

Muškarci, pušenje i hipertenzija – trostruka prijetnja zdravlju srca

Men, Smoking and Hypertension – A Triple Threat to Cardiovascular Health

TOMISLAV LETILOVIĆ

Zavod za kardiologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB Merkur, Zagreb

SAŽETAK —Kardiovaskularne bolesti su najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta u Republici Hrvatskoj. Kardiovaskularne bolesti, odnosno aterosklerotska bolest, povezane su sa prisutnošću dobro poznatih rizičnih čimbenika kao što su: dob, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, hiperlipidemija i pušenje. U posljednje vrijeme sve je više spoznaja o snažnom utjecaju spola na kardiovaskularne bolesti. Spol može utjecati kako na prevalenciju tako i na prezentaciju ateroskleroze koja je u osnovi većine kardiovaskularnih bolesti. Cilj ovog pregleda je prikazati utjecaj spola, osobito muškog, na pojavnost i prezentaciju kardiovaskularnih bolesti. Osim toga, prikazane su i specifičnosti učinka pojedinih rizičnih čimbenika s obzirom na spol. Dodatno su prikazane specifične razlike u terapijskim modalitetima za koje su uočene razlike u odnosu na spol bolesnika.

KLJUČNE RIJEČI: muškarci, žene, kardiovaskularne bolesti, hipertenzija, pušenje

SUMMARY —Cardiovascular diseases are the most prevalent cause of morbidity and mortality in the Republic of Croatia. Cardiovascular (atherosclerotic) diseases are connected to the incidence of well-known risk factors such as age, arterial hypertension, diabetes, hyperlipidemia and smoking. Lately, there is increasing knowledge of the great influence of gender on cardiovascular diseases. Gender can affect both the prevalence and appearance of atherosclerosis, which is the basis of most cardiovascular diseases. The objective of this review is to show the influence of gender, especially male, on the incidence and presentation of cardiovascular diseases. Also presented are the particular effects of individual risk factors with respect to gender. Similarly, certain variances in therapeutic modalities with observed differences in relation to the patient's gender are also exhibited.

KEY WORDS: men, women, cardiovascular diseases, hypertension smoking



Uvod

Kardiovaskularne bolesti predominantni su uzrok morbiditeta i mortaliteta u većini razvijenih i nerazvijenih zemalja svijeta. Kardiovaskularne bolesti odgovorne su za 32 % svjetske smrtnosti, od čega je 85 % posljedica srčanog ili moždanog udara (1). Republika Hrvatska također spada u zemlje u kojima su kardiovaskularne bolesti vodeći uzrok smrti. Premda posljednjih dvadesetak godina broj umrlih od kardiovaskularnih uzroka kontinuirano pada, kardiovaskularne bolesti i dalje su vodeći uzrok smrti u našoj zemlji. Procjenjuje se kako svake godine u Hrvatskoj oko 20 000 ljudi umire od raznih oblika kardiovaskularnih bolesti. Patofiziološki gledano, u osnovi većine ovih stanja nalazi se proces ateroskleroze. Ateroskleroza je pak povezana s prisutnošću prilično dobro definiranih i validiranih rizičnih čimbenika. Rizični čimbenici koji se najčešće povezuju s aterosklerotskim procesima su dob bolesnika, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, hiperlipidemija i pušenje. Duže vrijeme je poznat i važan utjecaj spola na pojavnost ateroskleroze, odnosno kardiovaskularnih bolesti. Osim utjecaja na pojavnost, odnosno učestalost pojedinih oblika kardiovaskularnih bolesti, postoje jasne razlike u prezentacijama pojedinih

nih kliničkih entiteta s obzirom na spol. Sažeto rečeno, ne samo da se neka stanja češće javljaju u muškaraca nego u žena ili obrnuto već je i klinička prezentacija tih stanja podosta različita, odnosno značajno ovisi o spolu bolesnika. Cilj ovoga članka je dvostruk. U prvome dijelu pokušat će se podrobije objasniti učinak hipertenzije i pušenja na pojavu kardiovaskularnih bolesti. Prikazat će se podrobnije patofiziološki mehanizmi koji povezuju pušenje i/ili hipertenziju s kardiovaskularnim bolestima. Osim toga, prikazat će se i pojedini klinički entiteti koje je moguće povezati s tim dvama rizičnim čimbenicima. U nastavku će se fokus staviti na specifičnosti kardiovaskularnih prezentacija s obzirom na spol bolesnika.

Utjecaj pušenja na razvoj kardiovaskularnih bolesti

Smatra se kako je pušenje povezano sa 6 milijuna smrtnih ishoda godišnje. Od ukupnog broja navedenih neželjenih ishoda, 90 % pripisuje se aktivnom pušenju, dok je preostalih 10 % posljedica pasivnog pušenja (2). Epidemiološkim je studijama pokazana jasna povezanost pušenja i neželjenih kardiovaskularnih događaja (3). Pušenje je moguće povezati

s različitim manifestacijama kardiovaskularnih bolesti. Jasnija je veza aktivnog pušenja i akutnog infarkta miokarda, periferne ateroskleroze, moždanog udara i iznenadne srčane smrti (4). Dodatno je zabrinjavajući učinak pasivnog pušenja. Pokazano je kako čak i kratkotrajna izlaganja (30-ak minuta) duhanskom dimu značajno podižu vjerojatnost kardiovaskularnih događaja. U patofiziološkoj osnovi ovog fenomena, dakle, povezanosti pasivnog pušenja i nepovoljnih kardiovaskularnih ishoda, nalazi se vjerojatno endotelna disfunkcija (5). Premda je epidemiološka povezanost pušenja i kardiovaskularnih događaja izrazito dobro objašnjena, patofiziološki mehanizmi te povezanosti manje su jasni. Pušenje se, naravno, zbog prisustva mnogih kancerogenih tvari u aerosolu duhanskog dima može puno jednostavnije povezati s pojavom malignih bolesti, osobito u dišnom sustavu. Svakako se radi o multifaktorijskom procesu, odnosno pušenje izaziva kardiovaskularne učinke preko više različitih mehanizama. Povezanost s nastankom kardiovaskularnih bolesti tumači se prisutnošću manje količine metala u udahnutom dimu koja može dovesti do pojave endotelne disfunkcije. Udisanje duhanskog dima dovodi do nakupljanja lipida unutar makrofaga što je značajan mehanizam nastupa ateroskleroze. Čini se, nadalje, da udahnuti ugljikovodici mogu imati proupalne učinke. Upala je višestruko dokazana kao važan mehanizam za pokretanje aterosklerotskog procesa. Pušenje djeluje na proupalne mehanizme kako sistemski tako i lokalno. Pušači imaju povišene razine neutrofilnih leukocita, limfocita i monocita u odnosu na nepušače. Pojačana upalna aktivnost očituje se i u povišenoj razini C reaktivnog proteina u pušača (6). Negativni učinci duhanskog dima neovisni su o vrsti cigareta koje se konzumiraju („light“ vs. „regular“ varijante cigareta). Zbirno je najvažniji učinak pušenja na endotel. Pušenje narušava antiinflatornu, vazomotornu i antitrombotsku funkciju endotela (7). Osim smanjenja antitrombotskog učinka endotela, pušenje značajno povećava agregaciju trombocita. Pušenje dovodi do porasta koncentracije von Willebrandova faktora, na taj način negativno utječući na proces fibrinolize. Smatra se da upravo takvim protrombogenim djelovanjem pušenje može značajno povećati rizik nastanka akutnog infarkta miokarda kao i pojave nagle srčane smrti (12). Pušenje, nadalje, ima nepovoljne učinke na lipidne parametre. Ono dovodi do porasta koncentracije LDL-a, VLDL-a i triglicerida. S druge strane, pušenje dovodi do sniženja koncentracije HDL-a. Osim učinka na koncentraciju lipida, pušenje utječe i na njihove karakteristike važne za patofiziologiju ateroskleroze. Pokazano je da pušenje dovodi do oksidacije lipidnih čestica što ih čini sklonijima aterosklerotskim procesima (8). Pušenje je također moguće povezati i s pojavnošću šećerne bolesti kao i intolerancije glukoze. U pušača su registrirane akutno povišene vrijednosti krvnog tlaka, vjerojatno kao odraz stimulacije simpatičkoga živčanog sustava. Kronične promjene

krvnog tlaka očituju se prvenstveno u porastu centralnoga arterijskog tlaka (9). Negativni učinci pušenja su dugotrajni. Procjenjuje se tako da osoba koja prestane pušiti tek nakon 5 godina ima kardiovaskularni rizik osobe koja nije pušila. Prestanak pušenja izrazito je važan, a koristi imaju sve osobe koje su prestale bez obzira na količinu cigareta i pušački staž (10). Kod pušenja moguće je vidjeti specifične učinke, odnosno razlike s obzirom na spol. Procjenjuje se kako Republika Hrvatska ima jednu od najvećih incidencija pušenja u Europskoj uniji. Oko 38 % odraslih u našoj zemlji puši. Prema Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, pušenje je češće u muškaraca nego u žena (za oko 20 % veća incidencija) (11). Čini se kako je pušenje povezano s povećanim rizicima kardiovaskularnih događaja naglašenije u žena u ranijoj dobi, jednako tako od prvog infarkta i veza s pušenjem naglašeni-ja je u žena nego u muškaraca.

Utjecaj hipertenzije na razvoj kardiovaskularnih bolesti

Utjecaj hipertenzije na kardiovaskularni sustav, odnosno srce, naziva se zbirnim nazivom hipertenzivna bolest srca. Hipertenzivna bolest srca kao pojam uključuje strukturalne i funkcionalne promjene prvenstveno lijeve klijetke, lijeve pretklijetke i koronarnih arterija. Povišeni krvni tlak dovodi do tlačnog opterećenja lijeve klijetke i posljedične koncentrične hipertrofije. Pojava koncentrične hipertrofije dokazano je jedan od najpreciznijih prediktora neželjenih kardiovaskularnih ishoda. Adekvatno liječenje hipertenzije uz prevenciju nastanka navedenog zadebljanja stijenke lijeve klijetke smatra se najučinkovitijim načinom prevencije nepovoljnih kardiovaskularnih ishoda (12). U većine bolesnika, bez obzira na spol, hipertenzija nastaje bez jasnog uzroka, odnosno kategorizira se u skupinu primarnih hipertenzija. Prevalencija hipertenzije raste pa se tako pretpostavlja da je u proteklih dvadesetak godina porasla gotovo dvostruko. Osim porasta prevalencije, u posljednje je vrijeme prisutan i porast mortaliteta i morbiditeta koji se povezuje s hipertenzijom (13). Prevalencija hipertenzije raste s dobi. Jednako tako ovisna je i o spolu. Veća je u žena nego u muškaraca. Žene s hipertenzijom imaju povišeni rizik razvoja srčanog popuštanja u odnosu na muškarce i to otprilike za 30 %. Patofiziološki gledano, povećano tlačno opterećenje, kako je već spomenuto, dovodi do umnažanja miokardnih stanica, ali jednako tako i do bujanja fibroblasta, odnosno pojave fibroze. Zadebljanje srčanog mišića uz fibrozu stijenke dovodi do smanjenja popustljivosti srca. Zbog smanjene popustljivosti dolazi do porasta tlaka na kraju diastole, odnosno pojave dijastoličke disfunkcije. Hipertenzivno oštećenje srca najčešći je uzrok srčanog popuštanja s očuvanom sistoličkom funkcijom (engl. *heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF). Porast tlaka u klijetki prenosi se na pretklijetku koja se posljedično tome proširuje i podliježe fibroznim

procesima. Dugotrajna hipertenzija može također dovesti i do trajnoga gubitka miocita. Navedeni se proces odvija ponajprije kroz proces apoptoze. Posljedično apoptozi mišićnih stanica srca dolazi do postupne redukcije kontraktilne sposobnosti srca i posljedične sistoličke disfunkcije. Slika hipertenzivne bolesti miokarda nije samo slika zadebljalog srca s dijastoličkom disfunkcijom. U terminalnoj fazi hipertenzivne bolesti srčanog mišića možemo pronaći sliku srca s teško narušenom sistoličkom funkcijom (14). Osim učinka na srčani mišić, arterijska hipertenzija nepovoljno djeluje i na koronarne krvne žile. Poznato je kako je arterijska hipertenzija jedna od najvažnijih korektilbilnih rizičnih čimbenika za aterosklozu svih arterija u tijelu. Koronarne krvne žile su pak posebno osjetljive na aterosklozu. Mehanizam kojim hipertenzija potiče aterosklozu je kompleksan. Smatra se kako hipertenzija dovodi do endotelne disfunkcije i pojave nepovoljne neurohormonalne ravnoteže u organizmu koja doprinosi procesu ateroskleroze. Hipertenzija nadalje mijenja protok kroz intramiokardijalne koronarne žile i tako doprinosi krutosti koronarnih krvnih žila čime može doprinijeti razvoju ateroskleroze koronarnih arterija. Negativan doprinos hipertenzije razvoju koronarne ateroskleroze moguće je vidjeti i kroz odgovor na terapiju. Naime, pokazano je kako adekvatnim liječenjem hipertenzije možemo u znatnoj mjeri smanjiti pojavnost različitih manifestacija koronarne bolesti (15).

Utjecaj spola na razvoj kardiovaskularnih bolesti

Razlike u pojavnosti kardiovaskularnih bolesti između muškaraca i žena posljedica su strukturalnih i hormonalnih različitosti među spolovima. Uočene su i jasne razlike u progresiji bolesti kao i u odgovoru na primijenjene metode liječenja (16). Strukturalne razlike očituju se prvenstveno u razlici u veličini srca i koronarnih krvnih žila. Poznato je da žene imaju manja srca kao i tanje koronarne arterije zbog čega, barem teoretski, imaju veću sklonost razvoju koronarne ateroskleroze. Hormonalne razlike, odnosno utjecaj estrogena, progesterona i testosterona također imaju značajan utjecaj. Poznato je kako estrogen ima protektivan kardiovaskularni učinak. Pad koncentracije estrogena u žena povezan je s porastom incidencije neželjenih kardiovaskularnih događaja (17). Gledano s aspekta progresije bolesti, muškarci imaju veću sklonost pojavi kalcificiranih aterosklerotskih plakova. Žene imaju manju sklonost kalcifikatima plakova, ali je zabilježena nešto veća sklonost rupturama plakova. Osim toga, aterosklerotski procesi u žena imaju veću tendenciju opsežnijeg zahvaćanja koronarnog stabla (18). Terapijski gledano, uočljive su također značajne razlike. Osobe ženskog spola pokazuju bolje odgovore na medikamentoznu terapiju. Učinak ACE inhibitora čini se jači u žena (19). Beta-blokatori, osobito u kombinaciji s tiazidskim

diureticima, također su pokazali veću učinkovitost u žena u odnosu na muškarce (20). Gledano s aspekta invazivnog liječenja koronarne bolesti, zbog manjeg promjera koronarnih krvnih žila, veće sklonosti krvarenju i više komorbiditeta žene su sklonije komplikacijama tijekom različitih invazivnih postupaka (3). Klinička prezentacija u ženskoj populaciji češće je atipična što dodatno može voditi razlikama u odabranim metodama liječenja (2). Premda je učestalost hipertenzije podjednaka u čitavoj populaciji muškaraca i žena, pokazalo se kako je u starijoj dobi hipertenzija ipak češća u žena (21). Srčano se popuštanje također podjednako javlja u obje populacije. Žene su ipak sklonije razvoju srčanog popuštanja s očuvanom ejectionskom frakcijom (HFpEF), dok su muškarci skloniji pojavi srčanog popuštanja s reduciranom ejectionskom frakcijom (engl. *heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF) (22).

Periferna ateroskleroza je bolest koja češće pogađa muškarce, a ponovno je u žena povezana s atipičnom prezentacijom (23). Kako je već spomenuto, aterosklerotski procesi povezuju se s dobro poznatim rizičnim čimbenicima. Postoje značajne razlike u tim rizičnim čimbenicima u odnosu na spol bolesnika. Tako postoje oni koje smatramo zajedničkim rizičnim čimbenicima i oni koji su ovisni o spolu. Zajedničkim rizičnim čimbenicima smatramo pušenje, šećernu bolest, hipertenziju, povišenu razinu LDL-a i pretilost. Centralna pretilost, metabolički sindrom i pušenje smatraju se ipak dominantnije povezani s kardiovaskularnim bolestima u muškaraca (24). Rizični čimbenici za aterosklozu različito djeluju s obzirom na spol. Primjerice, tako HDL svoj protektivni učinak ostvaruje primarno u žena. Nepovoljni učinak LDL kolesterola znatno je naglašeniji u muškaraca (25). Pretilost je pak rizični čimbenik koji se povezuje više s muškarcima. Opisana je izrazitija povezanost pretilosti i moždanog udara u muškaraca (26). Povezanost šećerne bolesti s povišenim rizikom nastanka kardiovaskularnih bolesti i srčanog popuštanja izraženija je u žena u odnosu na muškarce (27). Patofiziološki mehanizmi koji dovode do gore navedenih razlika su raznoliki. Muškarci i žene razlikuju se u odgovoru na stres, odnosno u reaktivnosti autonomnoga živčanog sustava. Muškarci su generalno skloniji vazokonstrukciji, dok su žene sklonije vazodilataciji (28). Estrogen se smatra izuzetno protektivnim hormonom. Poznato je kako estrogen smanjuje razinu LDL-a, lipoproteina A kao i fibrinogena. S druge strane, povisuje razinu protektivnoga HDL-a. Upravo razlikama u razini estrogena tumači se nagli porast učestalosti kardiovaskularnih događaja u žena u menopauzi (29). Testosteron također, premda se to tako najčešće ne smatra, ima protektivnu ulogu. Testosteron, kao i estrogen, snižava razinu LDL-a i povisuje razinu HDL-a (30). U muškaraca dolazi do postupnog i linearnog snižavanja razine testosterona s godinama. S druge strane, u žena dolazi do naglog pada razine estrogena u menopauzi. S obzirom na to kod muška-

raca je moguće vidjeti linearni porast kardiovaskularnog rizika s godinama. Kod žena pak postoji izraziti skok u učestalosti kardiovaskularnih događaja koji je povezan s menopauzom. U žena je izraženija genetska povezanost s nastupom kardiovaskularnih bolesti, ali je isto tako poznato kako se sklonost kardiovaskularnim bolestima značajnije nasljeđuje od muškog pretka (31). Značajnu razliku među spolovima vidimo i kod izvođenja različitih dijagnostičkih testova. Poznata je tako manja točnost ergometrijskog testiranja u žena. Manja vrijednost ergometrije u žena posljedica je učestalijih nespecifičnih ST-T promjena, manje voltaže EKG-a, kao i generalno veće učestalosti lažno pozitivnih rezultata ergometrijskog testiranja. Scintigrafsko testiranje ishemijske bolesti također je manje pouzdano u žena. Navedeno se tumači manjim volumenom srca kao i mogućom atenuacijom signala zbog tkiva dojke (32).

Nadalje, postoje i značajne razlike u terapijskim odgovorima kod muškaraca i žena. Osim razlika u medikamentoznoj terapiji gdje je dokazano kako su u sekundarnoj prevenciji u oba spola jednako učinkoviti statini, beta blokatori i acetilsalicilna kiselina, jednako tako sličnu učinkovitost, za oba spola, u redukciji smrtnosti od akutnoga koronarnog sindroma pružaju i intervencijske metode. Čini se da je ipak korist transradijalnog pristupa naglašenija u muškoj nego ženskoj populaciji. Osim toga, u žena se češće registriraju komplikacije invazivnih procedura zbog veće sklonosti krvarenju. S druge strane, muškarci pak pokazuju lošiji odgovor na primjenu resinhronizacijske terapije u odnosu na žene. Transkatane ugradnje zalistaka (TAVI procedure) udružene su s više komplikacija u ženskoj populaciji (33).

Zaključak

Pušenje i hipertenzija vrlo su važni rizični čimbenici povezani s razvojem ateroskleroze. Osobito je važno njihovo poznavanje s obzirom na to da spadaju u uzročnike koji se mogu adekvatno liječiti, odnosno prekinuti. Ateroskleroza, kojoj su oni jedan od najvažnijih uzroka, s druge strane je na prvome mjestu kao uzročnik kardiovaskularnog morta-

liteta i morbiditeta. Klinički entiteti koji su povezani s aterosklerozom nalaze se na prvom mjestu po smrtnosti kako u svijetu tako i u Republici Hrvatskoj. Hipertenzija, osim izazivanja i ubrzavanja procesa ateroskleroze, može i izravno dovesti do oštećenja miocita, odnosno do pojave najprije dijastoličke, a potom i sistoličke disfunkcije lijeve klijetke. Na taj način hipertenzija ima dvostruko negativni učinak na zdravlje srca. Prestanak pušenja kao i adekvatno liječenje hipertenzije dovode do značajne redukcije pojavnosti kardiovaskularnih bolesti. Poznavanje patofizioloških mehanizama kao i poveznica između ovih dvaju rizičnih čimbenika i neželjenih kardiovaskularnih događaja ključno je u borbi protiv njihovih negativnih posljedica. Posljednjih se godina prepoznaje značajna razlika u prezentaciji kardiovaskularnih bolesti s obzirom na spol naših bolesnika. Spol značajno utječe na prevalenciju pojedinih kardiovaskularnih bolesti. Osim toga, postoje izrazite razlike u prezentaciji, odnosno kliničkoj slici kod bolesnika ovisno o spolu. Dijagnostički testovi, koji se danas koriste u kardiologiji, pokazuju različite rezultate u muškoj odnosno ženskoj populaciji. Uočavaju se i znatne, klinički relevantne razlike u odgovoru na terapijske modalitete, kako one medikamentozne tako i one invazivne. Pojedine medikamentozne terapije pokazuju jasnu razliku u učinkovitosti u muškoj odnosno ženskoj populaciji. Osim toga, učinkovitost invazivnih kardioloških postupaka bitno se razlikuje u odnosu na spol. Primijećene su također i razlike s obzirom na pojavu komplikacija tijekom pojedinih invazivnih kardioloških terapijskih postupaka. Prepoznavanje specifičnosti naših bolesnika s obzirom na spol izrazito je važno. Poznavanje gore navedenih razlika može nam pomoći u ispravnoj procjeni bolesnika tijekom prve kliničke prezentacije. Štoviše, svijest o tim razlikama može dovesti do upotrebe ispravnih dijagnostičkih postupaka. Primjena terapijskih postupaka i modaliteta može se također modificirati poznavajući navedene razlike. Sveukupno gledano, poznavanje razlika temeljenih na spolu naših bolesnika može nam omogućiti postizanje boljih ishoda liječenja.

LITERATURA

1. Anand S, Srinath RK, Prabhakaran D. CRC Press; 2023. Public Health Approach to Cardiovascular Disease Prevention & Management
2. Gallucci G, Tartarone A, Lerose R, Lalinga AV, Capobianco AM. Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation. *J Thorac Dis.* 2020 Jul;12(7):3866-3876. doi: 10.21037/jtd.2020.02.47.
3. Oono IP, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and stroke. *J Public Health (Oxf).* 2011 Dec;33(4):496-502. doi: 10.1093/pubmed/fdr025.
4. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002;2:372-7
5. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Sep 20;46(6):937-54. doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.074.
6. Solak ZA, Kabaroglu C, Cok G, Parildar Z, Bayindir U, Ozmen D i sur. Effect of different levels of cigarette smoking on lipid peroxidation, glutathione enzymes and paraoxonase 1 activity in healthy people. *Clin Exp Med.* 2005 Oct;5(3):99-105. doi: 10.1007/s10238-005-0072-5.
7. Virdis A, Giannarelli C, Neves MF, Taddei S, Ghiadoni L. Cigarette smoking and hypertension. *Curr Pharm Des.* 2010;16(23):2518-25. doi: 10.2174/138161210792062920.
8. Duncan MS, Freiberg MS, Greevy RA Jr, Kundu S, Vasan RS, Tindle HA. Association of Smoking Cessation With Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA.* 2019 Aug 20;322(7):642-650. doi: 10.1001/jama.2019.10298.
9. Huang X, Hu L, Long Z, Wang X, Wu J, Cai J. Hypertensive Heart Disease: Mechanisms, Diagnosis and Treatment. *Rev Cardiovasc Med.* 2024 Mar;25(3):93
10. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO et al. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Dec 22;76(25):2982-302
11. Hrvatski zavod za javno zdravstvo / Služba za epidemiologiju i prevenciju kroničnih nezaraznih bolesti / Pušenje je vodeći čimbenik rizika za zdravlje. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/pusenje-je-vodeci-cimbenik-rizika-za-zdravlje/> (Pristupljeno: 30. listopada 2025.)
12. Shams P, Tackling G, Borgade MB. Hypertensive heart disease. *NCBI Stat Pearls.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539800/>
13. Volpe M, Gallo G. Hypertension, coronary artery disease and myocardial ischemic syndrome. *Vasc Pharm* 2023;153
14. Betai D, Ahmed AS, Savena P, et al. *Cureus* 2024;5:16e59663
15. Campbell KR. Women and Cardiovascular Disease : Addressing Disparities in ColleCare. *World Scientific*; [Feb; 2023]. 2015. Women and cardiovascular disease: addressing disparities in care.
16. Wentzel JJ, Papafaklis MI, Antoniadis AP, et al Sex-related differences in plaque characteristics and endothelial shear stress related plaque-progression in human coronary arteries. *Atherosclerosis.* 2022;342:9-18.
17. Seeland U, Regitz-Zagrosek V Sex and gender differences in cardiovascular drug therapy. *Handb Exp Pharmacol.* 2012:211-236.
18. Wassertheil-Smoller S, Psaty B, Greenland P, et al. Association between cardiovascular outcomes and antihypertensive drug treatment in older women. *Wassertheil-Smoller S, Psaty B, Greenland P, et al. JAMA.* 2004;292:2849-2859
19. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. *Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Circulation.* 2011;124:2145-2154
20. Humphries KH, Izadnegahdar M, Sedlak T, et al. Sex differences in cardiovascular disease - impact on care and outcomes. *Humphries KH, Izadnegahdar M, Sedlak T, et al. Front Neuroendocrinol.* 2017;46:46-70
21. Den Ruijter HM, Haitjema S, Asselbergs FW, Pasterkamp G. Sex matters to the heart: a special issue dedicated to the impact of sex related differences of cardiovascular diseases. *Atherosclerosis.* 2015;241:205-207.

22. De Smedt D, De Bacquer D, De Sutter J, et al. The gender gap in risk factor control: effects of age and education on the control of cardiovascular risk factors in male and female coronary patients. The EUROASPIRE IV study by the European Society of Cardiology. *Int J Cardiol.* 2016;209:284–290.
23. Lewington S, Whitlock G, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure. *Prospective Studies Collaboration. Lancet.* 2008;370:1829–1839
24. Sex disparities in risk and risk factors for ischemic heart disease in the Asia-Pacific region. Peters SA, Woodward M, Lam TH, et al. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21:639–646
25. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. *Am J Cardiol.* 1974;34:29–34
26. Prajapati C, Koivumäki J, Pekkanen-Mattila M, Aalto-Setälä K. Sex differences in heart: from basics to clinics. *Eur J Med Res.* 2022;27:241
27. Rossouw J. Hormones, genetic factors, and gender differences in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2002;53:550–557
28. Muller M, van der Schouw YT, Thijssen JH, Grobbee DE. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5076–5086
29. O'Neil A, Scovelle AJ, Milner AJ, Kavanagh A. Gender/sex as a social determinant of cardiovascular risk. *Circulation.* 2018;137:854–864.
30. Polyak A, Wei J, Gulati M, Merz NB. Clinical aspects of ischemia with no obstructive coronary artery disease (INOCA) *Am Heart J Plus.* 2024;37
31. Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J.* 2016;37:24–34
32. Oono IP, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and stroke. *J Public Health (Oxf)* 2011;33:496-502
33. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002;2:372-7

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

izv. prof. dr. sc. Tomislav Letilović, dr. med.
Zavod za kardiologiju, Klinika za unutarnje
bolesti, KB Merkur
Zajčeva 19, 10 000 Zagreb
e-mail: tomislavletilovic@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

3. studenoga 2025./November 3, 2025

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

28. siječnja 2026./January 28, 2026

