

## KARDIOVASKULÁRNÍ SYSTÉM A POHLAVNÍ ROZDÍLY

J. Švíglerová, J. Kuncová, M. Štengl

Ústav fyziologie a Biomedicínské centrum LF UK v Plzni

Většina klinických i experimentálních studií provedených do 70. let minulého století byla uskutečněna na mladých dospělých mužích, respektive samcích laboratorních zvířat. Nejsilnějším argumentem pro tento úzus byly hormonální změny samic spojené s menstruačním cyklem, které by mohly komplikovat interpretaci experimentálních dat získaných od jedinců ženského pohlaví (1). V posledních letech naštěstí dochází k pozvolnému odbourávání „genderových stereotypů“ ve výzkumu, což vede k odhalování výrazných pohlavních rozdílů týkajících se zdravého myokardu a jeho inervace, ale i četnosti výskytu, průběhu a prognózy některých kardiovaskulárních chorob včetně odpovědi na léčbu těchto onemocnění. Přes velkou pozornost věnovanou studiu rozdílů mezi ženským a mužským srdcem nebyla některá fakta dosud uspokojivě vysvětlena a některé skutečnosti na své odhalení zcela jistě čekají.

Rozdíl mezi mužským a ženským organismem nespočívá jen v odlišném množství secerovaných pohlavních hormonů, ale týká se anatomie, funkce a patologie téměř všech orgánových systémů, kardiovaskulární aparát nevyjímaje (2). Morfologické rozdíly mezi srdcem dospělého muže a ženy spočívají zejména v hmotnosti srdce a počtu kardiomyocytů. V prepubertálním období se hmotnost srdce mezi pohlavími neliší. Relativní hmotnost srdce dospělého muže je významně vyšší než u ženy, věkem se však postupně snižuje, zatímco relativní hmotnost srdce dospělé ženy se nemění. Počet kardiomyocytů, který v prepubertálním období nevykazuje mezipohlavní rozdíly, u mužů po pubertě klesá a je doprovázen kompenzatorní hypertrofií srdečních buněk. Ztráta kardiomyocytů ani jejich hypertrofie v závislosti na věku nebyla u žen prokázána (3). Funkční vyšetření prokázala lepší systolickou funkci levé komory (4) a vyšší ejekční frakci (5) u zdravých dospělých žen.

Experimentální studie prováděné na malých laboratorních zvířatech, zejména na potkanech, ukázaly mezipohlavní rozdíly v hladině mRNA strukturálních i kontraktilních proteinů (6) a v expresi proteinů ovlivňujících vápníkový metabolismus srdeční buňky. V samičích srdcích potkana byla zjištěna zvýšená exprese proteinů  $I_{CaL}$ <sup>1</sup>, RyR<sup>2</sup> a NCX<sup>3</sup>, zatímco exprese SERCA a fosfolambanu nevykazovala významné mezipohlavní rozdíly (7). Rozdíly v kontraktilitě byly odhaleny u dospělých potkanů: samčí myokard vykazoval

---

<sup>1</sup> vápníkový proud L-typu

<sup>2</sup> ryanodinový receptor

<sup>3</sup> sodíko-vápníkový výměník

signifikantně větší sílu kontrakce na úrovni celého srdce (8) i jednotlivých kardiomyocytů (9). Výsledky experimentů prováděných na multicelulárních preparátech nejsou zatím jednoznačné – nejprve nebyly zjištěny významné mezipohlavní rozdíly (10), pozdější pokusy však prokázaly vyšší sílu kontrakce levokomorového papilárního svalu u starších samců potkana nikoliv však u zvířat mladších 6 měsíců (11).

Mezipohlavní rozdíly byly objeveny i v oblasti autonomní inervace srdce. Obecně platí, že ženy mají vyšší tonus parasympatické srdeční inervace než muži (12). Po 50. roce života dochází u žen k mírnému poklesu tonu parasympatiku, zatímco u mužů změna autonomní inervace srdce v závislosti na věku popsána nebyla (13). Mezipohlavní rozdíly byly prokázány v aferentní, centrální i eferentní části autonomního nervového systému. Týkají se zejména počtu neuronů, koncentrace mediátorů a jejich metabolismu, ale i funkce jednotlivých složek reflexního oblouku (14). Například na receptorové úrovni byla u mužských kardiomyocytů zjištěna vyšší hustota  $\beta$ -adrenergních receptorů, s čímž pravděpodobně souvisí vyšší inotropní odpověď na sympatickou stimulaci a významnější vzestup systolického krevního tlaku ve stresových situacích u mužů (15).

Již od dětského věku ženy vykazují vyšší klidovou srdeční frekvenci. Vzhledem k vyššímu parasympatickému tonu u žen je nutné hledat vysvětlení mimo autonomní srdeční inervaci, příčinou je pravděpodobně vyšší funkční rezerva u mužů. U mužů v pubertě dochází ke zkrácení korigovaného QT intervalu, zatímco u ženy zůstává stejný, rozdíl se stírá po 50. roce života. Za změnami pravděpodobně stojí endokrinní faktory, protože u žen byla prokázána závislost trvání QT intervalu na fázi menstruačního cyklu (16). Mezipohlavní rozdíly byly zdokumentovány i u dalších elektrofyziologických parametrů: u dospělých mužů bylo naměřeno delší trvání sinusového cyklu, QRS intervalu a zotavovacího času sinoatriálního uzlu (17). Z elektrofyziologických studií rovněž vyplývá vyšší incidence sinusové tachykardie, syndromu dlouhého QT, atrioventrikulární reentry tachykardie a některých arytmií indukovaných farmaky u žen, zatímco výskyt síňové fibrilace a riziko náhlé srdeční smrti je častější u mužů (18). U žen byla navíc prokázána vyšší náchylnost ke vzniku arytmií v těhotenství a během luteální fáze menstruačního cyklu (19). Výše popsané elektrofyziologické rozdíly mezi pohlavími jsou nejčastěji dávány do souvislosti s pohlavními rozdíly v proudech  $I_{CaL}$  a  $I_K$  (20), svoji roli může hrát také různý tonus jednotlivých větví autonomního nervového systému (14, 21).

Hodnota systolického tlaku u žen ve fertilním období je nižší ve srovnání se stejně starými muži, po menopauze se tento poměr obrací. Diastolický tlak u žen je mírně nižší než u mužů nezávisle na věku. Výskyt hypertenze je u dospělých žen nižší, po 50. roce života stejný nebo dokonce vyšší než u mužů (22). To pravděpodobně souvisí s účinkem estrogenů, které mají vazodilatační účinek, snižují tonus sympatiku a mají protektivní účinek na cévní stěnu i myokard (23).

Statistické výsledky ukazují, že ženy v premenopauzálním období jsou méně ohroženy většinou kardiovaskulárních chorob, což je často zjednodušeně vysvětlováno kardioprotektivním účinkem estrogenu. Interpretace však není tak jednoduchá, už jen proto, že výskyt některých odlišností závislých na pohlaví není vázán pouze na fertilní období, ale rozdíly se objevují už v prepubertálním (dokonce i prenatalním) období nebo přetrvávají až do postklimakterického věku. Navíc bylo zjištěno, že substituční podávání estrogenu že-

nám po klimakteriu nevykazuje tolik očekávanou kardioprotekci, ale naopak může vést ke zhoršení průběhu kardiovaskulárních chorob včetně výskytu dalších nežádoucích účinků (24). Za mezipohlavními rozdíly týkajícími se kardiovaskulárního aparátu stojí pravděpodobně i další pohlavní hormony a příčinu je třeba hledat i na chromozomální úrovni (25).

Z uvedených skutečností (které však zdaleka neobsahují všechny dosud zjištěné odlišnosti) je zřejmé, že rozdíly mezi ženským a mužským srdcem nelze opomíjet. Správně vedený medicínský výzkum by měl zohledňovat otázku pohlaví zkoumaných subjektů ve všech fázích badatelského procesu, včetně stanovení východisek a cílů, návrhu a plánu pokusů, statistické analýzy, popisu výsledků a jejich případné aplikaci do humánní medicíny (26). Dnes je již jisté, že mezipohlavní rozdíly v morfologii a funkci kardiovaskulárního systému nelze přehlížet a v řadě případů pravděpodobně dojde k vypracování pohlavně diferencovaných diagnostických, terapeutických, ale i preventivních postupů.

Tato práce byla podporována Programem rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy (projekt č. P36) a projektem ED2.1.00/03.0076 Evropského fondu pro regionální rozvoj.

## SOUHRN

Rozdíl mezi mužským a ženským organismem nespočívá jen v odlišném množství secerovaných pohlavních hormonů, ale týká se anatomie, funkce a patologie téměř všech orgánových systémů, kardiovaskulární aparát nevyjímaje. Autoři popisují mezipohlavní rozdíly v morfologii, fyziologii a autonomní inervaci srdce a cév a zmiňují některé, na pohlaví vázané, odlišnosti onemocnění kardiovaskulárního systému.

### *Cardiovascular system and gender differences*

#### SUMMARY

The difference between male and female organism is not only different amount of sex hormones secreted. Gender differences in anatomy, function and pathology of almost all organ systems, including the cardiovascular system were identified. The authors describe the gender differences in morphology and physiology of the heart and vessels, in cardiac autonomic innervation and they mention some gender related attributes of cardiovascular diseases.

#### LITERATURA

1. Huxley V. H.: Sex and the cardiovascular system: the intriguing tale of how women and men regulate cardiovascular function differently. *Adv. Physiol. Educ.* 31, 2007: 17–22. – 2. Pilote L., Dasgupta K., Guru V. et al.: A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *CMAJ.* 176, 2007: 1–44. – 3. Olivetti G., Giordano G., Corradi D. et al.: Gender differences and aging: effects on the human heart. *J. Am. Coll. Cardiol.* 26, 1995: 1068–1079. – 4. Celentano A., Palmieri V., Arezzi E.: Gender differences in left

ventricular chamber and midwall systolic function in normotensive and hypertensive adults. *J. Hypertens.* 21, 2003: 1415–1423. – 5. Chung A. K., Das S. R., Leonard D.: Women have higher left ventricular ejection fractions than men independent of differences in left ventricular volume: the Dallas Heart Study. *Circulation.* 113, 2006: 1597–1604. – 6. Rosenkranz-Weiss P., Tomek R. J., Mathew J., Eghbali M.: Gender-specific differences in expression of mRNAs for functional and structural proteins in rat ventricular myocardium. *J. Moll. Cell. Cardiol.* 26, 1994: 261–270. – 7. Chu S. H., Sutherland K., Beck J. et al.: Sex differences in expression of calcium-handling proteins and beta-adrenergic receptors in rat heart ventricle. *Life Sci.* 76, 2005: 2735–2749. – 8. Schaible T. F., Sheuer J.: Comparison of heart function in male and female rats. *Basic Res. Cardiol.* 79, 1984: 402–412. – 9. Farrell S. R., Ross J. L., Howlett S. E.: Sex differences in mechanisms of cardiac excitation-contraction coupling in rat ventricular myocytes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 299, 2010: 36–45. – 10. Capasso J. M., Remily R. M., Smith R. H., Sonnenblick E. H.: Sex differences in myocardial contractility in the rat. *Basic Res. Cardiol.* 78, 1983: 156–171. – 11. Leblanc N., Chartier D., Gosselin H., Rouleau J. L.: AGE and gender differences in excitation-contraction coupling of the rat ventricle. *J. Physiol.* 511, 1998: 533–548. – 12. Ramaekers D., Ector H., Aubert A. E. et al.: Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? *Eur. Heart J.* 19, 1998: 1334–1341. – 13. Kuo T. B., Lin T., Yang C. C.: Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am. J. Physiol.* 277, 1999: 2233–2239. – 14. Dart A. M., Du X. J., Kingwell B. A.: Gender, sex hormones and autonomic nervous control of the cardiovascular system. *Cardiovasc. Res.* 53, 2002: 678–687. – 15. Matthews K. A., Stoney C. M.: Influences of sex and age on cardiovascular responses during stress. *Psychosom. Med.* 50, 1988: 46–56. – 16. Burke J. H., Goldberger J. J., Ehler F. A.: Gender differences in heart rate before and after autonomic blockade: evidence against an intrinsic gender effect. *Am. J. Med.* 100, 1996: 537–543. – 17. Taneja T, Mahner B. W., Passman R. et al.: Effects of sex and age on electrocardiographic and cardiac electrophysiological properties in adults. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 24, 2001: 16–21. – 18. Villareal R. P., Woodruff A. L., Masumi A.: Gender and cardiac arrhythmias. *Tex. Heart Inst. J.* 28, 2001: 265–275. – 19. Santangeli P., di Biase L., Pelargonio G., Natale A.: Outcome of invasive electrophysiological procedures and gender: are males and females the same? *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 22, 2011: 605–612. – 20. Pham T. V., Rosen M. R.: Sex, hormones, and repolarization. *Cardiovasc. Res.* 53, 2002: 740–751. – 21. Larsen J. A., Kadish A. H.: Effects of gender on cardiac arrhythmias. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 9, 1998: 655–664. – 22. Oparil S., Miller A. P.: Gender and blood pressure. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 7, 2005: 300–309. – 23. Mendelsohn M. E., Karas R. H.: The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N. Engl. J. Med.* 340, 1999: 1801–1811. – 24. Rossouw J. E., Anderson G. L., Prentice R. L.: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 288, 2002: 321–333. – 25. Leinwand L. A.: Sex is a potent modifier of the cardiovascular system. *J. Clin. Invest.* 112, 2003: 302–307. – 26. Geller S. E., Koch A., Pellettieri B., Carnes M. : Inclusion, analysis, and reporting of sex and race/ethnicity in clinical trials: have we made progress? *J. Womens Health (Larchmt).* 20, 2011: 315–320.

Adresa autorky: J. Š., Alej Svobody 76, 301 66 Plzeň