

# Arterijska hipertenzija kod žena

## Arterial Hypertension in Women

**DARIJA BAKOVIĆ KRAMARIĆ**

Klinika za bolesti srca i krvnih žila KBC Split, Medicinski fakultet u Splitu

**SAŽETAK** \_\_\_\_\_ Hipertenzija je ubojica broj jedan za žene i važan je čimbenik rizika za oštećenje ciljnih organa. Žene tijekom reproduktivnog života rjeđe razvijaju arterijsku hipertenziju nego muškarci, ali u menopauzi njihov rizik sustiže i premašuje muškarce. Postoji nedostatak znanja o specifičnostima arterijske hipertenzije u žena zbog premalog uključivanja žena u klinička ispitivanja. Hipertenzivni poremećaji tijekom trudnoće priznati su skriveni čimbenik kardiovaskularnog rizika i opstetrička anamneza mora biti dio evaluacije žena s hipertenzijom. I endogeni i egzogeni ženski spolni hormoni utječu na krvni tlak tijekom života sa specifičnim karakteristikama koje se odnose na trudnoću, dojenje, oralne kontraceptive, menopauzu, hormonsku supstituciju i starije žene. Malo je podataka o specifičnoj terapiji antihipertenzivnim lijekovima kao i o izboru lijekova, njihovoj učinkovitosti i nuspojavama tijekom životnog vijeka žena.

**KLJUČNE RIJEČI:** arterijska hipertenzija, žena, reproduktivno razdoblje, menopauza, trudnoća

**SUMMARY** \_\_\_\_\_ Hypertension in women is the number one killer and a vital risk factor for target organ damage. During reproductive life, women develop arterial hypertension less often than men, but in menopause their risk reaches and exceeds that of men. There is a shortage of knowledge on the specifics of arterial hypertension in women due to their insufficient inclusion in clinical trials. Hypertensive disorders during pregnancy are a known hidden cardiovascular risk factor, and obstetric anamnesis must be part of the evaluation of women with hypertension. Both endogenous and exogenous female sex hormones affect blood pressure throughout life, with specific characteristics related to pregnancy, breastfeeding, oral contraceptives, menopause, hormone replacement, and senior women. There is little data on specific therapy with antihypertensive drugs, as well as on the choice thereof, their efficiency and side effects, during a woman's lifetime.

**KEY WORDS:** arterial hypertension, woman, reproductive period, menopause, pregnancy



### Uvod

Hipertenzija je ključni čimbenik rizika kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta žena. Oko 600 milijuna žena diljem svijeta ima hipertenziju (1 – 11). Globalno, hipertenzija se nedovoljno dijagnosticira i liječi. Procjenjuje se kako samo 23 % žena ima kontroliranu hipertenziju (6), stoga su bolja prevencija, otkrivanje i liječenje hipertenzije u žena kritični zdravstveni izazovi (4 – 11). Čimbenici rizika hipertenzije, uključujući nezdravu prehranu i stil života, pretilost i starenje, česti su i među muškarcima i ženama i dobro su prepoznati u kliničkim smjernicama (1 – 3). Međutim, ženski spol, kao i čimbenici rizika specifični za žene, nedovoljno su proučavani u temeljnim, kliničkim i populacijskim istraživanjima i nedovoljno zastupljeni u smjernicama za hipertenziju. Ovi čimbenici rizika povezani su ne samo s menarhom, reprodukcijom, menopauzom i (farmakološkom upotrebom) spolnim hormonima već i s varijacijama u pristupu i intenzitetu zdravstvene skrbi (4 – 9, 12 – 15). Osim hipertenzije kao klasičnog čimbenika kardiovaskularnog rizika, treba uzeti u obzir i druge čimbenike kardiovaskularnog rizika specifične za žene. Žene s hipertenzijom češće su pogođene depresijom, stresom kod kuće i stresom na poslu („dvostruki stres”), niskom socijalnom potporom, nižim primanjima, nižim stupnjem obrazovanja i anksioznošću (16). Sklonije su nedo-

voljnom spavanju, metaboličkom sindromu s povećanjem opsega struka i androidnoj pretilosti. Drugi netradicionalni čimbenici kardiovaskularnog rizika su prijevremeni porod i hipertenzivni problemi tijekom trudnoće. Pretpostavlja se da su žene zaštićene od hipertenzije i povezanoga povećanoga kardiovaskularnog rizika do menopauze. Mlađi muškarci obično imaju viši srednji krvni tlak od žena iste dobi, ali od 30. godine pa nadalje krvni tlak raste strmoglavije među ženama u usporedbi s muškarcima (17, 18). Kao posljedica toga, prevalencija hipertenzije u žena koje stare viša je nego među muškarcima iste dobi, pri čemu > 40 % žena u postmenopauzi razvija hipertenziju koja je često slabo kontrolirana (7 – 9). Također, pragovi za početak liječenja kao i ciljevi za snižavanje krvnog tlaka i rizika od kardiovaskularnih bolesti razlikuju se među spolovima (19, 20).

### Patofiziologija hipertenzije kod žena

Žene globalno žive dulje od muškaraca, ali su fragilnije i podložnije razvoju kroničnih bolesti u usporedbi s muškarcima (21). Klinička opažanja utjecaja spolnih razlika na krvni tlak (7, 9, 11 – 15) pokazuju da se patofiziologija hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti razlikuje između muškaraca i žena. Ta je razlika dodatno vidljiva u snažnoj povezanosti hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti s poremećajima

ženskih reproduktivnih organa (6, 12). Međutim, te su razlike nedovoljno proučene, nepotpuno shvaćene i nedovoljno prevedene u kliničke smjernice.

Postoje brojni dokazi da nezdrava prehrana, nedovoljna tjelesna aktivnost i kardiometabolički čimbenici rizika za kardiovaskularnu bolest (primjerice, središnja pretilost, inzulinska rezistencija, intolerancija na glukozu i dijabetes, upala, dislipidemija, masna bolest jetre, opstruktivna apneja u snu i hipertenzija) imaju tendenciju grupiranja i kod muškaraca i kod žena. Međutim, novija istraživanja ukazuju da su veze između krvnog tlaka i kardiometaboličkih čimbenika jače u žena, s potencijalnim pogoršanjem povezanim s menarhom, ginekološkim poremećajima, reprodukcijom i (peri)menopauzom (4, 6 – 9, 12 – 15). Također, žene imaju veću vjerojatnost da će tijekom životnog vijeka imati nekoliko stanja koja su povezana s povećanim rizikom od hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti, uključujući migrenu i kronične upalne bolesti kao što su reumatoidni artritis i sistemski lupus eritematosus (2, 4, 6).

Žene općenito imaju niži rast i kraće arterijsko stablo, s manjim srcem i koronarnim žilama. Smatra se da veći broj otkucaja srca, niža kardiovaskularna kontraktilnost i ranije reflektirani arterijski pulsni valovi s povećanjem središnjega sistoličkog, no ne i dijastoličkoga krvnog tlaka rezultiraju nižim brahijalnim i središnjim dijastoličkim krvnim tlakom i većim mikrovaskularnim oštećenjem nego u muškaraca (9, 23 – 26). Spolne razlike u regulaciji hemodinamike autonomnim živčanim sustavom, a što je također neobično važno u patofiziologiji razvoja arterijske hipertenzije, nedovoljno su istražene (9, 23, 24, 26). Estrogeni djeluju kardioprotektivno, smanjuju oksidativni, ishemijski i hipertenzivni stres kardiomiocita i potiču vazodilataciju u perifernoj vaskulaturi i koronarnim arterijama te inhibiraju razvoj ateroskleroze (27, 28). Snižavanje razine estrogena kod žena koje stare povezuje se s povećanom osjetljivošću na natrij (29).

Hipertenzija, ginekološki poremećaji, (centralna) pretilost i širok raspon drugih čimbenika rizika za kardiovaskularne bolesti imaju tendenciju grupiranja u žena, uključujući poremećaje u regulaciji spolnih hormona, leptinsku i inzulinsku rezistenciju, osjetljivost na natrij, kronične upale, metabolički uvjetovanu masnu bolest jetre, aktivaciju simpatičkoga živčanog sustava te endotelnu i neuroendokrinu disfunkciju (14, 15, 30, 31).

Smatra se da neuroendokrini hormon leptin ima ključnu ulogu u pretilosti regulirajući unos hrane, metabolizam i raspodjelu masti (32). U nekim slučajevima to može biti veza između ženskog spola i povećanoga kardiovaskularnog rizika. Leptin je povezan s visokom prevalencijom pretilosti u žena sa sindromom policističnih jajnika (33, 34). Nadalje, progesteron navodno potiče endotelnu disfunkciju posredovanu leptinom u pretilih žena u perimenopauzi putem aldosterona i mineralokortikoidnih receptora dodatno povećavajući

osjetljivost na natrij (35). „Klasični“ renin angiotenzinski sustav (RAS, tj. angiotenzin II, ACE /angiotenzin-pretvarajući enzim/, angiotenzin AT1 receptori) može pridonijeti spolnim razlikama u hipertenziji jer ima veću aktivnost u muškaraca s potencijalno štetnim kardiovaskularnim učincima, uključujući simpatičku aktivaciju, vazokonstrikciju, oslobađanje aldosterona i zadržavanje natrija (28). U žena su komponente zaštitnoga kraka RAS-a (ACE2, angiotenzin 1 – 7, angiotenzin AT2 receptor i receptor MAS) jače izražene (28) suprotstavljajući se učincima AT1 receptora i posredujući u vazodilataciji i diurezi/natriurezi (36). Učinci aktivacije RAS-a na retenciju natrija i hipertenziju koji se razlikuju među spolovima tek su nedavno proučavani, a modificirajući učinci sastava tijela, ginekoloških poremećaja i menopauze na ovaj hormonalni sustav ostaju uglavnom nejasni.

## Spolne razlike u razvoju hipertenzijom uvjetovanih oštećenja ciljnih organa

Razvoj patoloških promjena na ciljnim organima uzrokovanih arterijskom hipertenzijom rezultira povećanim rizikom razvoja kardiovaskularnih bolesti, ali i bubrežne insuficijencije (2, 3).

Mnoštvo čimbenika pridonosi spolnim razlikama u razvoju oštećenja ciljnih organa, uključujući razlike u hemodinamici, osjetljivost na natrij, simpatičku aktivnost, RAS aktivaciju i pad specifičnih spolnih hormona sa starenjem (7, 9, 17, 22, 23, 31). Raniji odraz propagiranoga tlačnog vala duž općenito kraćega arterijskog debla u žena ubrzava razvoj rigidnosti arterija, a strmiji porast krvnog tlaka sa starenjem pogoduje bržem razvoju koncentrične hipertrofije lijevog ventrikula (23, 24) kao odgovoru srčanog mišića na povećano naknadno opterećenje te razvoju zatajenja srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom (24).

Ranije reflektirani arterijski pulsni valovi s povećanjem središnjega sistoličkog tlaka rezultiraju i jače izraženom mikrovaskularnom disfunkcijom (23, 24).

## Kardiovaskularni mortalitet i morbiditet kod žena

Povećan rizik od infarkta miokarda, zatajivanja srca, moždanog udara kod žena započinje na vrijednostima sistoličkoga arterijskog tlaka koje su za oko 10 mm Hg niže nego kod muškaraca (19, 29).

Hipertenzija je glavni čimbenik rizika za koronarnu arterijsku bolest u žena. Simptomatska ishemija, ali bez opstrukcije koronarnih arterija nedovoljno je istražena manifestacija koronarne mikrovaskularne disfunkcije koje se javljaju češće kod žena hipertoničara (6).

Također, oba oblika zatajivanja srca (s očuvanom i s reduciranom ejekcijskom frakcijom) prema trenutnim rezultatima istraživanja izraženije su povezani s hipertenzijom kao čimbenikom rizika kod žena (6). Nadalje, migrenske

glavobolje s austom, upotreba kombiniranih oralnih kontraceptiva i preeklampsija povezane su s rizikom od moždanog udara (19), dok je povezanost hipertenzije i kognitivne disfunkcije jače izražena kod žena (37). Konačno, ženski je spol nezavisan čimbenik rizika za bolest arterija donjih ekstremiteta (38).

## Liječenje hipertenzije kod žena

### Smjernice kliničke prakse

Općenito je malo podataka o specifičnoj terapiji antihipertenzivnim lijekovima vezano za pragove i ciljeve liječenja, izbor lijekova te učinkovitost i nuspojave tijekom životnog vijeka žena (39 – 44). Smjernice kliničke prakse temelje se na kliničkim studijama sa značajno manjim udjelom žena u ispitivanim skupinama (1 – 3), te rezultiraju dokazima samo za muškarce ili za oba spola zajedno. Posebno nedostaju podatci za specifične podskupine, primjerice, trudnice, žene s ginekološkim poremećajima, žene s poviješću nepovoljnih ishoda trudnoće te žene u perimenopauzi i postmenopauzi (39 – 43). Također, poznato je postojanje spolno specifičnih pragova arterijskog tlaka kao i ciljnih vrijednosti liječenja hipertenzije u svrhu poboljšanja prevencije kardiovaskularnih bolesti u žena (9), ali oni trenutno nisu uključeni u smjernice kliničke prakse.

Treba optimizirati profil lipida i obratiti pažnju na intoleranciju glukoze (1 – 3). Snižavanje krvnog tlaka najviše pridonosi smanjenju kardiovaskularne bolesti u žena (6). Međutim, u smjernicama za kliničku praksu gotovo da nema posebnih preporuka za liječenje hipertenzije u žena (1 – 3). Nedavno je predložena ranija farmakološka terapija za žene sa stadijem 1 hipertenzije i poviješću hipertenzije izazvane trudnoćom (45). Oskudni podatci sugeriraju da je sniženje krvnog tlaka u žena izraženije s beta-adrenergičkim ili blokatorima kalcijevih kanala (48), no bez značajnih kardiovaskularnih ishoda (9, 44, 46).

Nadalje, eksperimentalni dokazi pokazuju da bi žene s hipertenzijom i pretilošću mogle imati koristi od antagonista aldosteronskih receptora (35). U žena sa sindromom policističnih ovarija predloženi antihipertenzivni lijekovi su spironolakton i blokatori RAS-a (43). Također su predloženi metformin i blokatori RAS-a za žene s miomima ili poviješću nepovoljnih ishoda u trudnoći (42). Konačno, žene imaju više nuspojava antihipertenzivnih lijekova, vjerojatno zbog nedovoljno proučene spolne razlike u farmakokinetičkim ili farmakodinamičkim svojstvima (46). Podatci o spolnim razlikama u adherenciji na terapiju su proturječni (46). Invazivni postupci liječenja uključuju operaciju tumora nadbubrežne žlijezde, s jednostranim primarnim aldosteronizmom koji se javlja kod mladih žena (2), i renalnu denervaciju na koju žene sa središnjom pretilošću reagiraju bolje od drugih žena ili muškaraca (47). Spolne razlike u učinku baroreceptorskog *pacinga* nedovoljno su istražene (48). Hi-

pertenzija s fibromuskularnom displazijom i Turnerovim sindromom zahtijeva multidisciplinarno liječenje (49, 50).

## Zaključak

Hipertenzija je najsmrtonosniji čimbenik rizika kod žena. Podaci pokazuju da žene karakterizira drugačiji, nedovoljno prepoznat i nedovoljno istražen profil čimbenika rizika za hipertenziju i kardiovaskularne bolesti.

Povišenje krvnog tlaka i grupiranje rizika kardiovaskularnih bolesti počinju kod mladih žena u predmenopauzi i usko su povezani s disfunkcijom ženskih reproduktivnih organa. Osim toga, hemodinamske karakteristike specifične za ženski spol dovode do ranog razvoja vaskularne rigidnosti, sistoličke hipertenzije i mikrovaskularnog oštećenja s drugačijim obrascem bolesti ciljnih organa već pri nižim brahijalnim krvnim tlakovima od trenutnog praga za liječenje hipertenzije. Ovi aspekti patogeneze, dijagnoze i liječenja hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti povezanih s hipertenzijom u žena nedovoljno su zastupljeni u znanosti, a time i u modelima predviđanja rizika i smjernicama za hipertenziju.

Buduća kardiovaskularna klinička ispitivanja morat će uključiti najmanje 50 % žena, s analizama učinkovitosti i sigurnosti lijekova po spolu. Potrebno je više istraživačica koje pokreću projekte „orijentirane na žene“, što podrazumijeva više žena na akademskim pozicijama.

## LITERATURA

- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D i sur. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020 Jun;75(6):1334-1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M i sur; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475. doi: 10.1093/eurheartj/ehy686.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C i sur. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 15;71(19):e127-e248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006. Epub 2017 Nov 13. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 15;71(19):2275-2279. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.016.
- Wenger NK, Lloyd-Jones DM, Elkind MSV, Fonarow GC, Warner JJ, Alger HM i sur; American Heart Association. Call to Action for Cardiovascular Disease in Women: Epidemiology, Awareness, Access, and Delivery of Equitable Health Care: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Jun 7;145(23):e1059-e1071. doi: 10.1161/CIR.0000000000001071.
- Knight M, Bunch K, Vousden N, Banerjee A, Cox P, Cross-Sudworth F i sur; MBRRACE-UK. A national cohort study and confidential enquiry to investigate ethnic disparities in maternal mortality. *EclinicalMedicine*. 2021 Dec 13;43:101237. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101237.
- 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 Jun 19;397(10292):2385-2438. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X.
- Reckelhoff JF. Gender differences in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018 May;27(3):176-181. doi: 10.1097/MNH.0000000000000404.
- Cho L, Davis M, Elgendy I, Epps K, Lindley KJ, Mehta PK i sur; ACC CVD Womens Committee Members. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 26;75(20):2602-2618. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.060.
- Gerdts E, Sudano I, Brouwers S, Borghi C, Bruno RM, Ceconi C i sur. Sex differences in arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2022 Dec 7;43(46):4777-4788. doi: 10.1093/eurheartj/ehac470.
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9. Erratum in: *Lancet*. 2020 Nov 14;396(10262):1562. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32226-1.
- 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 Sep 11;398(10304):957-980. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1. Epub 2021 Aug 24. Erratum in: *Lancet*. 2022 Feb 5;399(10324):520. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00061-7.
- Brewster LM, Haan Y, van Montfrans GA. Cardiometabolic Risk and Cardiovascular Disease in Young Women With Uterine Fibroids. *Cureus*. 2022 Oct 26;14(10):e30740. doi: 10.7759/cureus.30740.
- Chen Y, Lin M, Guo P, Xiao J, Huang X, Xu L i sur. Uterine fibroids increase the risk of hypertensive disorders of pregnancy: a prospective cohort study. *J Hypertens*. 2021 May 1;39(5):1002-1008. doi: 10.1097/HJH.00000000000002729.
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L i sur; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018 Aug;110(3):364-379. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004.
- Wu CH, Chiu LT, Chang YJ, Lee CI, Lee MS, Lee TH i sur. Hypertension Risk in Young Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Sep 23;7:574651. doi: 10.3389/fmed.2020.574651.
- Chandrasekhar J, Gill A, Mehran R. Acute myocardial infarction in young women: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2018 Jun 7;10:267-284. doi: 10.2147/IJWH.S107371.
- Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Bairey Merz CN, Cheng S. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 1;5(3):19-26. doi: 10.1001/jamacardio.2019.5306. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 1;5(3):364. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0173.
- 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*. 2011 Jun;8(6):e1000440. doi: 10.1371/journal.pmed.1000440.
- Wang X, Carcel C, Woodward M, Schutte AE. Blood Pressure and Stroke: A Review of Sex- and Ethnic/Racial-Specific Attributes to the Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Raised Blood Pressure. *Stroke*. 2022 Apr;53(4):1114-1133. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035852.
- 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 Feb 16;143(7):761-763. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049360.
- Hägg S, Jylhävä J. Sex differences in biological aging with a focus on human studies. *Elife*. 2021 May 13;10:e63425. doi: 10.7554/eLife.63425.
- Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Ha-

- moda H i sur. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021 Mar 7;42(10):967-984. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1044. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Jul 1;43(25):2372. doi: 10.1093/eurheartj/ehac123.
23. Safar ME, Smulyan H. Hypertension in women. *Am J Hypertens*. 2004 Jan;17(1):82-7. doi: 10.1016/s0895-7061(03)01008-2.
24. Muiesan ML, Paini A, Aggiusti C, Bertacchini F, Rosei CA, Salvetti M. Hypertension and Organ Damage in Women. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018 Sep;25(3):245-252. doi: 10.1007/s40292-018-0265-0.
25. Brewster LM, Haan YC, Zwinderman AH, van den Born BJ, van Montfrans GA. CK (Creatine Kinase) Is Associated With Cardiovascular Hemodynamics: The HELIUS Study. *Hypertension*. 2020 Aug;76(2):373-380. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14675.
26. Picone DS, Kodithuwakku V, Mayer CC, Chapman N, Rehman S, Climie RE. Sex differences in pressure and flow waveform physiology across the life course. *J Hypertens*. 2022 Dec 1;40(12):2373-2384. doi: 10.1097/HJH.0000000000003283.
27. Morselli E, Santos RS, Criollo A, Nelson MD, Palmer BF, Clegg DJ. The effects of oestrogens and their receptors on cardiometabolic health. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Jun;13(6):352-364. doi: 10.1038/nrendo.2017.12.
28. Elmarakby AA, Sullivan JC. Sex differences in hypertension: lessons from spontaneously hypertensive rats (SHR). *Clin Sci (Lond)*. 2021 Aug 13;135(15):1791-1804. doi: 10.1042/CS20201017.
29. Schulman IH, Aranda P, Raji L, Veronesi M, Aranda FJ, Martin R. Surgical menopause increases salt sensitivity of blood pressure. *Hypertension*. 2006 Jun;47(6):1168-74. doi: 10.1161/01.HYP.0000218857.67880.75.
30. Brewster LM, Haan Y, van Montfrans GA. Cardiometabolic Risk and Cardiovascular Disease in Young Women With Uterine Fibroids. *Cureus*. 2022 Oct 26;14(10):e30740. doi: 10.7759/cureus.30740.
31. Murao S, Takata Y, Yasuda M, Osawa H, Kohi F. The Influence of Sodium and Potassium Intake and Insulin Resistance on Blood Pressure in Normotensive Individuals Is More Evident in Women. *Am J Hypertens*. 2018 Jul 16;31(8):876-885. doi: 10.1093/ajh/hpy041.
32. Ma D, Feitosa MF, Wilk JB, Laramie JM, Yu K, Leidencker-Foster C i sur. Leptin is associated with blood pressure and hypertension in women from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Hypertension*. 2009 Mar;53(3):473-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.118133.
33. Strzałkowska B, Dawidowicz M, Ochman B, Świętochowska E. The role of adipokines in leiomyomas development. *Exp Mol Pathol*. 2021 Dec;123:104693. doi: 10.1016/j.yexmp.2021.104693.
34. Abraham Gnanadass S, Divakar Prabhu Y, Valsala Gopalakrishnan A. Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Mar;303(3):631-643. doi: 10.1007/s00404-020-05951-2.
35. Faulkner JL, Belin de Chantemèle EJ. Female Sex, a Major Risk Factor for Salt-Sensitive Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2020 Oct 21;22(12):99. doi: 10.1007/s11906-020-01113-6.
36. Steckelings UM, Widdop RE, Sturrock ED, Lubbe L, Hussain T, Kaschina E i sur. The Angiotensin AT2 Receptor: From a Binding Site to a Novel Therapeutic Target. *Pharmacol Rev*. 2022 Oct;74(4):1051-1135. doi: 10.1124/pharmrev.120.000281.
37. Gilsanz P, Mayeda ER, Glymour MM, Quesenberry CP, Mungas DM, DeCarli C i sur. Female sex, early-onset hypertension, and risk of dementia. *Neurology*. 2017 Oct 31;89(18):1886-1893. doi: 10.1212/WNL.0000000000004602.
38. Ortmann J, Nüesch E, Traupe T, Diehm N, Baumgartner I. Gender is an independent risk factor for distribution pattern and lesion morphology in chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2012 Jan;55(1):98-104. doi: 10.1016/j.jvs.2011.07.074.
39. Schutte AE, Jafar TH, Poulter NR, Damasceno A, Khan NA, Nilsson PM i sur. Addressing global disparities in blood pressure control: perspectives of the International Society of Hypertension. *Cardiovasc Res*. 2023 Mar 31;119(2):381-409. doi: 10.1093/cvr/cvac130.
40. Michos ED, Nasir K, Braunstein JB, Rumberger JA, Budoff MJ, Post WS i sur. Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. *Atherosclerosis*. 2006 Jan;184(1):201-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.04.004.
41. Brewster LM, Boormeester AS, Seedat YK, Van Montfrans GA. Initial combination therapy for hypertension in patients of African ancestry: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2022 Apr 1;40(4):629-640. doi: 10.1097/HJH.0000000000003074.
42. Fischer NM, Nieuwenhuis TO, Singh B, Yenokyan G, Segars JH. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Reduce Uterine Fibroid Incidence in Hypertensive Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan 23;106(2):e650-e659. doi: 10.1210/clinem/dgaa718.
43. Radosh L. Drug treatments for polycystic ovary syndrome. *Am Fam Physician*. 2009 Apr 15;79(8):671-6.
44. Turnbull F, Woodward M, Neal B, Barzi F, Ninomiya T, Chalmers J i sur; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J*. 2008 Nov;29(21):2669-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehn427.
45. Jones DW, Whelton PK, Allen N, Clark D 3rd, Gidding SS i sur; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; and Stroke Council. Management of Stage 1 Hypertension in Adults With a Low 10-Year Risk for Cardiovascular Disease: Filling a Guidance Gap: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2021 Jun;77(6):e58-e67. doi: 10.1161/HYP.000000000000195.
46. Tamargo J, Rosano G, Walther T, Duarte J, Niessner A, Kaski JC i sur. Gender differences in the effects of cardiovascular drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017 Jul 1;3(3):163-182. doi: 10.1093/ehjcvp/pvw042.

47. Saxena M, Schmieder RE, Kirtane AJ, Mahfoud F, Daemen J, Basile J i sur. Predictors of blood pressure response to ultrasound renal denervation in the RADIANCE-HTN SOLO study. *J Hum Hypertens*. 2022 Jul;36(7):629-639. doi: 10.1038/s41371-021-00547-y.
48. Heusser K, Tank J, Brinkmann J, Menne J, Kaufeld J, Linnenweber-Held S i sur. Acute Response to Unilateral Unipolar Electrical Carotid Sinus Stimulation in Patients With Resistant Arterial Hypertension. *Hypertension*. 2016 Mar;67(3):585-91. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06486.
49. Persu A, Dobrowolski P, Gornik HL, Olin JW, Adlam D, Azizi M i sur. Current progress in clinical, molecular, and genetic aspects of adult fibromuscular dysplasia. *Cardiovasc Res*. 2022 Jan 7;118(1):65-83. doi: 10.1093/cvr/cvab086.
50. Silberbach M, Roos-Hesselink JW, Andersen NH, Braverman AC, Brown N, Collins RT i sur; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Genomic and Precision Medicine; and Council on Peripheral Vascular Disease. Cardiovascular Health in Turner Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2018 Oct;11(10):e000048. doi: 10.1161/HCG.0000000000000048.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

prof. dr. sc. Darija Baković Kramarić  
Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Split  
Spinčićeva 1, 21 000 Split  
e-mail: darija.bakovic@mefst.hr

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

18. studenoga 2024./November 18, 2024

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

13. prosinca 2024./December 13, 2024

