

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Anja Bimbašić**

**Kardiovaskularni rizik u žena**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu, Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom dr.sc. Sandre Jakšić Jurinjak i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

AIB – autoimuna bolest

AS – aortna stenoza

ASKVB – aterosklerotska kardiovaskularna bolest

BMI – body mass index (eng. indeks tjelesne mase)

CABG – coronary artery bypass graft (eng. aortokoronarno premoštenje)

CCI – Charlson Comorbidity Index

CVI – cerebrovaskularni inzult

DM – diabetes mellitus

EF LK – ejekcijska frakcija lijeve klijetke

eGFR – estimated glomerular filtration rate (eng. procijenjena brzina glomerularne filtracije)

ELITE – Early Versus Late Intervention Trial

ESC – European Society of Cardiology

Hb – hemoglobin

HDL – high-density lipoprotein (eng. lipoprotein visoke gustoće)

HERS – Heart and Estrogen/progestin Replacement Study

HERS II – Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up

HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction (eng. srčano zatajivanje s očuvanom ejekcijskom frakcijom)

HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction (eng. srčano zatajivanje sa smanjenom ejekcijskom frakcijom)

HNL – hormonsko nadomjesno liječenje

HR – hazard ratio (eng. omjer ugroženosti)

IM – infarkt miokarda

KEEPS – Kronos Early Estrogen and Prevention Study

KVB – kardiovaskularne bolesti

KVR – kardiovaskularni rizik

LDL – low-density lipoprotein (eng. lipoprotein niske gustoće)

MADIT-CRT – Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy

MINOCA – myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (eng. infarkt miokarda bez opstrukcije koronarnih arterija)

MS – mitralna stenoza

PEPI – Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions

PTCA – percutaneous transluminal coronary angioplasty (eng. perkutana koronarna angioplastika)

RR – relativni rizik

SCORE – Systemic Coronary Risk Estimation

SCORE2 – Systemic Coronary Risk Estimation 2

SCORE2-OP – Systemic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons

SLE – sistemski lupus eritematosus

TAVR – transcatheter aortic valve replacement (eng. transkateterska zamjena aortne valvule)

TK – takotsubo kardiomiopatija

WHI – Women's Health Initiative

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1 Utjecaj spola na tradicionalne rizične čimbenike.....	2
1.2 Kardiovaskularne bolesti u žena.....	7
1.2.1 Infarkt miokarda.....	7
1.2.2 Specifični oblici koronarne bolesti.....	8
1.2.3 Kronično srčano zatajivanje.....	10
1.2.4 Bolesti zalistaka.....	12
1.3 Učinak estrogena i hormonska nadomjesna terapija.....	14
1.4 Oblik tijela.....	17
1.5 Bolesti u trudnoći i ginekološki poremećaji.....	18
1.6 Autoimune bolesti u žena.....	19
1.8 Žene i klinička istraživanja.....	22
1.9 Nedovoljno prepoznati rizični čimbenici u žena.....	23
1.10 Charlson Comorbidity Index.....	25
2. HIPOTEZA.....	27
3. CILJEVI RADA.....	27
3.1 Opći cilj.....	27
3.2 Specifični ciljevi.....	27
4. MATERIJALI I METODE.....	28
4.1 Ispitanici.....	28
4.2 Metode.....	29
4.3 Ustroj istraživanja.....	30
5. REZULTATI.....	31
6. RASPRAVA.....	34
7. ZAKLJUČAK.....	38
8. ZAHVALE.....	40
9. LITERATURA.....	41
10. ŽIVOTOPIS.....	53

# SAŽETAK

## Kardiovaskularni rizik u žena

Anja Bimbašić

**Uvod:** Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti žena u Europi i svijetu. Žene imaju lošije ishode bolesti i viši mortalitet. Često isti rizični čimbenik kod žena donosi viši rizik od kardiovaskularnih incidenata, u usporedbi s istim rizičnim faktorima kod muškaraca. Specifičnosti kardiovaskularnih bolesti u žena su nedovoljno proučene, nedovoljno prepoznate, nedovoljno dijagnosticirane i posljedično tome nedovoljno liječene.

**Cilj:** Cilj rada je istražiti učestalost triju kardiovaskularnih čimbenika rizika (arterijska hipertenzija, dislipidemija i dijabetes melitus tip 2) te izračunati Charlson Comorbidity Index u ispitanica s hemodinamski značajnom bolesti više srčanih zalistaka.

**Metode:** U retrospektivno istraživanje uključene su 34 ispitanice u dobi od 48 do 87 godina (prosjek 70.3, medijan 72.5) s hemodinamski značajnom degenerativnom bolesti više srčanih zalistaka, koje su se liječile u Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC Zagreb. Podaci su dobiveni retrogradnom analizom podataka iz bolničkog informacijskog sustava od 2017. do 2021. godine.

**Rezultati:** Arterijsku hipertenziju u anamnezi imale su sve 34 ispitanice (100%). Dislipidemija utvrđena je kod 22 ispitanice (64.7%), a dijabetes melitus kod 7 ispitanica (20.6%). Prosječna životna dob ispitanica je 70.3 godine. Izračunat je pojedinačni Charlson Comorbidity Index (raspon 1-8, prosjek 4.24, medijan 4) te je predviđeno prosječno desetogodišnje preživljenje 53%.

**Zaključak:** Učestalost ovih kardiovaskularnih čimbenika rizika u ispitanica s degenerativnim bolestima zalistaka je bila konzistentno viša u usporedbi sa ženama u općoj populaciji. Potrebno je pobliže istražiti čimbenike rizika i specifičnu etiopatogenezu kardiovaskularnih bolesti u žena kako bi se poboljšao ishod tih bolesti u žena.

**Ključne riječi:** Charlson Comorbidity Index, kardiovaskularne bolesti u žena, kardiovaskularni rizik u žena.

## SUMMARY

### Cardiovascular risk in women

Anja Bimbašić

**Introduction:** Cardiovascular diseases are the leading cause of death in women in Europe and the world. Women have worse outcomes and higher mortality. A risk factor in women can often have a higher risk of cardiovascular incidents, when compared to men with the same risk factor. Cardiovascular diseases in women are understudied, under-recognized, underdiagnosed and consequently, undertreated.

**Objectives:** The objective of this paper is to explore the frequency of three cardiovascular risk factors (arterial hypertension, dyslipidemia and diabetes mellitus type 2) and to calculate the Charlson Comorbidity Index of female subjects with hemodynamically significant multiple valvular heart disease.

**Methods:** 34 female subjects with hemodynamically significant multiple valvular heart disease who were treated at the Department of Cardiovascular diseases in the UHC Zagreb, aged 48 to 87 (average 70.3, median 72.5), were included in the retrospective study. The data was gathered through retrograde analysis of the data in the hospital information system from 2017 until 2021.

**Results:** All 34 subjects (100%) had arterial hypertension in their past medical history. Dyslipidemia was found in 22 subjects (64.7%) and diabetes mellitus in 7 subjects (20.6%). The Charlson Comorbidity Index was calculated individually (span 1-8, average 4.24, median 4) and the average estimated 10-year survival is 53%.

**Conclusion:** The frequency of these cardiovascular risk factors in the subjects was consistently higher when compared to women in the general population. It is necessary to investigate the risk factors and the specific etiopathogenesis of cardiovascular diseases in women more thoroughly, to improve the outcome of these diseases in women.

**Keywords:** Charlson Comorbidity Index, cardiovascular diseases in women, cardiovascular risk in women.

# 1. UVOD

Kardiovaskularne bolesti (KVB) vodeći su uzrok smrti žena u Europi i svijetu te je njihova incidencija u porastu. Trećina svih smrti žena pripisuje se miokardijalnom infarktu. Kada usporedimo ishode te bolesti kod muškaraca i žena, žene imaju lošije ishode bolesti i viši mortalitet (1). U KVB spadaju ishemijska bolest srca, zatajivanje srca, aritmije, vaskularne bolesti (cerebrovaskularni inzult, vaskularna demencija, bolest perifernih arterija), valvularne bolesti srca, reumatska bolest srca (2).

Najčešću kardiovaskularnu patologiju čine aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (ASKVB). European Society of Cardiology (ESC) kao glavne čimbenike rizika za nastanak ateroskleroze i ASKVB navodi lipoprotein niske gustoće (eng. low-density lipoprotein (LDL)), visoki krvni tlak, pušenje, dijabetes melitus (DM) i adipozitet (3).

Kardiovaskularne bolesti u žena su nedovoljno proučene, nedovoljno prepoznate, nedovoljno dijagnosticirane i posljedično tome nedovoljno liječene. Prevencija, dijagnostika i terapija kardiovaskularnih bolesti trebale bi biti prilagođene osobama uzimajući u obzir i spol, jer su razlike velike i počinju već u ranoj životnoj dobi (2).

Žene mlađe od 50 godina smatraju se niskorizičnom populacijom u procjeni desetogodišnjeg kardiovaskularnog rizika (KVR), a žene starije od 75 visokorizičnom populacijom. Žene u dobi od 55 do 75 godina se međusobno najviše razlikuju po desetogodišnjem kardiovaskularnom riziku s obzirom na postojeće ili nepostojeće čimbenike rizika (3). Istraživanja su pokazala da ukoliko žena ima neki rizični faktor za



KVB u toj dobi, njezin rizik od kardiovaskularnih incidenata je viši nego u muškarca s istim rizičnim faktorom (3).

Valvularne bolesti srca također su česta patologija i njihova incidencija raste. Reumatska groznica je u prošlosti bila glavni uzrok bolesti zalistaka, no danas je u Europi i Sjevernoj Americi rijetka te se kao najvažniji uzrok navode degenerativne promjene zalistaka. Valvularnom bolesti najčešće su zahvaćene mitralna i aortalna valvula. U više od 60% operacija zamjene zalistaka, pacijenti su žene (4,5). Učestalost kardiovaskularnih faktora rizika utječe na pojavnost degenerativnih bolesti zalistaka.

## **1.1 Utjecaj spola na tradicionalne rizične čimbenike**

Visoki krvni tlak vodeći je svjetski rizični čimbenik za kardiovaskularni mortalitet i morbiditet. Ujedno je i najbitniji, no i učestalo zanemaren teret za zdravlje žena (2). Nekoliko je istraživanja dokazalo kako muškarci prosječno tijekom života imaju viši tlak od žena, no već od 30. godine života to se mijenja te oko 60. godine života ta razlika u krvnim tlakovima između muškaraca i žena nestaje. Taj porast krvnog tlaka potencijalno dovodi do višeg kardiovaskularnog rizika pri nižim pragovima krvnog tlaka u žena (6-8). Postavlja se pitanje bi li se u žena trebale koristiti različite ciljne vrijednosti tlaka zbog činjenice da žene imaju arterije manjeg promjera u usporedbi s muškarcima iste visine i težine (2).

Iako je u svijetu veća prevalencija muškaraca koji puše nego žena, zabrinjavajuće je što se udio žena koje puše ne mijenja bez obzira na razne mjere kojima se potiče prestanak pušenja. Štoviše, u nekim zemljama udio žena koje puše čak i raste. U Europi

sveukupno pada broj pušača, no povećava se udio djevojaka i mladih žena ( $\leq 25$  godina) koje puše (2). Huxley i Woodward (9) su sustavnim pregledom i meta-analizom zaključili da dugotrajno pušenje cigareta predstavlja 1.25 puta veći relativni rizik (RR) od koronarne srčane bolesti za žene nego muškarce.

Tijekom godine dana u vrijeme zadnje menstruacije, ukupni i LDL kolesterol u žena naglo rastu te su povezani s višim rizikom za nastanak karotidnog plaka u budućnosti (2).

Ženama se DM tip 2 dijagnosticira s višim indeksom tjelesne mase (eng. body mass index (BMI)), u kasnijoj dobi i u uznapredovalijem stadiju nego muškarcima (2). Sustavnim pregledom literature Peters, Huxley i Woodward (10) su pokazali kako žene s dijabetes melitusom tip 2 imaju 27% veći relativni rizik za cerebrovaskularni inzult u usporedbi s muškarcima s istom bolesti.

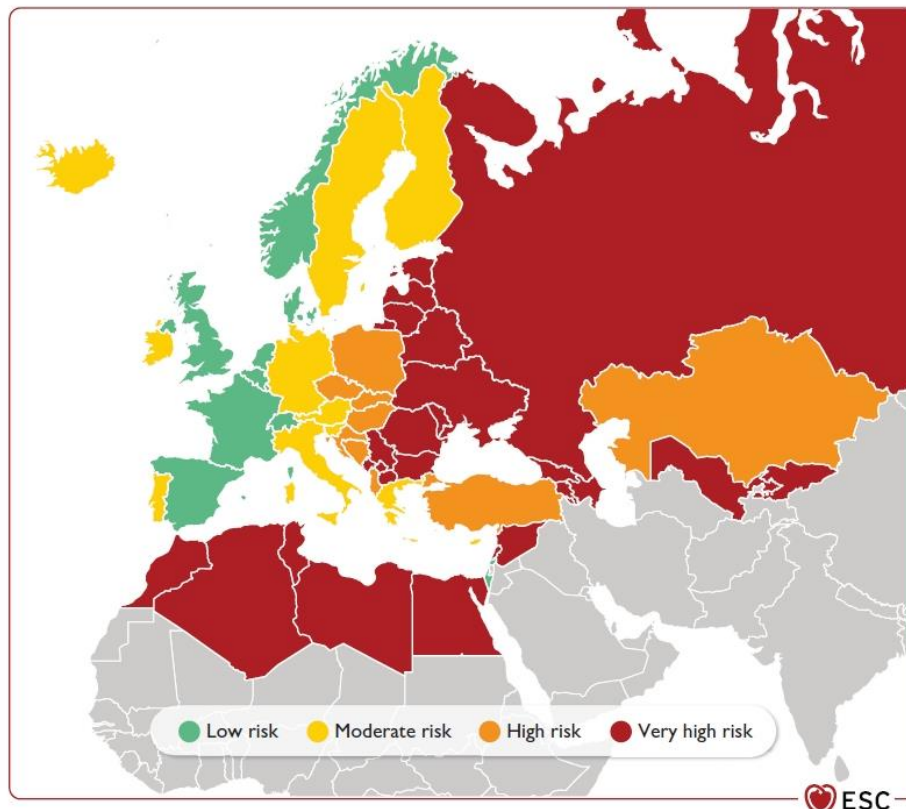
Povišeni rizik u žena u usporedbi s muškarcima dokazan je i kod DM tip 1 dijagnosticiranog prije desete godine života. Žene prosječno imaju 17.7 godina kraći život nego kontrolna skupina, što je za 3.5 godine kraći život od muškaraca s istom bolesti, te se ta činjenica poglavito pripisuje kardiovaskularnim bolestima (11). Ista skupina žena ima 60 puta veći rizik od koronarne srčane bolesti nego kontrole (muškarci s istim stanjem imaju 17 puta veći rizik nego kontrole) i 90 puta veći rizik za akutni infarkt miokarda (IM) (muškarci 15 puta veći). Ove se razlike povezuju s utjecajem hiperglikemije na estrogenske receptore (2).

Poznata je činjenica da je veći udio žena koje imaju sjedilački način života nego muškaraca. Početak tog problema može se vidjeti već u dječjoj dobi – djevojčice se manje

potiče da se bave fizičkom aktivnosti nego dječake te se ovaj obrazac nastavlja i u adolescenciji. Ova je razlika najočitija u državama koje ženama ograničavaju ili zabranjuju sportske i fizičke aktivnosti zbog socijalnih ili vjerskih normi (2).

ESC smjernice za prevenciju kardiovaskularnih bolesti 2016. godine predstavljaju Systemic Coronary Risk Estimation (SCORE) algoritam, koji služi za procjenu desetogodišnjeg mortaliteta od KVB u naizgled zdravih osoba. Naizgled zdrave osobe jesu osobe bez utvrđene aterosklerotske kardiovaskularne bolesti, DM tip 2 ili teških komorbiditeta. Nedostatak SCORE algoritma jest što u obzir uzima samo mortalitet od KVB, a ne i morbiditet, tj. nefatalni infarkt miokarda i nefatalni cerebrovaskularni inzult (CVI). Najnovije ESC smjernice iz 2021. godine donose ažurirani SCORE algoritam koji procjenjuje desetogodišnji rizik fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih događaja u naizgled zdravih osoba u dobi od 40 do 69 godina s rizičnim čimbenicima – SCORE2 algoritam. Systemic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons (SCORE2-OP) je modificirani SCORE2 algoritam koji se koristi za procjenu KVR u osoba starijih od 70 godina. SCORE2 tablice ne primjenjuju se za osobe s dijagnosticiranim KVB i visokorizičnim stanjima poput DM, obiteljske hiperkolesterolemije i ostalih rijetkih ili genetskih poremećaja lipida ili krvnog tlaka, kroničnom bubrežnom bolesti te za vrijeme trudnoće. Pri procjeni SCORE2 i SCORE2-OP uzima se u obzir dob, spol, kolesterol, sistolički tlak te je li osoba pušač ili nepušač. Broj koji se dobije iz SCORE2 tablice kada se uzmu u obzir svi parametri jest mogućnost nastanka kardiovaskularnog događaja u sljedećih 10 godina izražena u postocima (3,12).

S obzirom na nacionalnu stopu smrtnosti od KVB objavljenu od strane Svjetske zdravstvene organizacije, ESC je europske države podijelio u četiri skupine s posebnim SCORE2 i SCORE2-OP tablicama. Države su grupirane u one s niskim, umjerenim, visokim i vrlo visokim KVR. Hrvatska spada u države s visokim KVR (3,12).



*Slika 1.* Skupine država s obzirom na KVR.

Zeleno: niski rizik (<100 smrti od KVB na 100 000 stanovnika),

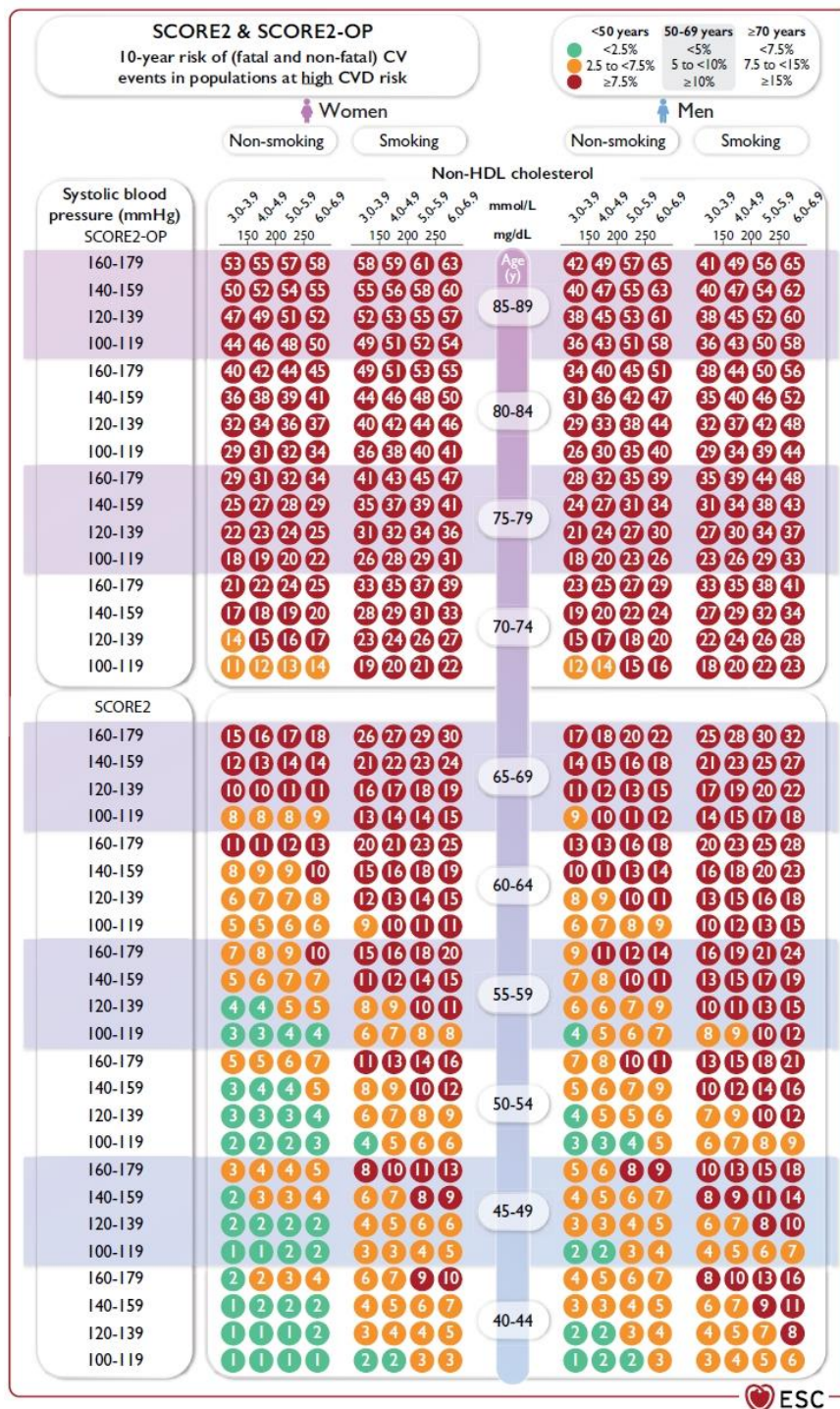
žuto: umjereni rizik (100 do <150 smrti od KVB na 100 000 stanovnika),

narančasto: visoki rizik (150 do <300 smrti od KVB na 100 000 stanovnika),

crveno: vrlo visoki rizik ( $\geq 300$  smrti od KVB na 100 000 stanovnika).

Prema: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.

Eur Heart J. 2021;42(34):3250.



Slika 2. SCORE2 i SCORE2-OP tablica za zemlje visokog rizika.

Prema: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.

Eur Heart J. 2021;42(34):3249.

## 1.2 Kardiovaskularne bolesti u žena

### 1.2.1 Infarkt miokarda

Prvi akutni IM se kod žena javlja kasnije u životu nego kod muškaraca, prosječno 9 godina kasnije (2). Muškarci od simptoma najčešće imaju bol u prsištu te ju opisuju kao osjećaj pritiska u prsima. Za razliku od toga, kod žena su simptomi akutnog IM češće atipični i kasnije prepoznati. Novonastali ili jaki umor tijekom fizički nezahtjevnih aktivnosti, nedostatak zraka ili znojenje tijekom mirovanja te bol u vratu, leđima ili čeljusti su najalarmantniji znakovi u žena. Muškarci se češće žale na bol u lijevoj ruci, no kod žena ta bol učestalije bude u obje ruke (13).

Nalazi koronarografije u žena često znaju biti normalni, jer su pogođene manje krvne žile (mikrocirkulacija) koje se ne mogu vizualizirati ovom metodom, pogotovo u specifičnim oblicima koronarne bolesti, ranije opisivanim kao kardijalni sindrom X te takotsubo kardiomiopatija (TK).

Žene imaju lošiju prognozu nakon infarkta miokarda nego muškarci i često njihov boravak u bolnici traje dulje (2). Taj bi se podatak mogao pripisati lošijem pridržavanju smjernica u terapiji kardiovaskularnih bolesti kod žena. Metaanaliza Fulchera i suradnika (14) pokazala je kako statini smanjuju broj kardiovaskularnih događaja i mortalitet od KVB podjednako i u žena i u muškaraca. No, ženama se nakon infarkta miokarda svejedno rjeđe propisuju statini nego muškarcima. Isto se događa i s antiagregacijskim lijekovima (15). Razlozi ovog nepodudaranja u terapiji nisu poznati, no sigurno pridonose podatku da žene imaju veći rizik za ponovljeni IM unutar 12 mjeseci, u usporedbi s muškarcima (13).

## 1.2.2 Specifični oblici koronarne bolesti

Postoje dva specifična oblika koronarne bolesti koji su češći kod žena, ranije opisivani kao kardijalni sindrom X i takotsubo kardiomiopatija.

Kardijalni sindrom X se prezentira anginoznim bolovima u prsima koji se najčešće javljaju u naporu, s prolaznom depresijom ST-segmenta ( $>1\text{mm}$ ) te istodobnim urednim nalazom koronarografije, zbog čega je bolest dobila i naziv „angina s normalnim koronarnim arterijama“. Pacijenti s dokazanim kardijalnim poremećajima i hipertenzijom se isključuju iz ove dijagnoze. Jedini je karakteristični nalaz smanjena rezerva koronarnog arterijskog protoka bez stenoze epikardijalnih arterija – mikrovaskularna angina. Točna patofiziologija još uvijek nije poznata, no postoje brojne teorije poput inzulinske rezistencije i poremećaja autonomnog živčanog sustava. Najprihvaćenija je ipak teorija o endotelnoj disfunkciji gdje dolazi do smanjene koncentracije endogenog dušikovog oksida i povećanih plazmatskih koncentracija endotelina-1. Po toj teoriji bolest je multifaktorijalna i povezana je s različitim rizičnim čimbenicima poput pušenja, pretilosti, hiperkolesterolemije i upalnih stanja. Jedna od teorija jest i deficijencija estrogena, koja dokazano dovodi do endotelne disfunkcije. Toj teoriji u prilog ide i činjenica da žene u peri- i postmenopauzi čine čak 70% pacijenata sa sindromom, te studije koje pokazuju kako terapija estradiolom poboljšava endotelnu funkciju u menopauzalnih žena. Ova se bolest liječi promjenom životnih navika poput prestanka pušenja, fizičke aktivnosti i smanjenja tjelesne težine te farmakoterapijom. Koriste se antianginozni lijekovi od kojih su beta blokatori lijek prvog izbora, statini, triciklički antidepresivi te derivati estrogena. Desetogodišnja stopa mortaliteta među ženama s kardijalnim sindromom X je 20%, a

desetogodišnja stopa mortaliteta od KVB u tih žena je 12% (16-18). Danas se govori o infarktu miokarda bez opstrukcije koronarnih arterija (eng. myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA)), stanju koje karakteriziraju angiografski normalne ili minimalno opstruirane koronarne arterije.

Takotsubo kardiomiopatija je prvi put opisana 1990. godine u Japanu. Pacijenti se prezentiraju s boli u prsištu, elevacijom ST-segmenta i povišenim enzimima nekroze miokarda, što bi odgovaralo miokardijalnom infarktu, a kada se učini kateterizacija srca uočava se diskineza lijevog ventrikula što izgleda kao baloniranje apeksa, no angiografski ne postoje značajne stenoze koronarnih arterija. Takotsubo kardiomiopatija ustvari predstavlja nagli, prolazni sindrom u kojem dolazi do akineze apeksa miokarda lijevog ventrikula zbog čega tijekom sistole dolazi do baloniranog izgleda lijevog ventrikula, poput zamke za hobotnice (jap. takotsubo) po čemu je i bolest dobila ime. Tijekom odmora i aerobne aktivnosti, zdravo srce zadovoljava 90% svojih energetske potrebe metabolizmom masnih kiselina, a kod ishemije dolazi do supresije ovog puta te se metabolizam preusmjerava na glukozu, što dovodi do poremećaja srčane funkcije. Srce s takotsubo kardiomiopatijom preusmjerava metabolizam na glukozu pri relativno normalnoj miokardijalnoj perfuziji, dakle u stanjima u kojima nema ishemije lijevog ventrikula. Ovaj se patofiziološki mehanizam objašnjava otpuštanjem kateholamina uzrokovanim stresom, zbog čega se ova bolest naziva i „stres kardiomiopatija“. Jedan od naziva za ovu bolest jest i „sindrom slomljenog srca“, što govori o mogućnosti egzacerbacije TK u teškim emocionalnim trenucima i objašnjava rizične faktore poput vijesti o smrti voljene osobe, loših financijskih novosti, prirodnih katastrofa, prometnih



nesreća i slično. Prosječna dob pacijenata je 67 godina, a čak 90% pacijenata čine žene u postmenopauzi. Razlog velike predominacije žena u postmenopauzi još nije poznat, no pokušava se objasniti teorijom manjka estrogena. U prilog tome govori činjenica da je sekrecija endogenog estrogena niža u postmenopauzalnih nego premenopauzalnih žena te da je koncentracija estrogena u postmenopauzalnih žena čak niža nego u muškaraca. No nasuprot tome, pokazano je kako su postmenopauzalne pacijentice s TK tijekom akutnih stresnih događaja imale više koncentracije estradiola nego njihove dobno i spolno uparene kontrole s akutnim IM. Ove oprečne spoznaje samo potvrđuju činjenicu da se etiologija TK još uvijek mora istražiti. Liječi se inhibitorima angiotenzin-konvertaze ili blokatorima angiotenzinskih receptora. U 20% slučajeva dolazi do komplikacija i to najčešće u ranim stadijima bolesti: kardiogeni šok, lijevostrano zatajivanje srca, ruptura zida lijeve klijetke, mitralna regurgitacija, smrt itd. Ipak, u 95% slučajeva dolazi do potpunog oporavka unutar 1 do 2 mjeseca (19,20).

### **1.2.3 Kronično srčano zatajivanje**

Sveukupna incidencija kroničnog srčanog zatajivanja jednaka je u muškaraca i žena, no žene dvostruko češće imaju srčano zatajivanje s očuvanom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke (eng. heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)). Za HFpEF ne postoji specifična medikamentozna terapija ili pomoćni uređaj te se uglavnom liječi istom medikamentoznom terapijom kao i srčano zatajivanje s oslabljenom kontraktilnosti lijeve klijetke. Ova činjenica vjerojatno objašnjava sporiji pad mortaliteta od srčanog zatajivanja u žena nego muškaraca (koji većinom pate od srčanog zatajivanja sa smanjenom ejekcijskom frakcijom (eng. heart failure with reduced ejection fraction

(HFrEF)), za koje postoji više terapijskih opcija). Učinak nekih rizičnih čimbenika nije jednak kod muškaraca i žena, npr. DM ima veću povezanost s rizikom od zatajivanja srca kod žena. Također, pretilost predstavlja veći rizik za HFpEF nego za zatajivanje sa smanjenom ejakcijskom frakcijom (2).

MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) studija na 1820 pacijenata (od čega su 25% bile žene), pokazala je kako je srčana resinkronizacijska terapija puno učinkovitija u žena nego muškaraca, jer je kod žena rizik od smrtnog ishoda ili srčanog zatajivanja bio 69% niži nego kod muškaraca (21). Iako dokazi idu u prilog korištenju resinkronizacijske terapije u žena, ona se kod njih rjeđe koristi, što potvrđuje analiza Randolph i suradnika (22) gdje od 18935 pacijenata s ugrađenim uređajem za resinkronizacijsku terapiju, 40% su žene.

Važno je napomenuti i kako su u istraživanjima lijekova koji se koriste za HFrEF žene nedovoljno zastupljene – udio ispitanica jednak je 20-25%. Smjernice liječenja bi trebale u obzir uzeti farmakokinetiku i farmakodinamiku tih lijekova u žena kako bi pacijentice primale optimalne doze. Isti se fenomen vidi i kod uređaja za mehaničku cirkulacijsku potporu te kod transplantacija srca (2). Oko 80% pacijenata kojima se ugradi uređaj za mehaničku cirkulacijsku potporu jesu muškarci (23). Pretpostavlja se da se ženama rjeđe ugrađuju radi češćih komplikacija zbog njihove manje površine tijela. Također, iako žene imaju bolju prognozu nakon transplantacije (medijan preživljenja 12.2 godine) u usporedbi s muškarcima (11.4 godine), pacijentice se rjeđe razmatraju kao kandidati za transplantaciju – čine samo 25% sveukupnog broja transplantacija (2,24).

#### 1.2.4 Bolesti zalistaka

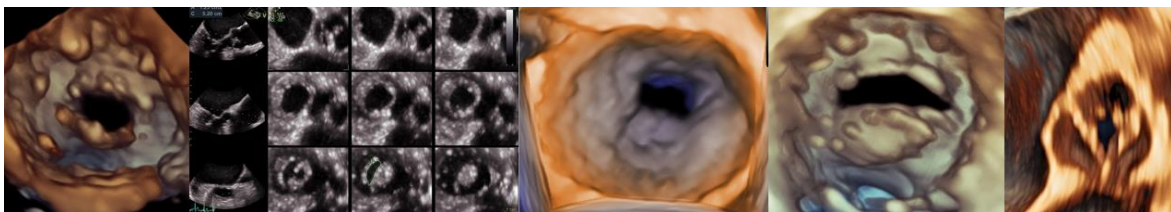
Valvularne bolesti u Europi i Americi su primarno degenerativne bolesti koje nastaju starenjem, dok je u ostalim dijelovima svijeta najvažniji uzrok i dalje reumatska bolest srca.

Prevalencija aortne stenoze (AS) u populaciji u dobi od 65 godina iznosi oko 5% te se taj udio povećava starenjem (25). Najčešći razlog aortne stenoze u žena je degeneracija zaliska zbog progresivne fibroze i kalcifikacije (26). Retrospektivna analiza Lowenstern i suradnika (27) provedena na 43822 pacijenta s teškom AS (od čega su 47.9% bile žene) pokazala je kako je u žena rjeđa zamjena aortne valvule (24.1% žena naspram 31% muškaraca). Također, žene budu podvrgnute transkateterskoj zamjeni aortne valvule (eng. transcatheter aortic valve replacement (TAVR)) češće nego muškarci (37.9% pacijentica i 30.9% pacijenata). Neliječene žene i muškarci imali su gotovo jednaku stopu mortaliteta (31.1% i 31.3%), dok se najveća razlika u stopi mortaliteta vidi u skupini ispitanika kojima je kirurški zamijenjena aortna valvula, mortalitet kod žena bio je 9%, a kod muškaraca 7.6%. Pacijentice kojima se učini TAVR zahvat i pacijentice podvrgnute operacijskoj zamjeni aortne valvule su češće starije nego muškarci, imaju više komorbiditeta te učestalije imaju komplikacije (2).

Uz aortnu stenozu, mitralna regurgitacija je najčešća bolest zalistaka (prevalencija 1:2000 ljudi). Njezin najčešći uzrok je prolaps mitralne valvule koji je prisutan u 6% žena (4). Žene se rjeđe upućuju na operaciju zamjene mitralnog zaliska te imaju lošije postoperativne ishode – pacijenticama kojima se zalistak zamijeni nije produljeno očekivano trajanje života, usprkos tome što muškim pacijentima iste dobi jest, a kao

mogući razlozi navode se lošije zdravstveno stanje pacijentica prije operacije (zatajivanje srca) i dulje trajanje bolesti (2). Do istog zaključka dolazi i istraživanje Songa i suradnika (28) provedeno na 24977 pacijenata (49% ispitanika su činile žene) podvrgnutih zamjeni ili reparaciji mitralne valvule, gdje su žene u dobi od 40 do 59 godina imale oko 2.5 puta veću smrtnost tijekom boravka u bolnici nego muškarci iste dobne skupine sa sličnim čimbenicima rizika, no u starijim dobnim skupinama se ova razlika smanjuje.

Mitralna stenoza (MS) čini 12% svih valvularnih bolesti. Uzrok je u 85% slučajeva reumatska bolest srca, a degenerativnim uzrocima pripisuje se 12% slučajeva (29). Prevalencija MS među ženama je tri puta veća nego kod muškaraca te one čine 70% slučajeva (4). Glavni uzrok MS, reumatska bolest srca, također je i najčešći uzrok zatajivanja srca u djece, adolescenata i mladih odraslih u svijetu, a najveća prevalencija jest u skupini žena fertilne dobi. Žene imaju 1.6 do 2 puta viši rizik od muškaraca za razvoj reumatske bolesti srca. U većini razvijenih zemalja reumatska groznica u današnje doba je ipak rijetkost (2).



*Slika 3.* Ehokardiografski prikaz degenerativnih promjena srčanih zalistaka.

Preuzeto: ESC HF 2022. Jakšić Jurinjak S, Bimbašić A, Rešković Lukšić V, i suradnici.

Impact of atrial fibrillation on hemodynamics in concomitant stenotic aorticomital disease in valvular heart failure.

### 1.3 Učinak estrogena i hormonska nadomjesna terapija

Podatak da žene oko 10 godina kasnije od muškaraca oboljevaju od KVB objašnjava se protektivnim učinkom estrogena u žena premenopauzalne dobi (30).

Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) studija dokazala je da estrogen dovodi do smanjenja LDL kolesterola i lipoproteina a te povišenja koncentracije lipoproteina visoke gustoće (eng. high-density lipoprotein (HDL)) (31). Sprječava razvoj ateroskleroze tako što dovodi do vazodilatacije, smanjuje proizvodnju slobodnih radikala i inhibira vaskularni odgovor na ozljede.

Godine 1998. objavljena je randomizirana, slijepa, placebom kontrolirana studija Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). Ovo istraživanje obuhvatilo je 2763 postmenopauzalne žene s konorarnom srčanom bolešću u anamnezi – infarktom miokarda, operacijom aortokoronarnog premoštenja (eng. coronary artery bypass graft (CABG) surgery), perkutanom transluminalnom koronarnom angioplastikom (eng. percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA)), mehaničkom revaskularizacijom drugim metodama ili dokazanom minimalno 50%-tnom okluzijom jedne od velikih koronarnih arterija. Cilj istraživanja bio je doznati hoće li kombinacija estrogena i progestina utjecati na sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti. Tijekom prve godine hormonskog nadomjesnog liječenja (HNL) žene uključene u istraživanje imale su povećanje incidencije kardiovaskularnih događaja za 50% u usporedbi s grupom koja je dobivala placebo, no to se tijekom četvrte i pete godine liječenja promijenilo, jer su žene uz HNL imale nižu incidenciju kardiovaskularnih događaja u usporedbi sa ženama koje su uzimale placebo. Ipak, zaključak istraživanja

jest da HNL ne smanjuje sveukupnu incidenciju KVB u postmenopauzalnih žena s koronarnom srčanom bolešću (32). Godine 2002. napravljena je popratna studija, Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II), i potvrđeno je kako niti nakon 6.8 godina terapije hormonskim nadomjescima nema značajnih smanjenja incidencije kardiovaskularnih događaja niti utjecaja na ishod bolesti te kako HNL ne bi trebalo koristiti za sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti u žena (33).

Američki National Institutes of Health 1992. godine započinje Women's Health Initiative (WHI), najveću seriju istraživanja koja proučava glavne uzroke morbiditeta i mortaliteta u postmenopauzalnih žena (kardiovaskularne bolesti, maligne bolesti i osteoporoza) kroz randomizirane, placebo kontrolirane studije. U studije koje istražuju utjecaj HNL bilo je uključeno 27347 žena u postmenopauzi, a primarni cilj bio je proučiti učinak na koronarnu srčanu bolest i invazivni rak dojke. Tijekom faze intervencije kod žena koje su primale kombinaciju estrogena i progestina, omjer ugroženosti (eng. hazard ratio (HR)) za koronarnu bolest srca bio je 1.18 naspram grupe koja je primala placebo. U žena koje su primale HNL primijećena je i smanjena incidencija DM i vazomotornih simptoma. Sveukupni rizik HNL ipak je nadmašio koristi, praćen je povišenjem incidencije invazivnog raka dojke (HR 1.24), CVI i plućne embolije. Nakon prestanka liječenja, većina rizika i koristi je nestala, no HR za rak dojke je i dalje ostao povišen (HR 1.28). Kod žena koje su primale samo estrogen, omjer rizika i koristi je bolji, s HR za koronarnu bolest srca od 0.94 uz povišeni rizik za CVI i vensku trombozu, no niži HR za rak dojke (HR 0.79) i nižu incidenciju DM. Niti kombinirano HNL niti estrogensko HNL nije utjecalo na

sveukupni mortalitet žena uključenih u istraživanje (34,35). Nakon WHI studije, propisivanje HNL strmoglavo pada te se uporaba HNL smanjila čak i za 80% (36).

Kronos Early Estrogen and Prevention Study (KEEPS) i Early Versus Late Intervention Trial (ELITE) jesu randomizirani klinički pokusi kojima je cilj bio dokazati „timing“ hipotezu, tj. teoriju koja govori kako dob i vrijeme koje je proteklo od menopauze do početka hormonske nadomjesne terapije utječu na vezu između HNL i KVR – žene koje su ranije započele terapiju (tako da je što manje vremena prošlo od početka menopauze) imaju manji KVR. S obzirom da je prosječna dob ispitanica u WHI studiji bila 63 godine, ona nije reprezentativna za mlađe žene – prosječna dob početka menopauze u Sjevernoj Americi jest 51 godina (36).

KEEPS studija je na 727 zdravih žena u dobi između 42 i 58 godine (prosječna dob ispitanica je 51) proučavala utjecaj HNL na progresiju ateroskleroze mjereći debljinu intime i medije karotidnih arterija te kalcifikaciju koronarnih arterija. Ispitanice su priključene studiji unutar 3 godine od nastupa menopauze. Intervencija je trajala 4 godine te nije pronađen nikakav utjecaj na progresiju ateroskleroze. Žene koje su dobivale HNL, u usporedbi s placebo grupom, očekivano su imale poboljšanje vazomotornih simptoma, raspoloženja i seksualne funkcije. Nisu otkrivene značajne razlike u neželjenim ishodima (rak dojke, IM, inzult, venska tromboembolija, tranzitorna ishemijska ataka) (36).

ELITE studija sa 643 ispitanice uspoređivala je žene kojima je od menopauze prošlo manje od 6 godina i u međuvremenu je započeto HNL te žene kojima je od menopauze prošlo 10 ili više godina i onda je započeto HNL. Svaka grupa žena podijeljena je na intervencijsku i placebo grupu. Kako bi se ocjenila subklinička

ateroskleroza rađena je kardijalna kompjuterizirana tomografija i mjerena je debljina intime i medije karotidnih arterija. Ispitanice su uzimale terapiju 6-7 godina. Žene kojima je prošlo manje od 6 godina od menopauze su imale sporiju progresiju rasta debljine intime i medije karotidnih arterija, no kompjuterskom tomografijom srca nisu otkrivene razlike između svih intervencijskih i placebo grupa (36).

HNL nije preporučeno za korištenje u svrhu smanjenja KVR. No, iako je u nekoliko istraživanja potvrđeno kako započinjanje HNL rano nakon menopauze ne uzrokuje povišeni kardiovaskularni rizik, liječnici i dalje ženama nevoljko propisuju hormonsku nadomjesnu terapiju, koja im olakšava simptome u perimenopauzi i poboljšava kvalitetu života (36).

## **1.4 Oblik tijela**

Na oblik tijela snažno utječu genetika i spol, i to ponajviše na raspodjelu masnog tkiva. Karakteristični nalaz kod ženskog spola jest ginoidni ili „kruškoliki“ oblik tijela, s tipičnim adipoznim naslagama u predjelu bokova i zdjelice (37). Chen i suradnici (38) radili su istraživanje provedeno na 2683 žena u postmenopauzi. Sve su ispitanice imale normalan BMI – između 18.5 i <25 kg/m<sup>2</sup> te nisu imale dijagnosticirane ASKVB. Dokazali su kako je viši rizik od ASKVB povezan s većom količinom masnog tkiva na trupu, a veća količina masnog tkiva na nogama povezana je s nižim rizikom. Prema istraživanju Blühera i Laufsa (39), najveći KVR imaju žene s povišenom količinom abdominalnog masnog tkiva skupa sa smanjenom količinom masnog tkiva na nogama, što sugerira kako masno tkivo lokalizirano na trupu djeluje nepovoljno na rizik od ASKVB, a masno tkivo lokalizirano na nogama ima suprotni učinak te djeluje protektivno. Teško je utvrditi u kojoj mjeri ova



tvrdnja vrijedi i za pretilo žene (zbog same činjenice da pretilost i samostalno povećava rizik od ASKVB) te žene u premenopauzalnoj dobi (s obzirom da se tijekom menopauze povećava količina visceralnog masnog tkiva (40)). No sigurno je kako se povećana količina abdominalnog masnog tkiva i smanjena količina masnog tkiva na nogama mogu smatrati rizikom za ASKVB neovisno o tjelesnoj masi (39).

## **1.5 Bolesti u trudnoći i ginekološki poremećaji**

Preeklampsija ili EPH-gestoza jest hipertenzija (sistolčki krvni tlak  $\geq 140$ mmHg i/ili dijastolički krvni tlak  $\geq 90$ mmHg; kod otprije poznate hipertenzije: sistolički krvni tlak  $\geq 160$ mmHg i/ili dijastolički krvni tlak  $\geq 110$ mmHg) s proteinurijom ( $\geq 0.3$ g/24h) i edemima koja je nastala nakon 20. tjedna trudnoće. Javlja se u 3 do 7% trudnica (41,42). Istraživanja su dokazala kako preeklampsija povećava kardiovaskularni rizik za 1.5-2.7 puta u odnosu na žene u općoj populaciji (43-45). Relativni rizik razvoja hipertenzije je 3 (46), a RR dijabetes melitusa iznosi 2 (44,47).

Gestacijska (prolazna) hipertenzija jest povišeni sistolički ( $\geq 140$ mmHg) i/ili dijastolički krvni tlak ( $\geq 90$ mmHg) bez drugih znakova preeklampsije ili otprije poznate hipertenzije. Relativni rizik nastanka kasnijih KVB jest 1.7-2.5 (45,48-50). Povišen je i relativni rizik razvoja hipertenzije (RR između 2.0 i 7.2) (46,51) i DM tip 2 (RR između 1.6 i 2.0) nakon završetka trudnoće (45,52).

Prijevremeni porod povisuje relativni rizik od kardiovaskularnih događaja za 60%, a mrtvorodenče za 50% (49).

Žene koje su tijekom trudnoće imale gestacijski dijabetes u oko 50% slučajeva u budućnosti razviju DM tip 2 (53), a kardiovaskularni rizik raste i do dva puta (54,55).

Sindrom policističnih jajnika (eng. polycystic ovary syndrome (PCOS)) multisistemska je endokrinopatija koja pogađa 15 do 20% žena u fertilnoj dobi (56). Inzulinska rezistencija je glavna karika u patogenezi PCOS. Sindrom se očituje reproduktivnim, opstetričkim, psihološkim i metaboličkim poremećajima. Rizik od koronarne srčane bolesti i cerebrovaskularnog inzulta u žena s PCOS je dvostruko viši nego u žena u općoj populaciji. Prevalencija metaboličkog sindroma među bolesnicama jest do 33% (57) te donosi 2-4 puta veći relativni rizik od nastanka DM tip 2 (58,59).

Medijan godina kada se javlja menopauza u žena u Europi jest između 50.1 i 52.8 godina (60). Preuranjenom menopauzom naziva se stanje kada u žene mlađe od 40 godina nastupi menopauza (1% žena mlađih od 40 godina), a ranom menopauzom kada nastupi između 40. i 45. godine života (do 10% žena). Rana menopauza povećava RR od kardiovaskularnih bolesti 1.5 puta (61-63). Rizik od KVB se povećava za 2% za svaku godinu preranog nastupa menopauze (64).

## **1.6 Autoimune bolesti u žena**

Autoimune bolesti (AIB) imaju prevalenciju od 3 do 5% u općoj populaciji. Početni korak u njihovoj patogenezi jest disfunkcionalni imunوسي odgovor autoreaktivnih T-stanica i proizvodnja antitijela protiv vlastitih antigena (autoantitijela). Postoji više od 100 različitih (organski specifičnih i multisistemskih) autoimunih bolesti od kojih su najčešće autoimuni tireoiditis i DM tip 1. Njihova etiologija niti nakon više desetljeća istraživanja još

uvijek nije sasvim jasna (65). Autoimune bolesti se po mnogočemu razlikuju, primjerice po prosječnoj dobi pacijenata kada se javlja bolest, organskim sustavima koji su zahvaćeni i odgovoru na terapiju, no statistika pokazuje jednu činjenicu koja je zajednička skoro svim autoimunim bolestima – veća je prevalencija u žena i čak 80% pacijenata je ženskog spola. Ta se činjenica objašnjava razlikama u genetici, spolnim hormonima i mikrobioti crijeva (66).

*Tablica 1.* Omjer žena i muškaraca s pojedinom autoimunom bolesti.

Prema: Cincinelli G, Generali E, Dudam R, Ravindran V, Selmi C. Why women or why not men? sex and autoimmune diseases. *Indian J Rheumatol.* 2018;13:44-50.

Autoimuna bolest	Omjer žene:muškarci
Ankilozirajući spondilitis	1:2
Antifosfolipidni sindrom	5:1
Autoimuni kronični hepatitis	7:1
Celijakija	1:1
Gravesova bolest	7:1
Hashimotova bolest	5-18:1
Multipla skleroza	2:1
Myasthenia gravis	3:1
Primarna bilijarna ciroza	10:1
Psorijaza	1:1
Reumatoidni artritis	3:1
Sjögrenov sindrom	9:1
Sistemska lupus eritematozus	9:1
Sistemska skleroza	5:1

Zbog činjenice da su i ateroskleroza i AIB kronične upalne bolesti, mnoga su istraživanja pokušala pronaći poveznicu i korelaciju između kardiovaskularnih i

autoimunih bolesti. Frostegård (67) u svojem istraživanju nastoji povezati sistemski lupus eritematosus (SLE) i KVB, te iako točna uzročno-posljedična veza još uvijek nije pronađena, vjerojatno je u većini slučajeva povezana s aterotrombozom i činjenicom da ti pacijenti imaju višu prevalenciju aterosklerotičnih plakova nego opća populacija. Rizik od KVB u pacijenata sa SLE procjenjuje kao vrlo visok. Povišeni rizik navodi i kod pacijenata s reumatoidnim artritismom, a u nekoj mjeri najvjerojatnije i u ostalim autoimunim bolestima. Karrar i suradnici (68) preglednim radom došli su do činjenice kako je prevalencija koronarne srčane bolesti među ženama od 35 do 44 godine koje imaju sistemski eritematozni lupus 50 puta veća nego u žena istih godina iz kontrolne skupine. Analiza podataka iz raznih studija pokazala je kako je rizik od kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s reumatoidnim artritismom 50% viši nego u općoj populaciji. Taj je rizik u pacijenata povišen čak i prije nego što se reumatoidni artritis manifestira. Jedna od mogućih veza između AIB i KVB jest i činjenica da je kod pacijenata s AIB čest i nefrotski sindrom koji dovodi do hiperlipidemije (69). Važno je napomenuti kako pacijenti s AIB češće imaju i antifosfolipidni sindrom, stečenu autoimunu bolest u kojoj tijelo stvara antitijela na membranske anionske fosfolipide (najčešće antikardiolipinska antitijela i lupusni antikoagulansi) te se manifestira rekurentnim venskim ili arterijskim trombozama (70).

Autoimune bolesti se poglavito liječe raznim imunosupresivima. Najčešće korišteni lijekovi u terapiji jesu glukokortikoidi, koji mogu dovesti do hiperglikemije i hiperlipidemije, no istraživanja nisu pokazala značajnije povišen rizik od ateroskleroze kod dugotrajnog uzimanja kortikosteroida u pacijenata sa SLE (69). Dapače, istraživanje koje su proveli

Roman i suradnici (71) pokazalo je sasvim suprotno, kako su pacijenti sa SLE bez karotidnih plakova ustvari dobivali više doze prednizona ili ciklofosamid za razliku od pacijenata koji imaju SLE i bolest karotidnih arterija, što sugerira kako agresivnija kontrola autoimune bolesti može spriječiti aterosklerozu. Od ostalih imunosupresiva koji se koriste i njihovih mogućih utjecaja na kardiovaskularni rizik, azatioprin može dovesti do sekundarne miješane hiperlipidemije, a ciklosporin A do povišenih vrijednosti LDL kolesterola i intolerancije glukoze (69). Ciklosporin A povezan je i s koronarnom mikrovaskularnom disfunkcijom (72).

## **1.8 Žene i klinička istraživanja**

Žene su u povijesti često bile nedovoljno zastupljene i/ili isključene iz sudjelovanja u kliničkim istraživanjima. Tome je zasigurno najviše pridonio skandal s talidomidom tijekom 1950-ih i 1960-ih godina, lijekom koji se koristio protiv anksioznosti, nesаницe i jutarnje mučnine. Više od 10000 djece rodilo se s teškim deformacijama poput fokomelije, a dogodilo se i tisuće spontanih pobačaja (73). Američka Food and Drug Administration 1977. godine zabranjuje ženama reproduktivne dobi sudjelovanje u prvoj i drugoj fazi istraživanja lijekova – ovo uvelike utječe na isključivanje žena iz istraživanja i samim time njihovu nedovoljnu zastupljenost. Nakon uviđanja greške, 1980-ih i 1990-ih ponovno se mijenjaju zakoni te se poziva na veću zastupljenost žena, ali taj pothvat nije postigao željeni učinak (2).

Sustavni pregled Jina i suradnika (74) pokazao je kako u 740 različitih istraživanja o kardiovaskularnim bolestima provedenih od 2010. do 2017. godine, s ukupno 862652 ispitanika, samo 38.2% su žene, iako se udio razlikuje u pojedinim istraživanjima. U

istraživanjima koja se bave primarnom prevencijom KVB udio muškaraca i žena je više ujednačen nego u istraživanjima sekundarne prevencije, gdje su žene još uvijek nedovoljno zastupljene. Glavni razlog zašto su žene manje voljne sudjelovati u istraživanjima jest zabrinutost koliko će im vremena oduzeti ispitivanje i kakav će biti utjecaj na njihovo zdravlje. Često navode brigu o obitelji i prijateljima kao povod za nesudjelovanje (2).

Osim povećanja zastupljenosti žena u kliničkim istraživanjima, potrebno je u baze podataka o kardiovaskularnim bolestima unositi podatke s obzirom na spol, kako bi se bolje uvidio utjecaj te biološke varijable na ishode kardiovaskularnih bolesti i smanjile razlike u dijagnostici i terapiji između muškaraca i žena (2).

## **1.9 Nedovoljno prepoznati rizični čimbenici u žena**

Dio smrti od kardiovaskularnih bolesti u žena sigurno se može pripisati i nedovoljno prepoznatim, a samim time i nedovoljno istraženim kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima poput psihosocijalnih faktora rizika, zlostavljanja i nasilja od strane partnera, zdravstvene pismenosti, okolišnih rizičnih faktora, socioekonomskog i kulturnog statusa te rase (2).

Od psihosocijalnih faktora kao najznačajniji izdvajaju se depresija i anksioznost. Prevalencija depresije u svijetu među ženama i muškarcima jest 5%, a istraživanja konzistentno pokazuju veću prevalenciju u žena nego muškaraca (75). Problemi koji pridonose nastanku depresije i anksioznosti poput nezaposlenosti, udovištva, nedovoljne društvene potpore i slično, češći su u žena. Osim što je depresija dokazani rizični faktor

za opstruktivnu i neopstruktivnu bolest koronarnih arterija u žena, povezuje se i s lošijom prognozom akutnog IM te 2 do 4 puta većim rizikom nepovoljnih kardiovaskularnih događaja, neovisno o ostalim prognostičkim čimbenicima. Usprkos dokazanim činjenicama o depresiji kao jednom od rizičnih faktora za KVB, relativno je zapostavljena te samo 3% kardiologa probire svoje pacijente na depresiju. S druge strane, žene koje se jave s bolovima u prsištu često se krivo dijagnosticiraju kao anksioznost. Potrebno je osvijestiti ljude o važnosti mentalnog zdravlja i ustupiti im potrebnu zdravstvenu pomoć, čime će se ujedno djelovati preventivno na kardiovaskularne bolesti (2).

Daleko najveći broj žrtava fizičkog i/ili seksualnog zlostavljanja jesu žene. Tijekom života, 1 od 3 žene bude fizički i/ili seksualno zlostavljana, od čega većinu počinje njihovi partneri. Ono ima mnoge dugoročne posljedice po zdravlje žene, poput ozljeda, neželjene trudnoće, spolno prenosivih bolesti, depresije, posttraumatskog stresnog poremećaja, ubojstva itd. U 38% svih slučajeva ubojstva žena, počinitelj je njihov partner (76). Istraživanja govore u prilog povezanosti nasilja i incidencije kardiovaskularnih bolesti. Zlostavljanje povišuje rizik za KVB tako što dovodi do kroničnog stresa (koji zaostaje i nakon prestanka zlostavljanja) te već navedene depresije. Također, ako je žena zlostavljana, veća je vjerojatnost da puši, pije veće količine alkohola te da neće potražiti medicinsku pomoć kada joj je potrebna (2). Kohortna studija Stene i suradnika (77) povezala je nasilje od strane intimnog partnera s abdominalnom pretilošću, niskim HDL kolesterolom i povišenim trigliceridima. Te su žene ujedno češće bile pod terapijom antihipertenzivnim lijekovima.

## 1.10 Charlson Comorbidity Index

Charlson Comorbidity Index (CCI) osmislila je 1987. godine liječnica Mary Charlson sa suradnicima. Njegova je svrha predvidjeti mortalitet pacijenata s raznim komorbiditetima unutar jedne godine od hospitalizacije. Na temelju toga se može dobiti i procjena višegodišnjeg preživljenja. Uzima u obzir 16 različitih bolesti, od kojih su neke dodatno stupnjevane po težini. Postoji i CCI prilagođen za dob, koji za svako desetljeće života od 50. godine nadalje pridodaje po jedan bod, do maksimalno 4 boda. Desetogodišnje preživljenje računa se po formuli  $0.983^{(e^{CCI \times 0.9})}$ , gdje je CCI jednak zbroju bodova (78,79).



Tablica 2. Bodovanje za Charlson Comorbidity Index.

Prema: MDCalc: Charlson Comorbidity Index [Internet] [pristupljeno 22.1.2022.]

Dostupno na: <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>

Stanje		Bodovi
<b>Dob</b>	< 50	0
	50-59	1
	60-69	2
	70-79	3
	≥ 80	4
<b>Infarkt miokarda</b>		1
<b>Kronično zatajivanje srca</b>		1
<b>Periferna vaskularna bolest</b>		1
<b>Inzult ili prolazna ishemijska ataka</b>		1
<b>Demencija</b>		1
<b>Kronična opstruktivna plućna bolest</b>		1
<b>Bolest vezivnog tkiva</b>		1
<b>Peptička ulkusna bolest</b>		1
<b>Jetrena bolest</b>	Blaga	1
	Umjerena do teška	3
<b>DM</b>	Nekompliciran	1
	S oštećenjem organa	2
<b>Hemiplegija</b>		2
<b>Umjerena do teška kronična bubrežna bolest</b>		2
<b>Solidni tumor</b>	Lokalizirani	2
	Metastatski	6
<b>Leukemija</b>		2
<b>Limfom</b>		2
<b>Sindrom stečene imunodeficijencije</b>		6

## **2. HIPOTEZA**

Kardiovaslularni čimbenici rizika su povezani s hemodinamski značajnom bolesti srčanih zalistaka u žena.

## **3. CILJEVI RADA**

### **3.1 Opći cilj**

Istražiti povezanost arterijske hipertenzije, dislipidemije i dijabetes melitusa tip 2 u ispitanica s hemodinamski značajnom degenerativnom bolesti više srčanih zalistaka.

### **3.2 Specifični ciljevi**

1. Istražiti povezanost arterijske hipertenzije u ispitanica s hemodinamski značajnom degenerativnom bolesti više srčanih zalistaka.
2. Istražiti povezanost dislipidemije u ispitanica s hemodinamski značajnom degenerativnom bolesti više srčanih zalistaka.
3. Istražiti povezanost dijabetes melitusa tip 2 u ispitanica s hemodinamski značajnom degenerativnom bolesti više srčanih zalistaka.
4. Istražiti povezanost komorbiditeta (Charlson Comorbidity Index) u ispitanica s hemodinamski značajnom degenerativnom bolesti više srčanih zalistaka.

## 4. MATERIJALI I METODE

### 4.1 Ispitanici

U istraživanje su uključeni bolesnici s hemodinamski značajnom degenerativnom bolesti više srčanih zalistaka koja je obilježena kalcificiranjem srčanih zalistaka, dominantno hemodinamski značajnom aortalnom stenozom i mitralnom stenozom određeno ehokardiografskim ispitivanjem. Učinjena je retrospektivna analiza podataka bolesnika koji su se liječili u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Uključni kriteriji:

1. Dijagnoza hemodinamski značajne degenerativne i kalcificirajuće bolesti više srčanih zalistaka određeno ehokardiografskim ispitivanjem.
2. Dostupnost podataka za retrospektivno ispitivanje.
3. Dob od 18 godina.

Istraživanje je provedeno prema principima dobre kliničke prakse i odredbama Helsinške deklaracije.

U svih ispitanika utvrdilo se prisustvo velikih čimbenika rizika za aterosklerozu: arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, dislipidemije te indeks komorbiditeta (Charlson Comorbidity Index).

Isključni kriteriji su:

1. Hemodinamski neznčajna degenerativna bolest manje od dva srčana zalistka.
2. Sistolička disfunkcija lijeve klijetke (EF LK < 50%).
3. Valvularni operativni zahvat.
4. Značajna anemija (Ž Hb < 100 g/L i M Hb < 100 g/L).
5. Teška renalna insuficijencija (eGFR < 30 mL/min).
6. Bilo kakva hemodinamska nestabilnost bolesnika i srčana frekvencija više od 100/min.

## **4.2 Metode**

Postupak prikupljanja podataka retrospektivnog longitudinalnog ispitivanja provodio se retrogradnom analizom podataka bolničkog informacijskog sustava Klinike za bolesti srca i krvnih žila uz pridržavanje principa dobre kliničke prakse i odredbama Helsinške deklaracije.

### **Transtorakalna ehokardiografija**

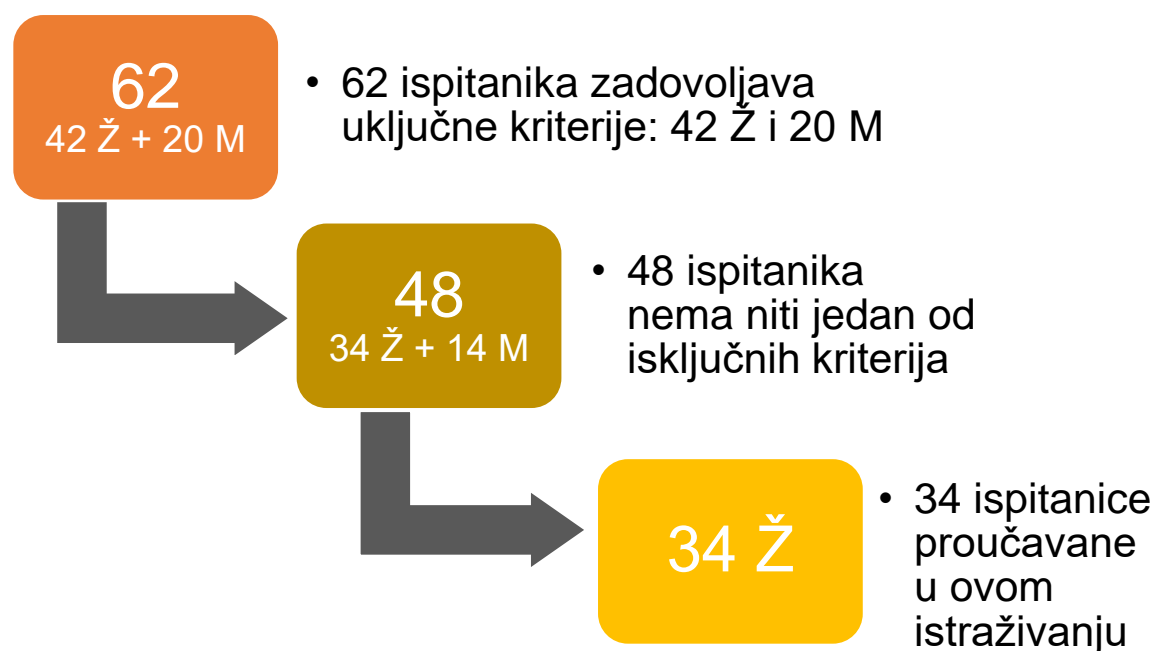
Sva mjerenja provedena su na ultrazvučnom aparatu (General Electrics Vivid E9). Sva ehokardiografska mjerenja vršila su se u standardiziranim projekcijama prema ehokardiografskim smjernicama Europskog kardiološkog društva. Mjerenja su snimljena i analizirana dodatnim analizama. Sva mjerenja vršena su od strane iskusnih ultrasoničara u ehokardiografiji i/ili odgovarajućim certifikatom za izvođenje pretrage.

### 4.3 Ustroj istraživanja

Plan istraživanja uključuje retrogradnu analizu podataka iz bolničkog informacijskog sustava od 2017. do 2021. godine.

U ispitivanje su retrospektivno bili uključeni odrasli bolesnici s hemodinamski značajnom degenerativnom bolesti više srčanih zalistaka (s navršenih i iznad 18 godina života) neovisno o spolu koji ispunjavaju uključne kriterije i isključne kriterije.

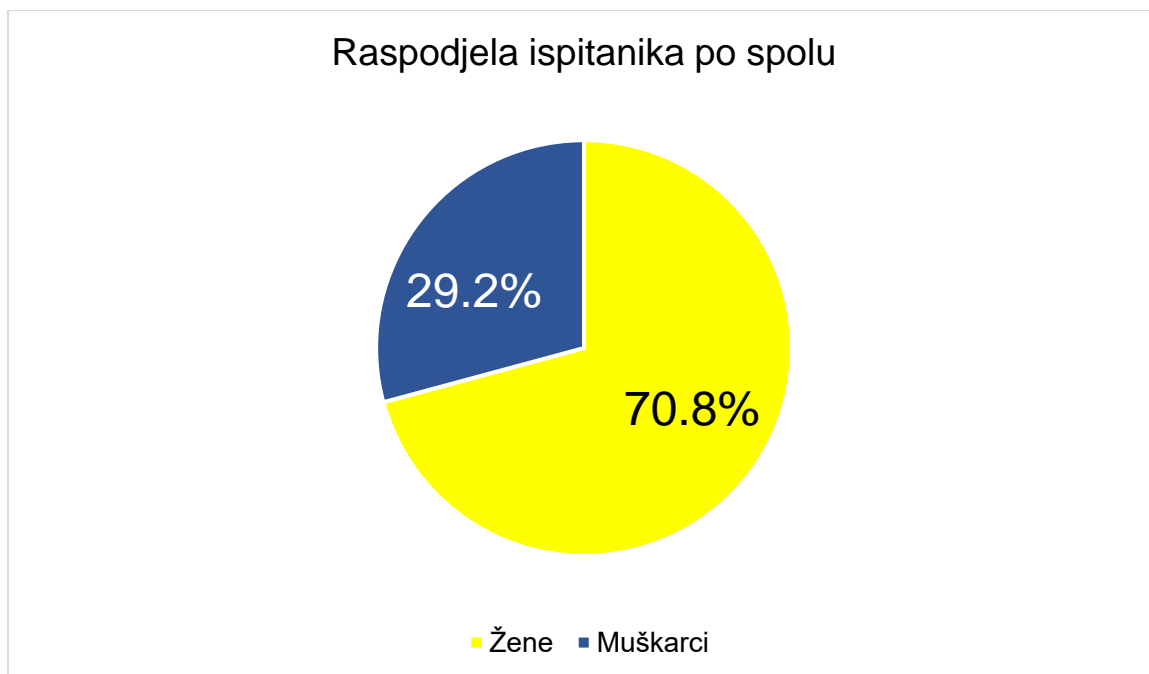
Probir je napravljen u ukupno 62 ispitanika, od kojih je 14 ispitanika imalo neki od isključnih kriterija.



Shema 1. Dijagram tijeka ispitivanja.

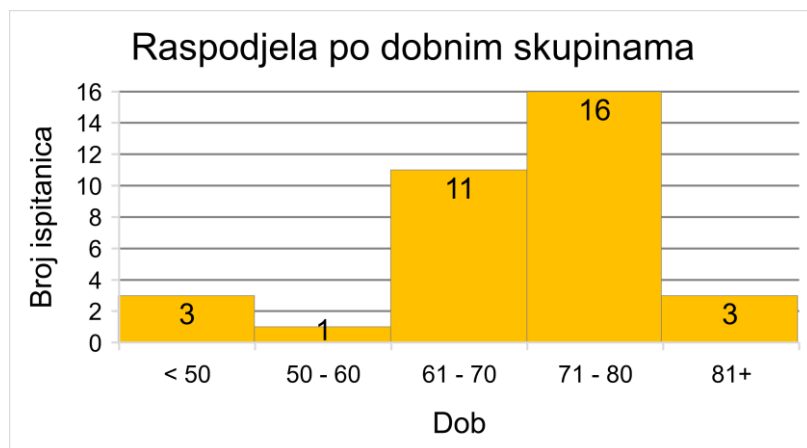
## 5. REZULTATI

62 ispitanika zadovoljavalo je uključne kriterije, od toga 42 žene (67.7%) i 20 muškaraca (32.3%). Njih 14 imalo je barem jedan od isključnih kriterija (8 žena i 6 muškaraca). Preostalih 48 ispitanika čine 34 žene (70.8%) te 14 muškaraca (29.2%).



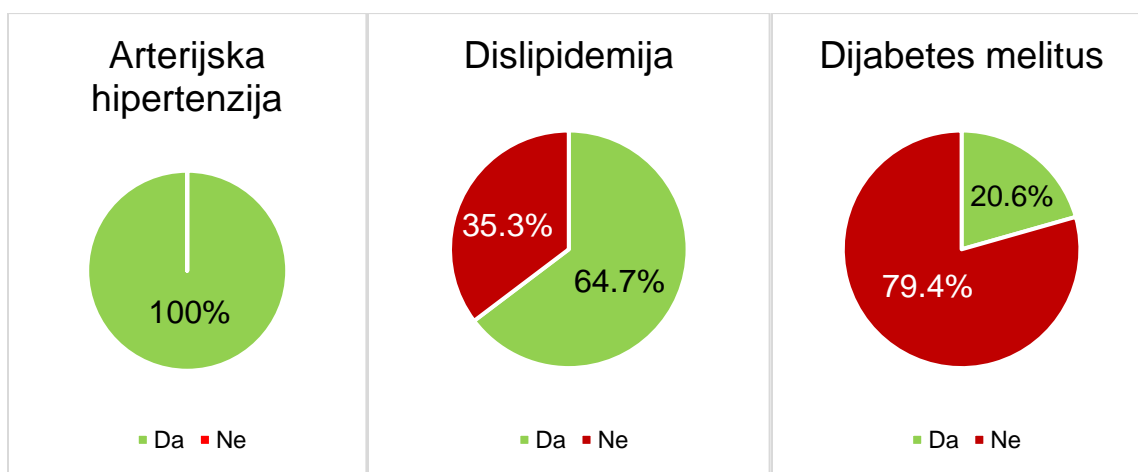
Slika 4. Raspodjela ispitanika po spolu.

34 ispitanice bile su predmet ovog istraživanja. Najmlađa ispitanica ima 48 godina, a najstarija 87 godina. Prosječna dob je 70.3 godine, a medijan dobi 72.5 godine. Prosječna životna dob ispitanika muškog spola koji zadovoljavaju uključne kriterije te nemaju isključnih kriterija, bila je 73.9 godina.



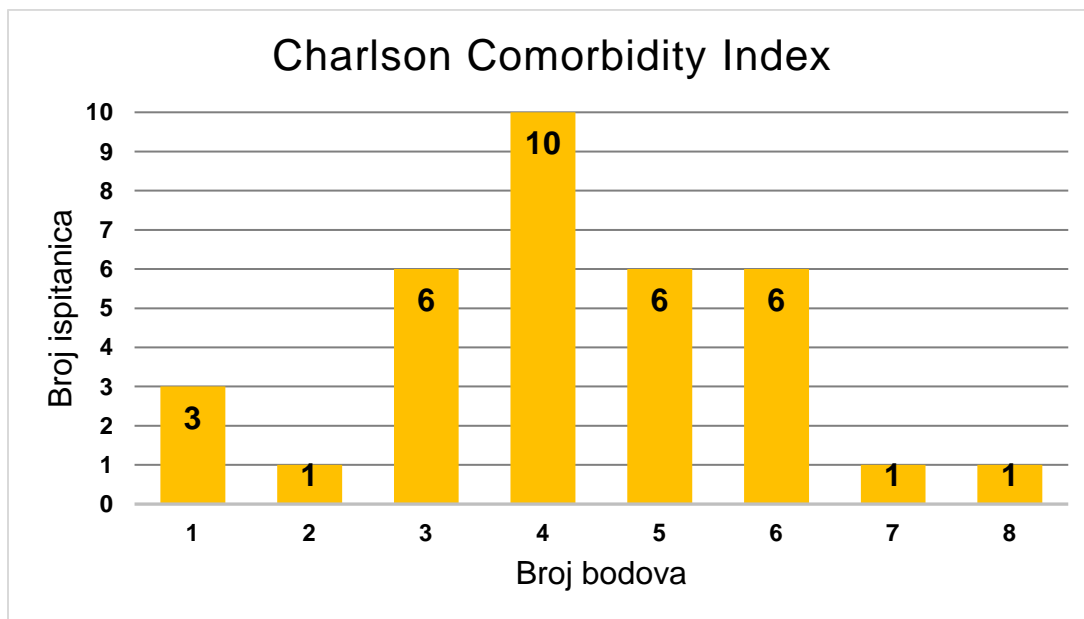
Slika 5. Raspodjela ispitanica po dobi.

Arterijsku hipertenziju u anamnezi imale su sve 34 ispitanice (100%). Dislipidemija utvrđena je kod 22 ispitanice (64.7%), a dijabetes melitus kod 7 ispitanica (20.6%).



Slika 6. Udio istraživanih rizičnih čimbenika u ispitanica.

Iz podataka Bolničkog informacijskog sustava za svaku od pacijentica izračunat je i Charlson Comorbidity Score, tj. njihovo desetogodišnje preživljenje. Raspon rezultata bio je od 1 do 8 bodova. Prosjek iznosi 4.24, a medijan 4.



Slika 7. Charlson Comorbidity Index rezultati u ispitanica.

Tablica 3. Predviđeno desetogodišnje preživljenje s obzirom na rezultat CCI.

Prema: MDCalc: Charlson Comorbidity Index [Internet] [pristupljeno 22.1.2022.]

Dostupno na: <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>

CCI bodovi	Desetogodišnje preživljenje
1	96%
2	90%
3	77%
4	53%
5	21%
6	2%
7	0%
8	0%



## 6. RASPRAVA

Cilj našeg istraživanja je ukazati na povezanost nekih od najčešćih rizičnih čimbenika u bolesnica s hemodinamski značajnom degenerativnom i kalcificirajućom bolesti više srčanih zalistaka, dominantno degenerativnom bolesti aortnog i mitralnog zaliska te na povezanost sa spolom i dobi.

Ispitanice su liječene zbog umjereno teške ili teške aortne stenoze i blage do teške dominantno degenerativne mitralne stenoze. Najviša je, očekivano, u ove skupine ispitanica bila učestalost arterijske hipertenzije koja je prepoznata u sve 34 ispitanice (100%). Prema podacima NCD Risk Factor Collaboration objavljenim u Lancetu, prevalencija hipertenzije u Hrvatskoj među ženama u dobi između 30 i 79 godina, 2019. godine bila je između 45 i 50% (80,81). Kao što je već prije navedeno, arterijska hipertenzija je vodeći kardiovaskularni rizični čimbenik u svijetu, ali isto tako je i najzanemareniji rizični čimbenik, jer je često neliječena ili nedovoljno liječena (2). Hipertenzija je jasno povezana s degenerativnim i aterosklerotskim bolestima, a tako i s valvularnom bolesti degenerativne etiologije. Potrebno je povećati svjesnost populacije o značajnosti visokog krvnog tlaka u patofiziologiji kardiovaskularnih bolesti te je bitan bolji probir, kako bi se arterijska hipertenzija što prije ustanovila i krvni tlak medikamentoznom terapijom i promjenom životnih navika sveo u normalne parametre. U komparaciji razlika prema spolu, takav pristup potreban je u oba spola, jer i žene i muškarci imaju učestalo neprepoznatu ili kada je prepoznata, neadekvatno liječenu arterijsku hipertenziju. Specifično prema spolu, pobliže bi trebalo pratiti žene od 30. godine nadalje, uzevši u obzir da u žena te životne dobi počinje porast krvnog tlaka te se do 60. godine izjednačava

s prosječnim tlakom u muškaraca (6-8). Podatak da su sve ispitanice bolovale od hipertenzije ukazuje na značajnost ovog faktora rizika u kombiniranoj degenerativnoj bolesti zalistaka. Također, prosječna dob ispitanica od 70.3 godine, govori i o važnosti trajanja hipertenzije kao faktora rizika za razvoj degenerativnih promjena zalistaka. Stoga je još važnije na vrijeme prepoznati faktore rizika koji dovode do razvoja kardiovaskularnih bolesti poput degenerativnih bolesti zalistaka, te ih adekvatno liječiti, kako promjenom životnih navika, tako i ciljanom te optimalnom medikamentoznom terapijom.

Učestalost dislipidemije među ispitanicama bila je 64.7% (22 ispitanice), što je u skladu s podacima NCD Risk Factor Collaboration kako je 2018. godine prosječna koncentracija ukupnog kolesterola u žena u Hrvatskoj iznosila 5.1 mmol/L, a ne-HDL kolesterola 3.6 mmol/L (81,82). Ženama u perimenopauzi naglo raste ukupni i LDL kolesterol (2), stoga treba obratiti pozornost i na taj faktor rizika u ovoj populaciji. Temeljem dobivenih podataka, hiperlipidemija se ne može jasno povezati s kombiniranim degenerativnom bolesti aortne i mitralne valvule, no rezultati pokazuju učestaliju dislipidemiju u višoj životnoj dobi u žena te se stoga utjecaj dislipidemije ne može niti isključiti kao dodatni faktor degeneracije srčanih zalistaka. No, studija Nanne i suradnika (83) pokazala je kako liječnici u SAD-u i dalje ne postupaju prema smjernicama terapije dislipidemija u svrhu primarne i sekundarne kardiovaskularne prevencije, čak i ženama koje zadovoljavaju kriterije za uvođenje terapije statinima budu rjeđe propisani, u usporedbi s muškarcima koji zadovoljavaju kriterije uvođenja hipolipemične terapije. Također, pacijentice kojima se učini TAVR zahvat i pacijentice podvrgnute operacijskoj zamjeni aortne valvule su češće starije nego muškarci, imaju više komorbiditeta te

učestalije imaju komplikacije (2), što ukazuje na prisustvo više faktora kardiovaskularnog rizika koji dulje traju ili su neadekvatno liječeni dostupnom modernom terapijom. Rezultati ne ukazuju na indiciranu primjenu i korisnost statina u liječenju bolesnika s multivalvularnom bolesti, no pokazana je veća učestalost dislipidemije u ovoj visokoselektiranoj skupini bolesnica koja bi potencijalno mogla imati korist od liječenja dislipidemije koja u žena više životne dobi može biti multifaktorijalna.

Dijabetes melitus u anamnezi ima 7 ispitanica, tj. 20.6%, što je skoro trostruko više od trenutne prevalencije DM u Hrvatskoj, koja prema podacima International Diabetes Federation iznosi 7% (84). Prema bazi podataka NCD Risk Factor Collaboration, u Hrvatskoj je dobno standardizirana prevalencija dijabetesa u žena 2014. godine iznosila 6.3%, a nestandardizirana prevalencija iznosila je 9.2% (82,85). Kao što je već spomenuto, ženama se DM tip 2 dijagnosticira pri višem BMI, u kasnijoj dobi i uznapređovalijem stadiju nego muškarcima (2), što zasigurno dovodi do prekasnog uvođenja terapije i teže kontrole bolesti. Prosječni BMI ispitanica iznosio je 28.29 kg/m<sup>2</sup>, dakle prosječna ispitanica ima prekomjernu tjelesnu masu.

Ispitanice su prosječno imale 4.24 boda (medijan 4 boda) prema Charlson Comorbidity Indexu (CCI) te je procjena njihovog desetogodišnjeg preživljenja prosječno 53%. Rezultati pokazuju da više od polovice ispitanica imaju CCI viši od 4 što ukazuje da su ispitanice i njihova prognoza ovisne i o dobi i o značajnim komorbiditetima, koji su opet povezani s dobi. Opterećenje komorbiditetima pogoršava prognozu svih bolesnika, a u ispitanica s kombiniranom degenerativnom bolesti zalistaka osim pogoršanja prognoze, utječe i na odabir mogućeg liječenja.

Ograničenja ovog ispitivanja su mali broj bolesnika, ukupno 64 ispitanika, i visoko specifično selektirana populacija s bolesti više zalistaka degenerativne etiologije koji se liječe u tercijarnom centru.

## 7. ZAKLJUČAK

Naše je istraživanje utvrdilo konzistentno višu učestalost kardiovaskularnih rizičnih čimbenika u pacijentica s hemodinamski značajnom degenerativnom i kalcificirajućom bolesti više srčanih zalistaka nego u općoj populaciji žena u Hrvatskoj.

Kardiovaskularni rizični čimbenici nedovoljno su proučeni u žena, iako su kardiovaskularne bolesti vodeći uzrok smrti u Europi i svijetu. Posljedično tome, kardiovaskularne bolesti u žena su nedovoljno dijagnosticirane i nedovoljno liječene. Međutim, u zadnjim desetljećima sve se više pridaje značaj razlikama i specifičnostima patofiziologije kardiovaskularnih bolesti kod žena, a posljednjih se godina u tom području vide veliki pomaci.

Tijekom liječenja žena u obzir treba uzeti i posebna stanja i bolesti specifične za žene (trudnoća, hormonalne promjene, češća incidencija autoimunih bolesti) koja se često zanemaruju kao dodatni rizični faktor. Čak i infarkt miokarda, vrlo čest klinički entitet, ima atipične simptome i znakove kod žena, te je o tome potrebno educirati medicinsko osoblje, ali i populaciju, kako bi se postavila pravovremena dijagnoza i poboljšala prognoza pacijentica. Potrebno je nove spoznaje uključiti u smjernice postupanja kod dijagnosticiranja i liječenja KVB u žena, a osobitu pažnju treba pridati ženama od menopauze nadalje, kada dolazi do naglog rasta kardiovaskularnog rizika u žena.

U novije vrijeme objavljuje se sve više znanstvenih radova koji ukazuju na ove probleme, specifičnosti kardiovaskularnih bolesti i pobola ovisno o spolu te ih pokušavaju

riješiti uz bolje dijagnostičke i terapijske postupnike s ciljem poboljšanja ishoda naših bolesnica i bolesnika.

## 8. ZAHVALE

Željela bih zahvaliti svojoj obitelji, najviše mami Ljiljani, koja je preživjela mene na fakultetu, ne bi to svatko izdržao.

Nadalje, kao najvećoj podršci tijekom fakulteta, posebno zahvaljujem Rei i Ani, koje su ovo putovanje učinile puno lakšim, podnošljivijim i zabavnijim te su bile uz mene i u najtežim trenucima.

Posebna zahvala još jednoj Ani i Bobiju za sve čudnovate trenutke provedene s vama.

Hvala svima koji su zadnjih 6 godina vjerovali u mene i učinili moj život ljepšim: Ciciju, Dominiku, Donatelli, Ivani, Leonardi, Mariju, Nini P., Nini Z., Peletu, Sari i svima ostalima, koji možda nisu spomenuti, ali nisu zaboravljeni.

Hvala Florence, koja me niti ne poznaje, ali mi je svojim glasom nebrojeno puta unijela sreću u život. Ever reaching, high as hope!

Zadnje, ali nikako ne i najmanje bitno, hvala dr. sc. Sandri Jakšić Jurinjak, koja nas je provela kroz 6 godina fakulteta te je od divne mentorice iz Temelja liječničkog umijeća postala još divnija mentorica za diplomski rad.

## 9. LITERATURA

1. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease in Women [Internet] [pristupljeno 25.10.2021.] Dostupno na: <https://www.escardio.org/The-ESC/Advocacy/women-and-cardiovascular-disease>
2. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Bairey Merz CN, Chieffo A, Figtree GA, i sur. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. Lancet. 2021;397(10292):2385-438.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, i sur. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337.
4. Cleveland Clinic: Women & Valve Disease [Internet] [pristupljeno 14.1.2022.] Dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17647-women--valve-disease>
5. Redberg RF, Schiller NB. Gender and valvular surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004;127(1):1-3.
6. Wills AK, Lawlor DA, Matthews FE, Sayer AA, Bakra E, Ben-Shlomo Y, i sur. Life course trajectories of systolic blood pressure using longitudinal data from eight UK cohorts. PLoS Med [Internet] 2011 Jun 14 [pristupljeno 19.10.2021];8:e1000440. Dostupno na: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000440>



7. Ji H, Niiranen TJ, Rader F, Henglin M, Kim A, Ebinger JE, i sur. Sex Differences in Blood Pressure Associations With Cardiovascular Outcomes. *Circulation*. 2021;143:761-3.
8. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Bairey Merz CN, i sur. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. *JAMA Cardiol*. 2020;5:19-26.
9. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet*. 2011;378:1297-305.
10. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*. 2014;383:1973-80.
11. Rawshani A, Sattar N, Franzen S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, i sur. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018;392:477-86.
12. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42:2439-54.
13. Cleveland Clinic: Women or Men – Who Has a Higher Risk of Heart Attack? [Internet] [pristupljeno 8.1.2022.] Dostupno na: <https://health.clevelandclinic.org/women-men-higher-risk-heart-attack/>

14. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, i sur. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385(9976):1397–405.
15. Peters SAE, Colantonio LD, Zhao H, Bittner V, Yuling D, Farkouh ME, i sur. Sex differences in high-intensity statin use following myocardial infarction in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1729–37.
16. Medscape: Cardiac Syndrome X [Internet] [pristupljeno 4.1.2022.] Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/1967073-overview>
17. Kenkre TS, Malhotra P, Johnson BD, Handberg EM, Thompson DV, Marroquin OC, i sur. Ten-Year Mortality in the WISE Study (Women's Ischemia Syndrome Evaluation). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* [Internet] 2017 Dec 7 [pristupljeno 5.1.2022.];10(12):e003863. Dostupno na: <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003863>
18. Kaski JC. Overview of gender aspects of cardiac syndrome X. *Cardiovasc. Res.* 2002;53(3):620-6.
19. Medscape: Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy (Broken Heart Syndrome) [Internet] [pristupljeno 5.1.2022.] Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/1513631-overview>
20. Murakami T, Yoshikawa T, Maekawa Y, Ueda T, Isogai T, Sakata K, i sur. Gender Differences in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy: Multi-Center Registry from Tokyo CCU Network. *PLoS One.* [Internet] 2015 Aug 28

[pristupljeno 5.1.2022.];10(8):e0136655. Dostupno na:

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136655>

21. Arshad A, Moss AJ, Foster E, Padeletti L, Barsheshet A, Goldenberg I, i sur. Cardiac resynchronization therapy is more effective in women than in men: the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(7):813-20.
22. Randolph TC, Hellkamp AS, Zeitler EP, Fonarow GC, Hernandez AF, Thomas KL, i sur. Utilization of cardiac resynchronization therapy in eligible patients hospitalized for heart failure and its association with patient outcomes. *Am Heart J.* 2017;189:48-58.
23. Kormos RL, Cowger J, Pagani FD, Teuteberg JJ, Goldstein DJ, Jacobs JP, i sur. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs Database Annual Report: Evolving Indications, Outcomes, and Scientific Partnerships. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(2):341-53.
24. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E, i sur. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(10):1056-66.
25. Ancona R, Comenale Pinto S. Epidemiology of aortic valve stenosis (AS) and of aortic valve incompetence (AI): is the prevalence of AS/AI similar in different parts of the world?. *e-Journal of Cardiology Practice [Internet]* 2020 Feb 12 [pristupljeno 19.1.2022.];18(10). Dostupno na:

<https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-18/epidemiology-of-aortic-valve-stenosis-as-and-of-aortic-valve-incompetence-ai>

26. Šeparović Hanževački J, Rešković Lukšić V, Jakšić Jurinjak S, Bulj N. Understanding the mechanism of mitral regurgitation in heart failure. MEDIX, 2021;27(150-151):143-51.
27. Lowenstern A, Sheridan P, Wang TY, Boero I, Vemulapalli S, Thourani VH, i sur. Sex disparities in patients with symptomatic severe aortic stenosis. Am Heart J. 2021;237:116-26.
28. Song HK, Grab JD, O'Brien SM, Welke KF, Edwards F, Ungerleider RM. Gender differences in mortality after mitral valve operation: evidence for higher mortality in perimenopausal women. Ann Thorac Surg. 2008;85(6):2040-4.
29. Sticchi A. Mitral valve stenosis: epidemiology and causes in elderly patients. e-Journal of Cardiology Practice [Internet]. 2018 Jul 11 [pristupljeno 20.1.2022.];16(17). Dostupno na: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-16/Mitral-valve-stenosis-epidemiology-and-causes-in-elderly-patients>
30. Cleveland Clinic: Women & Cardiovascular Disease [Internet] [pristupljeno 9.5.2022.] Dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17645-women--cardiovascular-disease>
31. Miller VT, LaRosa J, Barnabei V, Kessler C, Levin G, Smith-Roth A, i sur. Effects of Estrogen or Estrogen/Progestin Regimens on Heart Disease Risk Factors in Postmenopausal Women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. JAMA. 1995;273(3):199-208.

32. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, i sur. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. JAMA. 1998;280(7):605-13.
33. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, i sur. Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). JAMA. 2002;288(1):49-57.
34. Women's Health Initiative [Internet] [pristupljeno 23.10.2021.] Dostupno na: <https://www.whi.org/>
35. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, i sur. Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Poststopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials. JAMA. 2013;310(13):1353-68.
36. Chester RC, Kling JM, Manson JE. What the Women's Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy. Clin Cardiol. 2018;41(2):247-52.
37. Medanić D, Pucarín-Cvetković J. Pretilost – javnozdravstveni problem i izazov. Acta Med Croatica. 2012;66:347-55.
38. Chen G-C, Arthur R, Iyengar NM, Kamensky V, Xue X, Wassertheil-Smoiler S i sur. Association between regional body fat and cardiovascular disease risk among postmenopausal women with normal body mass index. Eur Heart J. 2019;40:2849-55.
39. Blüher M, Laufs U. New concepts for body shape-related cardiovascular risk: role of fat distribution and adipose tissue function. Eur Heart J. 2019;40:2856-8.

40. Lovejoy JC, Champagne CM, de Jonge L, Xie H, Smith SR. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:949-58.
41. Medscape: Preeclampsia [Internet] [pristupljeno 25.10.2021.] Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/1476919-overview>
42. MSD priručnik: Preeklampsija i eklampsija [Internet] [pristupljeno 25.10.2021.] Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/ginekologija/poremecaji-trudnoce/preeklampsija-i-eklampsiya>
43. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009;53:944-51.
44. Skjaerven R, Wilcox AJ, Klungsoyr K, Irgens LM, Vikse BE, Vatten LJ, i sur. Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study. *BMJ*. [Internet] 2012 Nov 27 [pristupljeno 25.10.2021.];345:e7677. Dostupno na: <https://doi.org/10.1136/bmj.e7677>
45. Young L, Cho L. Unique cardiovascular risk factors in women. *Heart*. 2019;105:1656-60.
46. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, i sur. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ*. 2003;326:845.
47. Engeland A, Bjorge T, Daltveit AK, Skurtveit S, Vangen S, Vollset SE, i sur. Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230,000 women in Norway. *Eur J Epidemiol*. 2011;26:157-63.

48. Lykke JA, Paidas MJ, Damm P, Triche EW, Kuczynski E, Langhoff-Roos J. Preterm delivery and risk of subsequent cardiovascular morbidity and type-II diabetes in the other. BJOG. 2010;117:274-81.
49. Grandi SM, Filion KB, Yoon S, Ayele HT, Doyle CM, Hutcheon JA, i sur. Cardiovascular Disease-Related Morbidity and Mortality in Women With a History of Pregnancy Complications. Circulation. 2019;139:1069-79.
50. Riise HKR, Sulo G, Tell GS, Igland J, Nygard O, Iversen AC, i sur. Association Between Gestational Hypertension and Risk of Cardiovascular Disease Among 617 589 Norwegian Women. J Am Heart Assoc. [Internet] 2018 May 13 [pristupljeno 2.11.2021.];7:e008337. Dostupno na: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008337>
51. Grandi SM, Reynier P, Platt RW, Basso O, Filion KB. The timing of onset of hypertensive disorders in pregnancy and the risk of incident hypertension and cardiovascular disease. Int J Cardiol. 2018;270:273-5.
52. Timpka S, Markovitz A, Schyman T, Mogren I, Fraser A, Franks PW, i sur. Midlife development of type 2 diabetes and hypertension in women by history of hypertensive disorders of pregnancy. Cardiovasc Diabetol. 2018;17:124.
53. CDC: Gestational Diabetes [Internet] [pristupljeno 25.10.2021.] Dostupno na: <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/gestational.html>
54. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2009;373:1773-9.

55. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2019;62:905-14.
56. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Epidemiology*. 2013;6:1-13.
57. Chandrasekaran S, Sagili H. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2018;20(4):245-52.
58. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16:347-63.
59. Morgan CL, Jenkins-Jones S, Currie CJ, Rees DA. Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: a retrospective, observational study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3251-60.
60. Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric*. 2010;13(5):419-28.
61. Ding DC, Tsai IJ, Wang JH, Lin SZ, Sung FC. Coronary artery disease risk in young women with polycystic ovary syndrome. *Oncotarget*. 2018;9:8756-8764.
62. Hong JS, Yi SW, Kang HC, Jee SH, Kang HG, Bayasgalan G, et al. Age at menopause and cause-specific mortality in South Korean women: Kangwha Cohort Study. *Maturitas*. 2007;56:411-9.



63. Zhao L, Zhu Z, Lou H, Zhu G, Huang W, Zhang S, i sur. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7:33715-21.
64. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, Herrington DM, Vaidya D. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause*. 2012;19:1081-7.
65. Wang L, Wang F-S, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. (Review). *J Intern Med*. 2015;278:369-95.
66. Cincinelli G, Generali E, Dudam R, Ravindran V, Selmi C. Why women or why not men? sex and autoimmune diseases. *Indian J Rheumatol*. 2018;13:44-50.
67. Frostegård J. Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(9):1776-85.
68. Karrar A, Sequeira W, Block JA. Coronary artery disease in systemic lupus erythematosus: A review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;30(6):436-43.
69. Durante A, Bronzato S. The increased cardiovascular risk in patients affected by autoimmune diseases: review of the various manifestations. *J Clin Med Res*. 2015;7(6):379-84.
70. Medscape: Antiphospholipid Syndrome [Internet] [pristupljeno 28.10.2021.] Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/333221-overview>
71. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, i sur. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2399-406.

72. Petrakopoulou P, Anthopoulou L, Muscholl M, Klauss V, von Scheidt W, Uberfuhr P, i sur. Coronary endothelial vasomotor function and vascular remodeling in heart transplant recipients randomized for tacrolimus or cyclosporine immunosuppression. J Am Coll Cardiol. 2006;47(8):1622-9.
73. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – Thalidomide scandal; [ažurirano 20.12.2021.; pristupljeno 9.1.2022.]. Dostupno na:  
[https://en.wikipedia.org/wiki/Thalidomide\\_scandal](https://en.wikipedia.org/wiki/Thalidomide_scandal)
74. Jin X, Chandramouli C, Allocco B, Gong E, Lam CSP, Yan LL. Women's Participation in Cardiovascular Clinical Trials From 2010 to 2017. Circulation. 2020;141(7):540-8.
75. Medscape: Depression [Internet] [pristupljeno 6.1.2022.] Dostupno na:  
<https://emedicine.medscape.com/article/286759-overview>
76. World Health Organization: Violence against women [Internet] [pristupljeno 6.1.2022.] Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/violence-against-women>
77. Stene LE, Jacobsen GW, Dyb G, Tverdal A, Schei B. Intimate partner violence and cardiovascular risk in women: a population-based cohort study. J Womens Health (Larchmt). 2013;22(3):250-8.
78. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83.

79. MDCalc: Charlson Comorbidity Index [Internet] [pristupljeno 22.1.2022.]  
Dostupno na: <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>
80. 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. 2021;398(10304):957-80.
81. NCD RisC: Data Visualisations – Country Profile: Croatia [Internet] [pristupljeno 20.2.2022.] Dostupno na: <https://www.ncdrisc.org/downloads/country-pdf/country-profile-Croatia.pdf>
82. NCD RisC: Data Downloads – Croatia [Internet] [pristupljeno 20.2.2022.]  
Dostupno na: <https://www.ncdrisc.org/data-downloads.html>
83. Nanna MG, Wang TY, Xiang Q, Goldberg AC, Robinson JG, Roger VL, i sur. Sex Differences in the Use of Statins in Community Practice. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. [Internet] 2019 [pristupljeno 21.2.2022.];12(8):e005562. Dostupno na: <https://dx.doi.org/10.1161%2FCIRCOUTCOMES.118.005562>
84. IDF Europe Members – Croatia [Internet] [pristupljeno 20.2.2022.] Dostupno na: <https://idf.org/our-network/regions-members/europe/members/127-croatia.html>
85. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. Lancet. 2016;387(10027):1513-30.

## **10. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 10. kolovoza 1997. godine u Puli. Pohađala sam Osnovnu školu Veruda i Gimnaziju u Puli. Nakon mature 2016. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Aktivno govorim engleski i njemački jezik.