ljubavi i razumijevanju koju su mi pružali tijekom studija.

11. LITERATURA

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [Internet]. Vol. 39, European Heart Journal. Oxford University Press; 2018 [cited 2021 Feb 4]. p. 3021–104. Available from: www.escardio.org/guidelines
2. Jelakovic B, Baretic M, Cikes M, Dika Z, Fistrek Prlic M, Jelakovic A, et al. 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* [Internet]. 2017 Dec 21 [cited 2021 Mar 3];12(11–12):413–51. Available from: <https://doi.org/10.15836/ccar2017.413>
3. Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, Bixby H, Danaei G, Cowan MJ, et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* [Internet]. 2017 Jan 7 [cited 2021 Mar 1];389(10064):37–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/>
4. Dika Ž, Pećin I, Jelaković B. Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj i svijetu Epidemiology of Arterial Hypertension in Croatia and Worldwide. Vol. 16, MEDICUS. PLIVA HRVATSKA d.o.o.; 2007 Dec.
5. Puar THK, Mok Y, Debajyoti R, Khoo J, How CH, Ng AKH. Secondary hypertension in adults. *Singapore Med J* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2021 Mar 2];57(5):228–32. Available from: [/pmc/articles/PMC4876411/](http://pmc/articles/PMC4876411/)
6. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension [Internet]. Vol. 4, Nature Reviews Disease Primers. Nature Publishing Group; 2018 [cited 2021 Mar 2]. p. 18014. Available from: [/pmc/articles/PMC6477925/](http://pmc/articles/PMC6477925/)
7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk [Internet]. Vol. 41, European Heart Journal. Oxford University Press; 2020 [cited 2021 Feb 4]. p. 111–88. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/1/111/5556353>
8. WHO | Disease burden and mortality estimates. WHO [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 17]; Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/
9. Hobbs R. Cardiovascular disease: Different strategies for primary and secondary prevention? [Internet]. Vol. 90, Heart. BMJ Publishing Group Ltd; 2004 [cited 2021 Apr 18]. p. 1217–23. Available from: www.heartjnl.com
10. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Akutni koronarni sindromi [Internet]. [cited 2021 Apr 22]. Available from: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/kardiologija/koronarna-bolest/akutni-koronarni-sindromi>
11. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in

- patients presenting with ST-segment elevation [Internet]. Vol. 39, European Heart Journal. Oxford University Press; 2018 [cited 2021 Apr 22]. p. 119–77. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/2/119/4095042>
12. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289–367.
 13. Hypertension [Internet]. [cited 2021 Apr 21]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
 14. Esteghamati A, Abbasi M, Nakhjavani M, Yousefizadeh A, Basa AP, Afshar H. Cardiovascular Diabetology Prevalence of diabetes and other cardiovascular risk factors in an Iranian population with acute coronary syndrome. 2006 [cited 2021 Apr 28]; Available from: <http://www.cardiab.com/content/5/1/15>
 15. Banks E, Welsh J, Joshy G, Martin M, Paige E, Korda RJ. Comparison of cardiovascular disease risk factors, assessment and management in men and women, including consideration of absolute risk: A nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open*. 2020 Dec 22;10(12).
 16. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension*. 2001;37(5):1199–208.
 17. KIM J-S, KIM C-G. Gender Differences in Hypertension Treatment and Control in Young Adults. *J Nurs Res* [Internet]. 2020 Jun [cited 2021 Apr 21];28(3):e88. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/JNR.0000000000000359>
 18. Ramirez LA, Sullivan JC. Sex differences in hypertension: Where we have been and where we are going [Internet]. Vol. 31, *American Journal of Hypertension*. Oxford University Press; 2018 [cited 2021 Feb 28]. p. 1247–54. Available from: </pmc/articles/PMC6233684/>
 19. Everett B, Zajacova A. Gender differences in hypertension and hypertension awareness among young adults. *Biodemography Soc Biol* [Internet]. 2015 Jan 2 [cited 2021 Feb 28];61(1):1–17. Available from: </pmc/articles/PMC4896734/>
 20. Choi HM, Kim HC, Kang DR. Sex differences in hypertension prevalence and control: Analysis of the 2010-2014 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. 2017 [cited 2021 Apr 21]; Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178334>
 21. Orshal JM, Khalil RA. Gender, sex hormones, and vascular tone [Internet]. Vol. 286, *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. American Physiological Society; 2004 [cited 2021 May 4]. Available from: www.ajpregu.org
 22. Boese AC, Kim SC, Yin KJ, Lee JP, Hamblin MH. Sex differences in vascular physiology and pathophysiology: Estrogen and androgen signaling in health and disease. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2017;313(3):H524–45.
 23. Barton M, Meyer MR. Postmenopausal hypertension: Mechanisms and therapy [Internet]. Vol. 54, *Hypertension*. 2009 [cited 2021 May 11]. p. 11–8. Available from: <http://ahajournals.org>

24. Chen YF, Naftilan AJ, Oparil S. Androgen-dependent angiotensinogen and renin messenger RNA expression in hypertensive rats. *Hypertension* [Internet]. 1992 [cited 2021 May 13];19(5):456–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1568764/>
25. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 [cited 2021 May 13];93(1):68–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17911176/>
26. Mårin P, Holmtäng S, Gustafsson C, Jönsson L, Kvist H, Elander A, et al. Androgen Treatment of Abdominally Obese Men. *Obes Res* [Internet]. 1993 [cited 2021 May 13];1(4):245–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16350577/>
27. Ide T, Tsutsui H, Ohashi N, Hayashidani S, Suematsu N, Tsuchihashi M, et al. Greater oxidative stress in healthy young men compared with premenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2002 [cited 2021 May 14];22(3):438–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11884287/>
28. Czernichow S, Bertrais S, Blacher J, Galan P, Briançon S, Favier A, et al. Effect of supplementation with antioxidants upon long-term risk of hypertension in the SU.VI.MAX study: Association with plasma antioxidant levels. *J Hypertens* [Internet]. 2005 [cited 2021 May 14];23(11):2013–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16208143/>
29. Ward NC, Wu JHY, Clarke MW, Puddey IB, Burke V, Croft KD, et al. The effect of vitamin E on blood pressure in individuals with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* [Internet]. 2007 [cited 2021 May 14];25(1):227–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17143195/>
30. Kim MK, Sasaki S, Sasazuki S, Okubo S, Hayashi M, Tsugane S. Lack of long-term effect of vitamin C supplementation on blood pressure. *Hypertension* [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2021 May 14];40(6):797–803. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12468560/>
31. Palumbo G, Avanzini F, Alli C, Roncaglioni MC, Ronchi E, Cristofari M, et al. Effects of vitamin E on clinic and ambulatory blood pressure in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* [Internet]. 2000 [cited 2021 May 14];13(5 II SUPPL.):564–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10826412/>
32. Cadeddu C, Franconi F, Cassisa L, Campesi I, Pepe A, Cugusi L, et al. Arterial hypertension in the female world: Pathophysiology and therapy [Internet]. Vol. 17, *Journal of Cardiovascular Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016 [cited 2021 May 15]. p. 229–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26910607/>
33. WHO | Female life expectancy. WHO. 2015;
34. DEMOGRAFSKO STARENJE-STARENJE NARODA [Internet]. [cited 2021 May 20]. Available from: <http://www.un.org/esa/population/publications/ageing/ageing2009.htm>.

35. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Outcomes [Internet]. Vol. 120, *Circulation Research*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017 [cited 2021 Apr 22]. p. 1501–17. Available from: [/pmc/articles/PMC5500874/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35500874/)
36. Ljungman C, Kahan T, Schiöler L, Hjerpe P, Hasselström J, Wettermark B, et al. Gender differences in antihypertensive drug treatment: Results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD). *J Am Soc Hypertens* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2021 Apr 18];8(12):882–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1933171114007499>
37. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang YC, Henault LE, Selby J V., et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2001 May 9 [cited 2021 Apr 22];285(18):2370–5. Available from: <https://jamanetwork.com/>
38. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2021 Apr 28];157:107843. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
39. UCSF WHO Tobacco Control Papers Title WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025, third edition [Internet]. 2019 [cited 2021 May 2]. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
40. Hyun KK, Redfern J, Patel A, Peiris D, Brieger D, Sullivan D, et al. Gender inequalities in cardiovascular risk factor assessment and management in primary healthcare. *Heart* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2021 Feb 4];103(7):500–6. Available from: <https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2016-310216>
41. Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf · H, Schienkiewitz · A, Ziese · T, Nowossadeck · E, et al. Prevalence of dyslipidemia among adults in Germany Results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1) Background and purpose. *Bundesgesundheitsbl*. 2013;56:661–7.
42. Peters SAE, Muntner P, Woodward M. Sex Differences in the Prevalence of, and Trends in, Cardiovascular Risk Factors, Treatment, and Control in the United States, 2001 to 2016. *Circulation* [Internet]. 2019 Feb 19 [cited 2021 May 16];139(8):1025–35. Available from: <http://ahajournals.org>
43. Thoenes M, Neuberger H-R, Volpe M, Khan B V, Kirch W, Bö Hm M. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2010;24:336–44. Available from: www.nature.com/jhh
44. Visser LE, Stricker BHC, Van Der Velden J, Paes AHP, Bakker A. Angiotensin converting enzyme inhibitor associated cough: A population-based case-control study. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 1995 Jun 1 [cited 2021 May 15];48(6):851–7. Available from:

<http://www.jclinepi.com/article/089543569400231E/fulltext>

45. Zapater P, Novalbos J, Gallego-Sandín S, Hernández FT, Abad-Santos F. Gender Differences in Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Activity and Inhibition by Enalaprilat in Healthy Volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* [Internet]. 2004 May [cited 2021 May 15];43(5):737–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15071363/>
46. Tamargo J, Rosano G, Walther T, Duarte J, Niessner A, Kaski JC, et al. Gender differences in the effects of cardiovascular drugs [Internet]. Vol. 3, *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. Oxford University Press; 2017 [cited 2021 May 16]. p. 163–82. Available from: <https://academic.oup.com/ehjcvp/article/3/3/163/3058007>
47. Al-Zakwani I, Al-Mahruqi F, Al-Rasadi K, Shehab A, Al Mahmeed W, Arafah M, et al. Sex disparity in the management and outcomes of dyslipidemia of diabetic patients in the Arabian Gulf: Findings from the CEPHEUS study. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2018 Feb 5 [cited 2021 May 16];17(1):1–7. Available from: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-018-0667-y>
48. Goldstein KM, Zullig LL, Bastian LA, Bosworth HB. Statin Adherence: Does Gender Matter? [Internet]. Vol. 18, *Current Atherosclerosis Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2016 [cited 2021 May 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27696318/>
49. Manteuffel M, Williams S, Chen W, Verbrugge RR, Pittman DG, Steinkellner A. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. *J Women's Heal* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2021 Feb 4];23(2):112–9. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2012.3972>

12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu 27. rujna 1996. godine. Osnovnu školu i Opću gimnaziju Sesvete završila sam u Zagrebu s odličnim uspjehom. Tijekom školovanja sudjelovala sam na školskim natjecanjima iz hrvatskog jezika, geografije i biologije. Aktivno se koristim engleskim jezikom u pismu i govoru, a imam i B1 razinu znanja iz njemačkog jezika.

Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam u akademskoj godini 2015./2016. Od treće godine fakulteta članica sam udruge StEPP (studentska ekipa prve pomoći) s kojom sam imala priliku voditi edukacije iz područja hitne medicine za kolege s medicinskog i stomatološkog fakulteta kao i sudjelovati u provedbi javnozdravstvene nacionalne kampanje "Oživi me" koja se bavi edukacijom laika o provođenju kardiopulmonalne reanimacije. Tijekom studija sudjelovala sam na 6. kongresu novih izazova u pedijatriji (nip): racionalna dijagnostika i liječenje II kao pasivni sudionik. Također sam pisala članak pod nazivom "Moyamoya disease" za studentski časopis "Gyrus".