

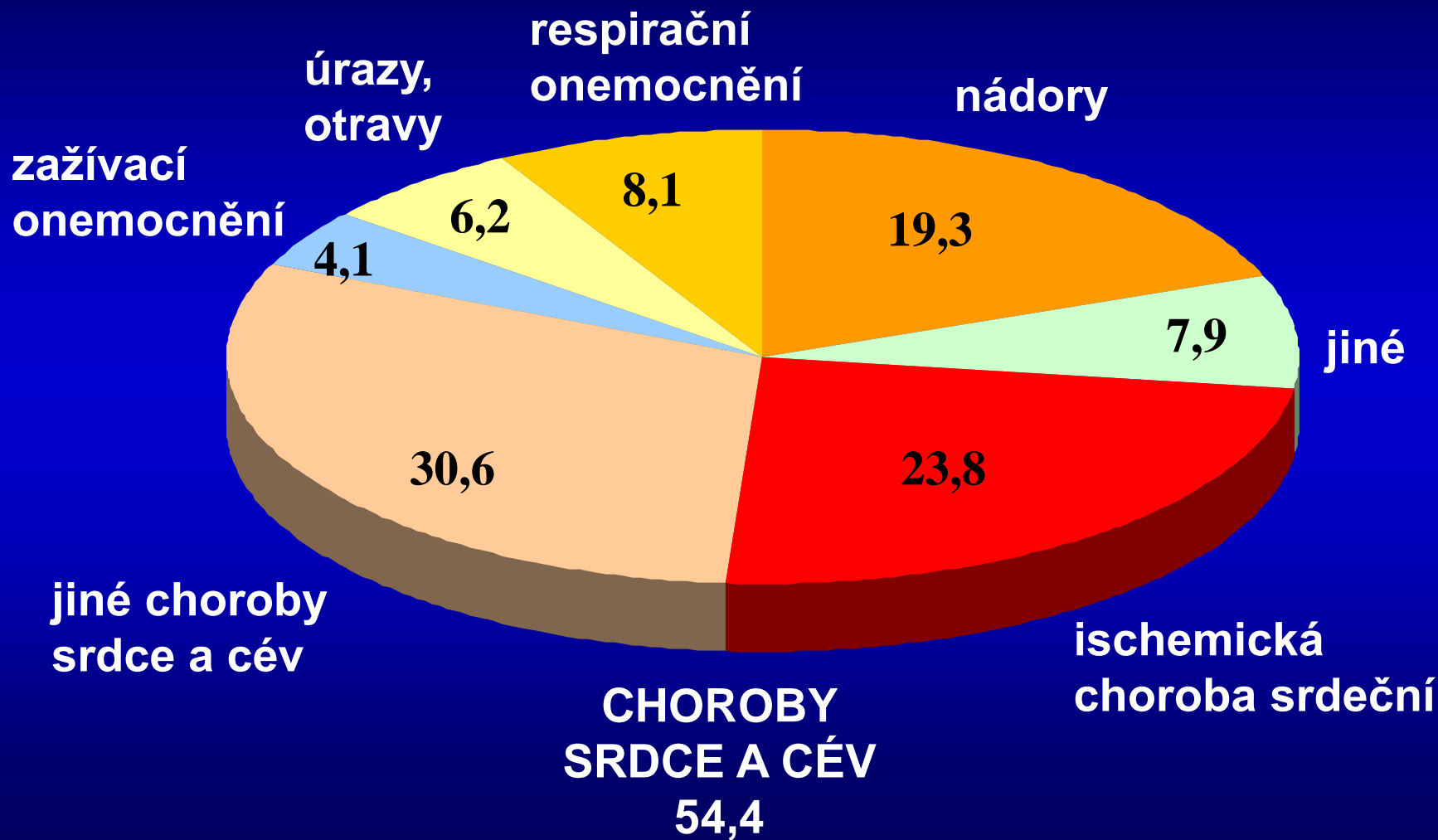
POHLAVNÍ ROZDÍLY A KARDIOVASKULÁRNÍ SYSTÉM

B. Ošťádal

Fyziologický ústav AV ČR Praha



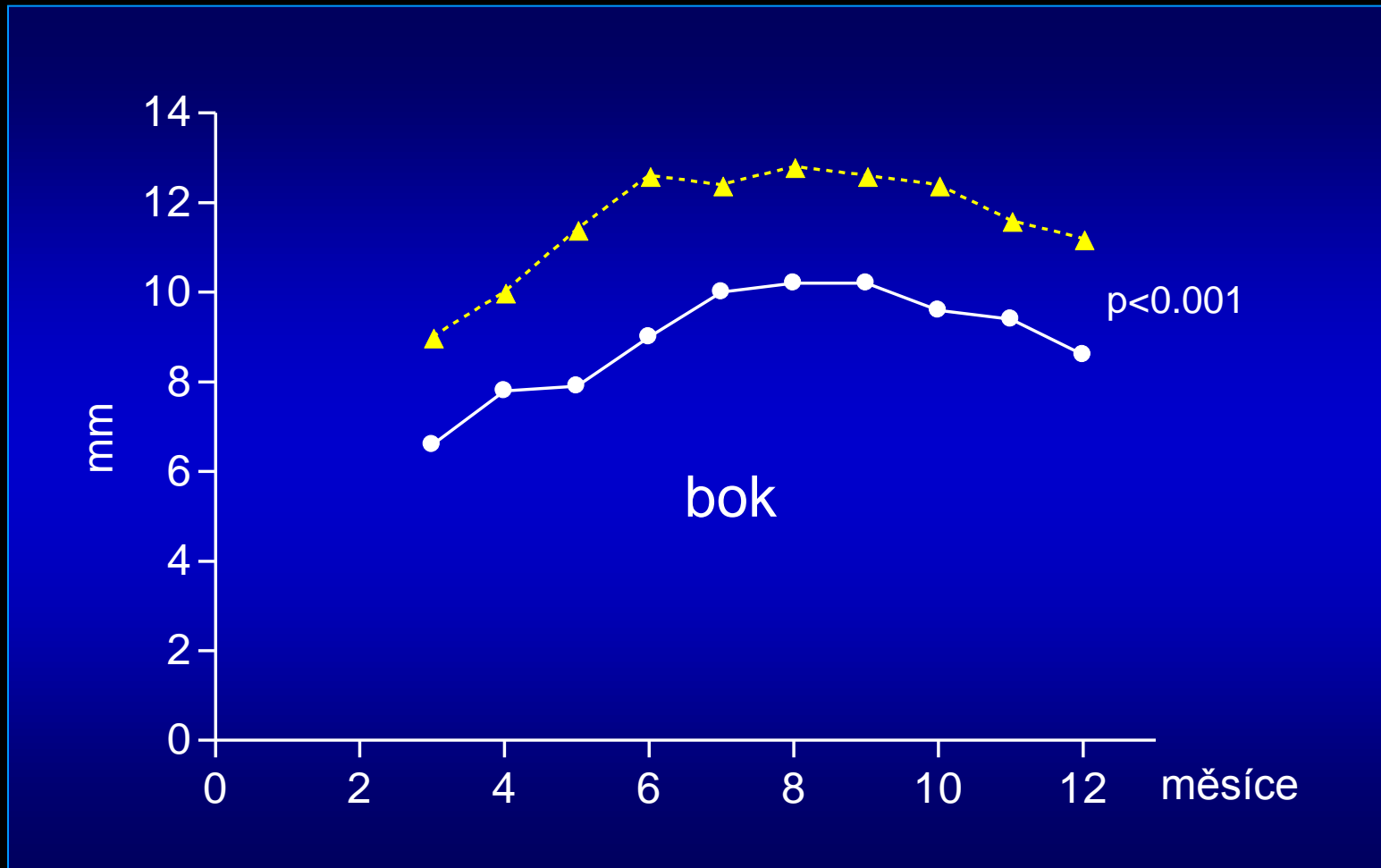
MORTALITA



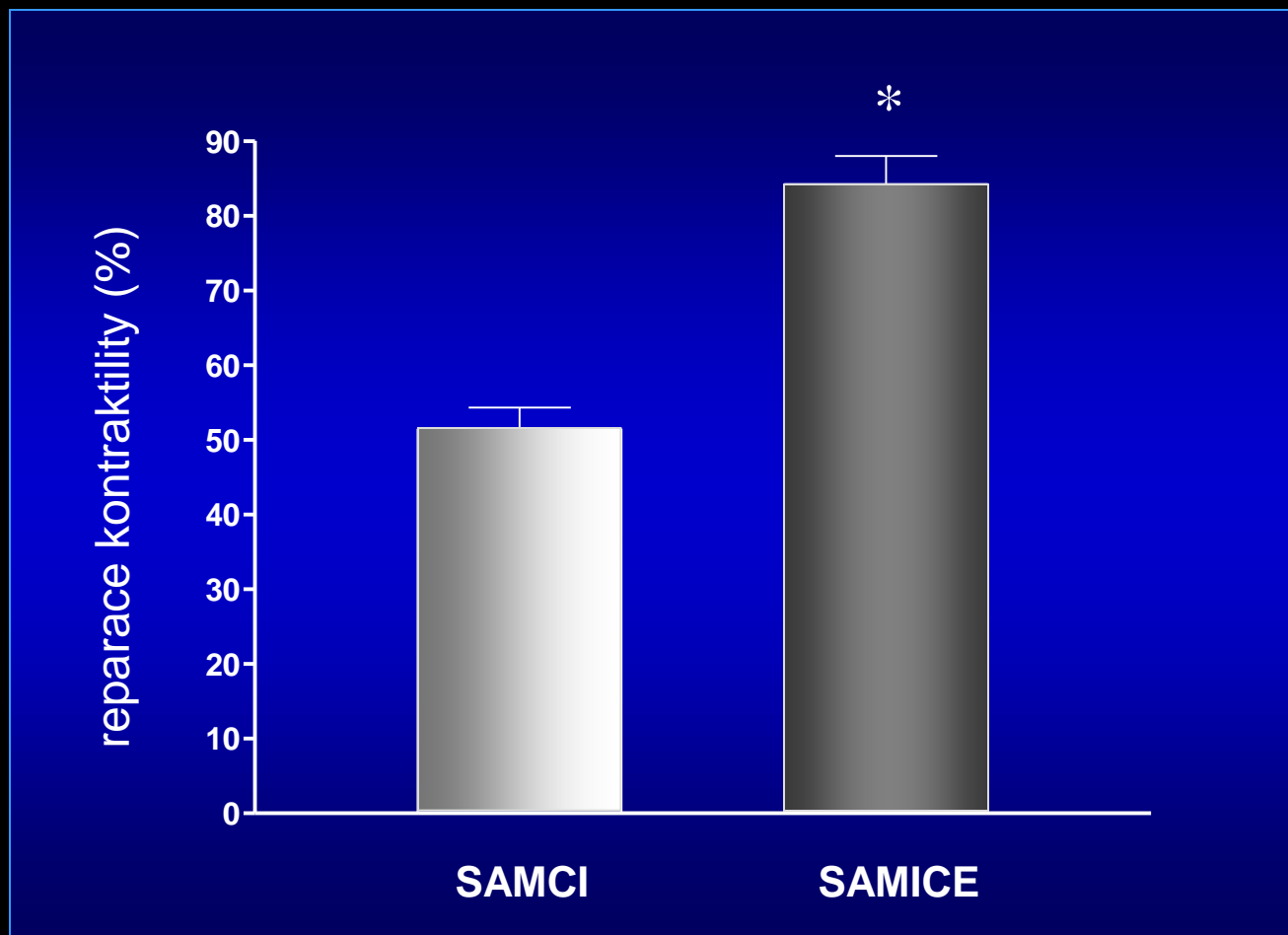
A co srdce?



POHLAVNÍ ROZDÍLY TLOUŠŤKA KOŽNÍ ŘASY U DĚTÍ



POHLAVNÍ ROZDÍLY V ODOLNOSTI SRDEČNÍHO SVALU K HYPOXII



Ošťádal a spol. 1984



„study in the early 1980s (Ostadal et al. 1984) first described a gender dimorphism of myocardial resistance in female vs. male rats exposed to acute hypoxia....“

Ou et al.

J Appl Physiol 1994

Kolodgie et al.

J Mol Cell Cardiol 1997

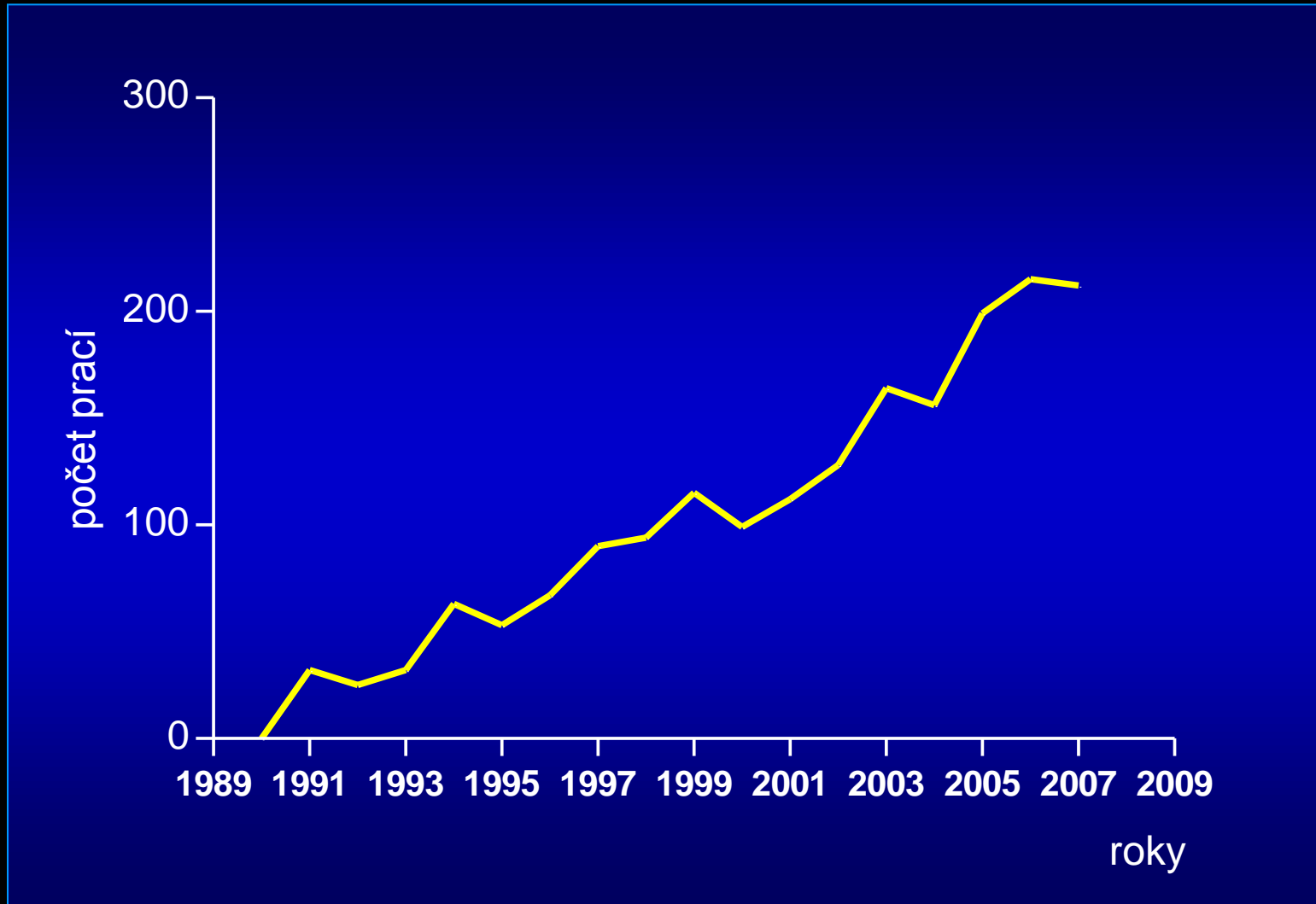
Moolman

Cardiovasc Res 2006



POHLAVNÍ ROZDÍLY – SRDCE

Web of Science



CO JE PŘÍČINOU ?

- vzestup zájmu o pohlavní rozdíly v citlivosti ke kardiovaskulárním chorobám
- rozporuplné názory na hormonální substituční terapii v menopauze



NORMÁLNÍ MYOKARD



STÁRNUTÍ KARDIOMYOCYTŮ

věk 20-90 let

MUŽI

LK – ↓ myocytů - 45mil/rok

PK – ↓ myocytů - 19mil/rok

ŽENY

LK – počet se nemění

PK – počet se nemění

PRŮMĚR MYOCYTŮ vzestup v průběhu života (opice)

SAMCI

51%

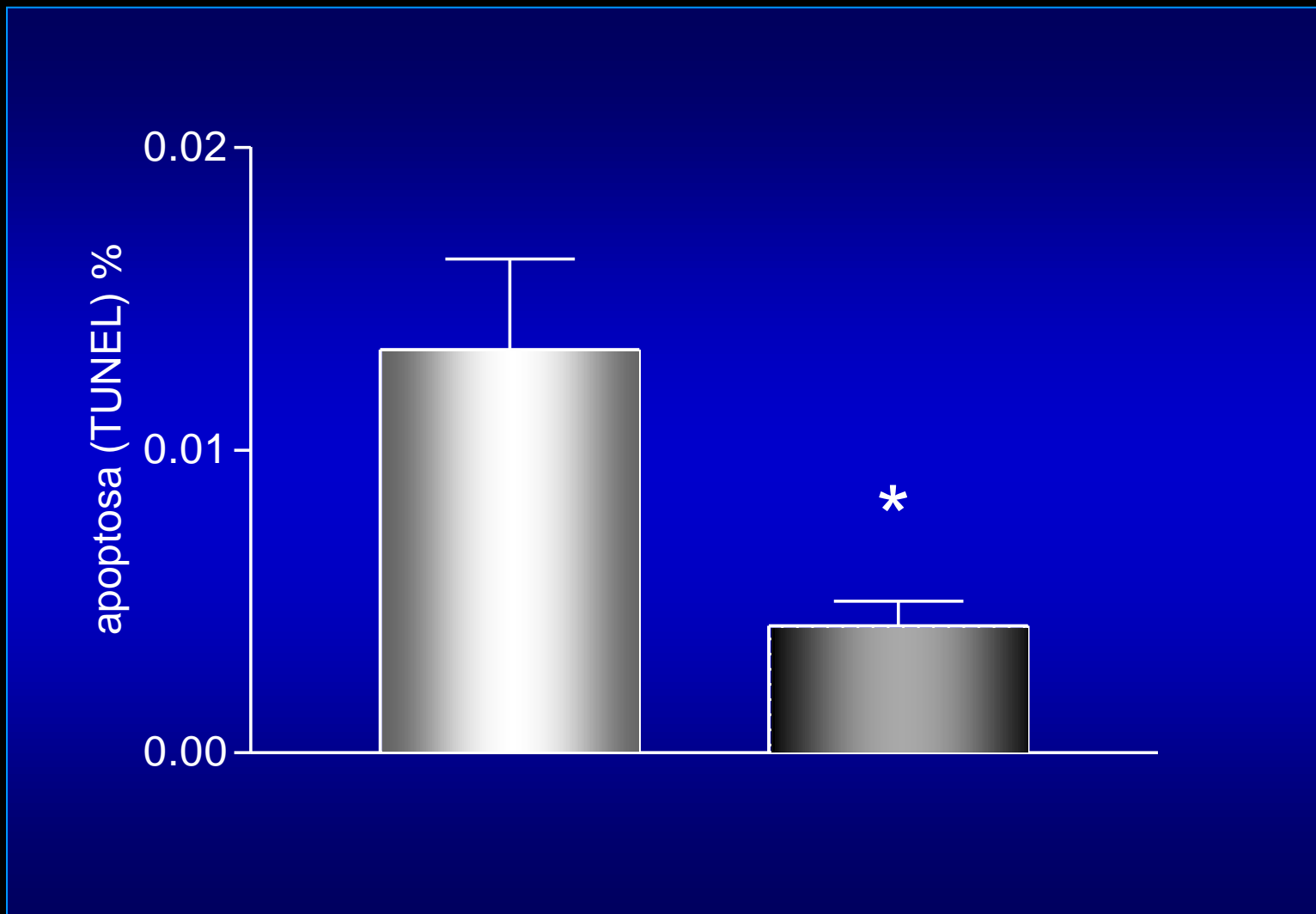
SAMICE

8%

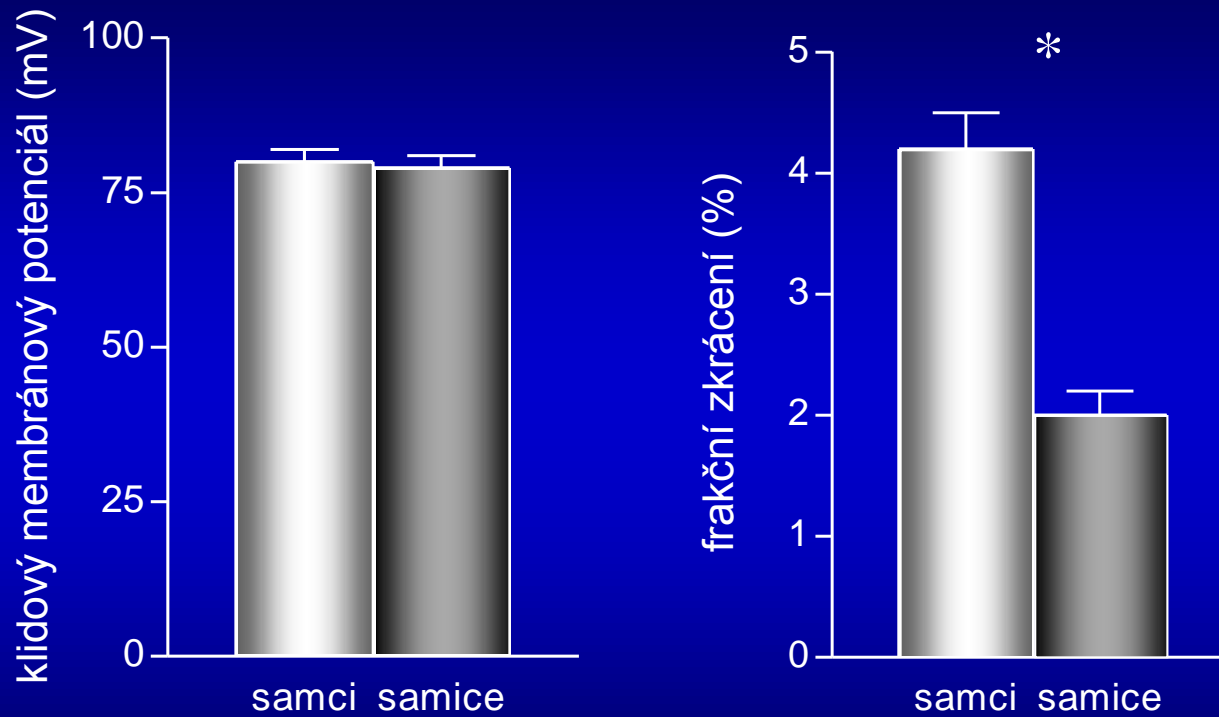
Zhang a spol. 2007

POHLAVNÍ ROZDÍLY – SRDCE

apoptosa v normálním lidském srdci (21 – 93 let)



KONTRAKTILNÍ PARAMETRY U SAMCŮ A SAMIC izolované komorové myocyty



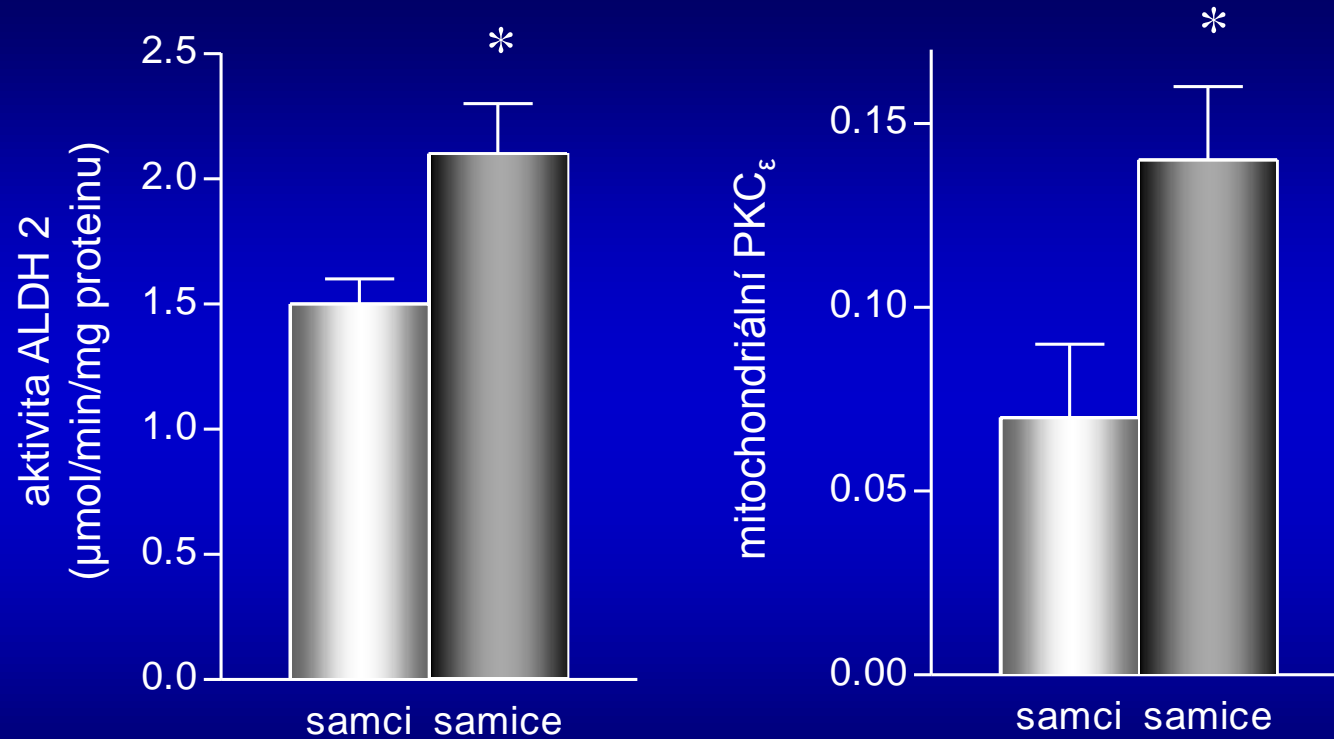
POHLAVNÍ ROZDÍLY NA MOLEKULÁRNÍ ÚROVNI samičí myocyty

- ↓ L-type kalciové kanály
- ↓ kalcium v SR
- ↑ Na/Ca výměník
- ↓ vychytávání Ca v mitochondriích
- ↓ obsah Ca v mitochondriích
- ↓ ROS
- ↓ hustota adrenergních receptorů



SRDEČNÍ MITOCHONDRIE

mitochondriální proteiny u samců a samic



POHLAVNÍ ROZDÍLY – CÉVY

vliv estrogenů

- ↓ LDL, ↑ HDL
- ↓ oxidace lipoproteinů
- ↓ rozvoj aterosklerotických změn
- ↑ agregace
- ↓ intravaskulární akumulace kolagenu
- ↓ proliferace hladkého svalu cévního
- ↑ relaxace (NO)
- ↓ kontrakce cév (Ca^{2+})



PATHOLOGICKÉ STAVY



POHLAVNÍ ROZDÍLY A LIDSKÉ CHOROBY

ženy jsou

citlivější

- deprese
- osteoporosa
- plicní karcinom (kouření)

odolnější

- kardiovaskulární choroby (do menopausy)

není pohlavní rozdíl

- infekční choroby



POHLAVNÍ ROZDÍLY KARDIOVASKULÁRNÍ CHOROBY

- ICHS
- aterosklerosa
- hypertenze
- arytmie
- remodelace



ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDEČNÍ U ŽEN

➤ před menopausou

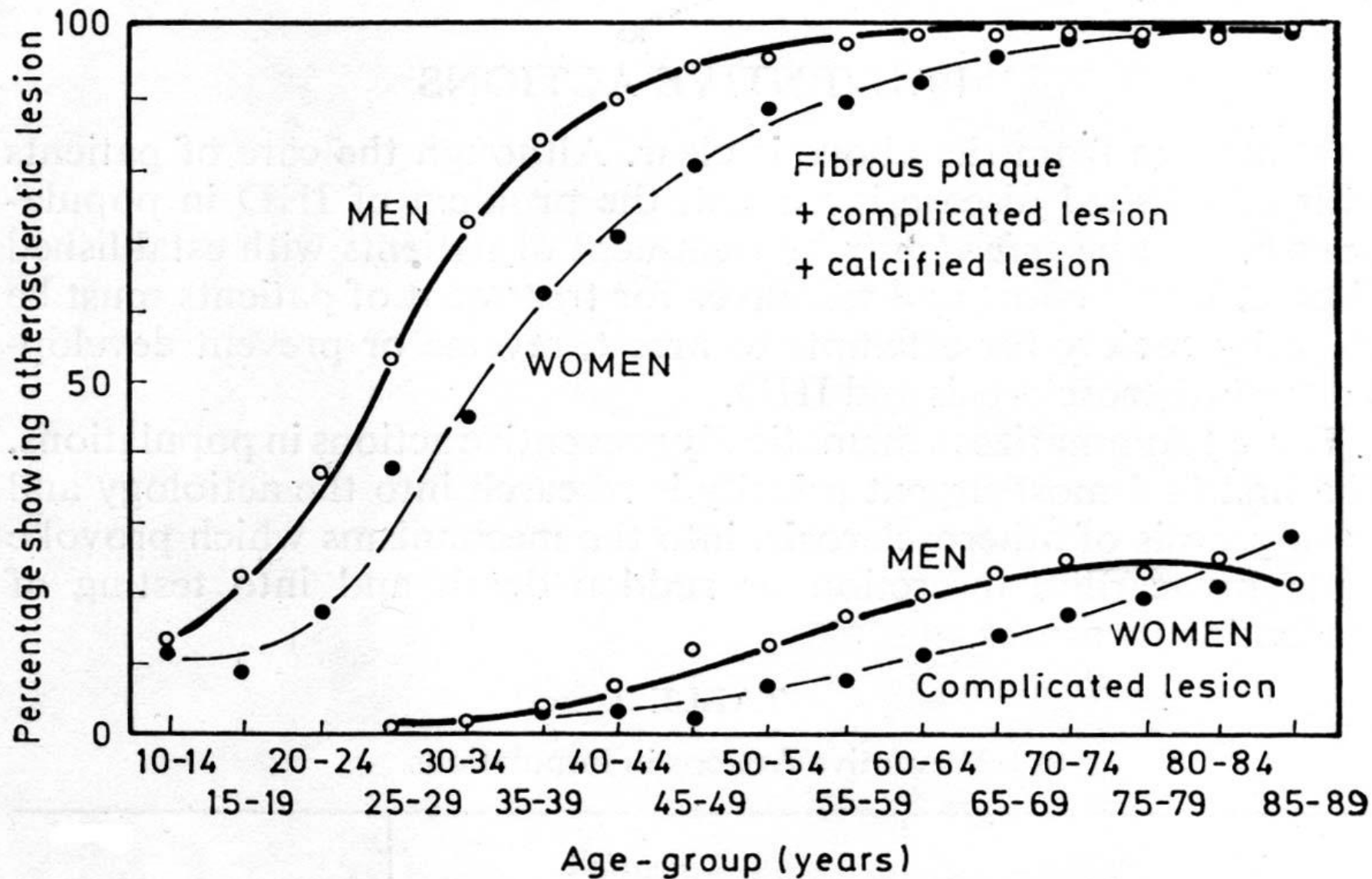
začíná ICHS zhruba o 10 let později než u mužů, infarkt myokardu se vyskytuje až o 20 let později

➤ po menopause

stoupá u žen výskyt ICHS 10x, u mužů stejného věku 4,5x



ATEROSKLEROTICKÉ ZMĚNY



POHLAVNÍ ROZDÍLY - ATEROSKLEROSA

*Pohlavní rozdíly jsou v koronárních cévách
výraznější než v jiných řečištích;
nejsou přítomny v aortě
a v cévách dolních končetin*



POHLAVNÍ ROZDÍLY – ARYTMIE

ŽENY

- ↑ klidová frekvence
- ↑ korig. QT interval
- ↑ AV nodal tachykardie
- ↑ v těhotenství

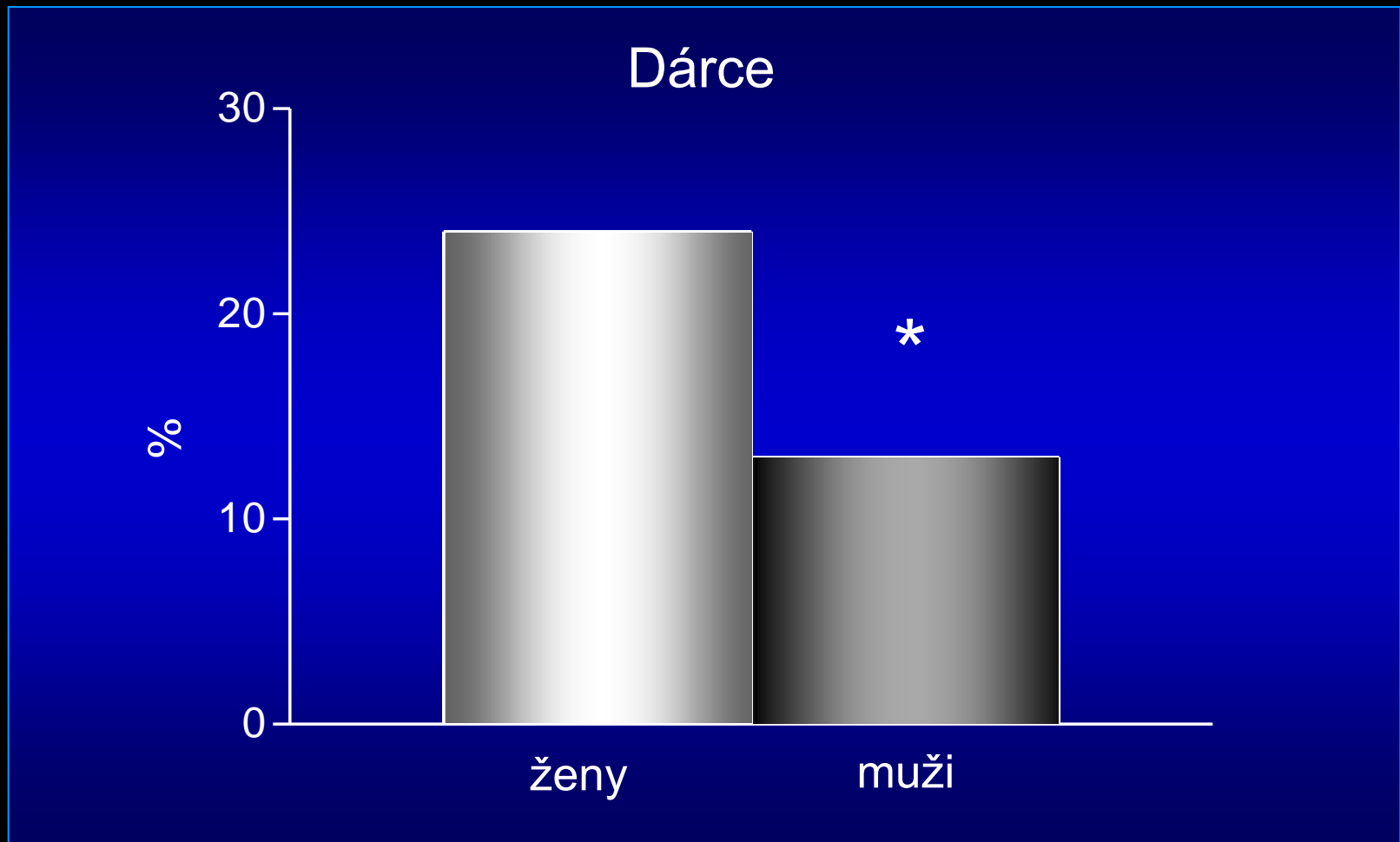
MUŽI

- ↑ akcesorní dráhy
- ↑ atriální fibrilace
- ↑ náhlá srdeční smrt



POHLAVNÍ ROZDÍLY – TRANSPLANTACE SRDCE

jednoroční mortalita mužských příjemců



EXPERIMENTÁLNÍ VÝZKUM



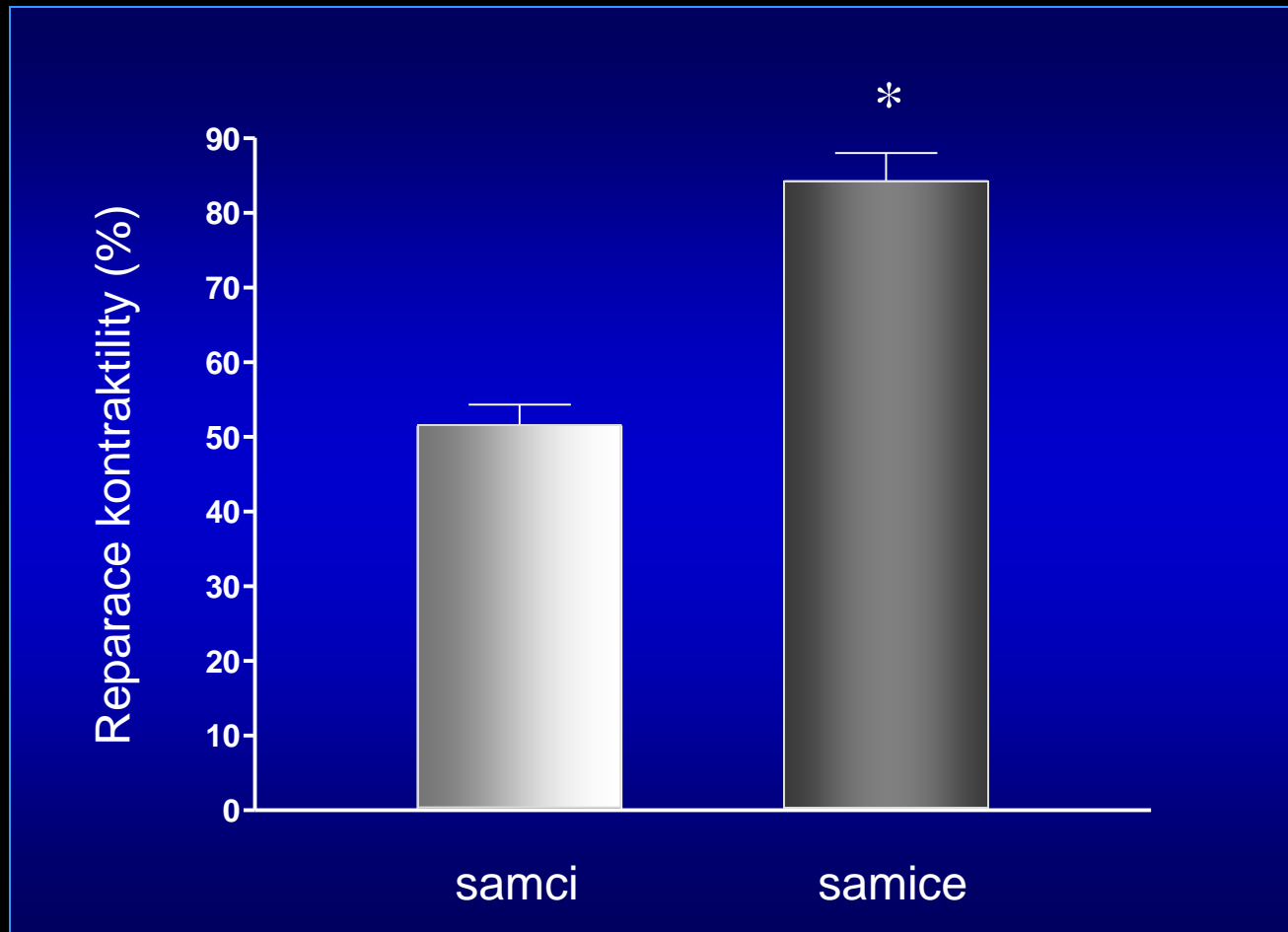
EXPERIMENTÁLNÍ STUDIE

hlavní problémy

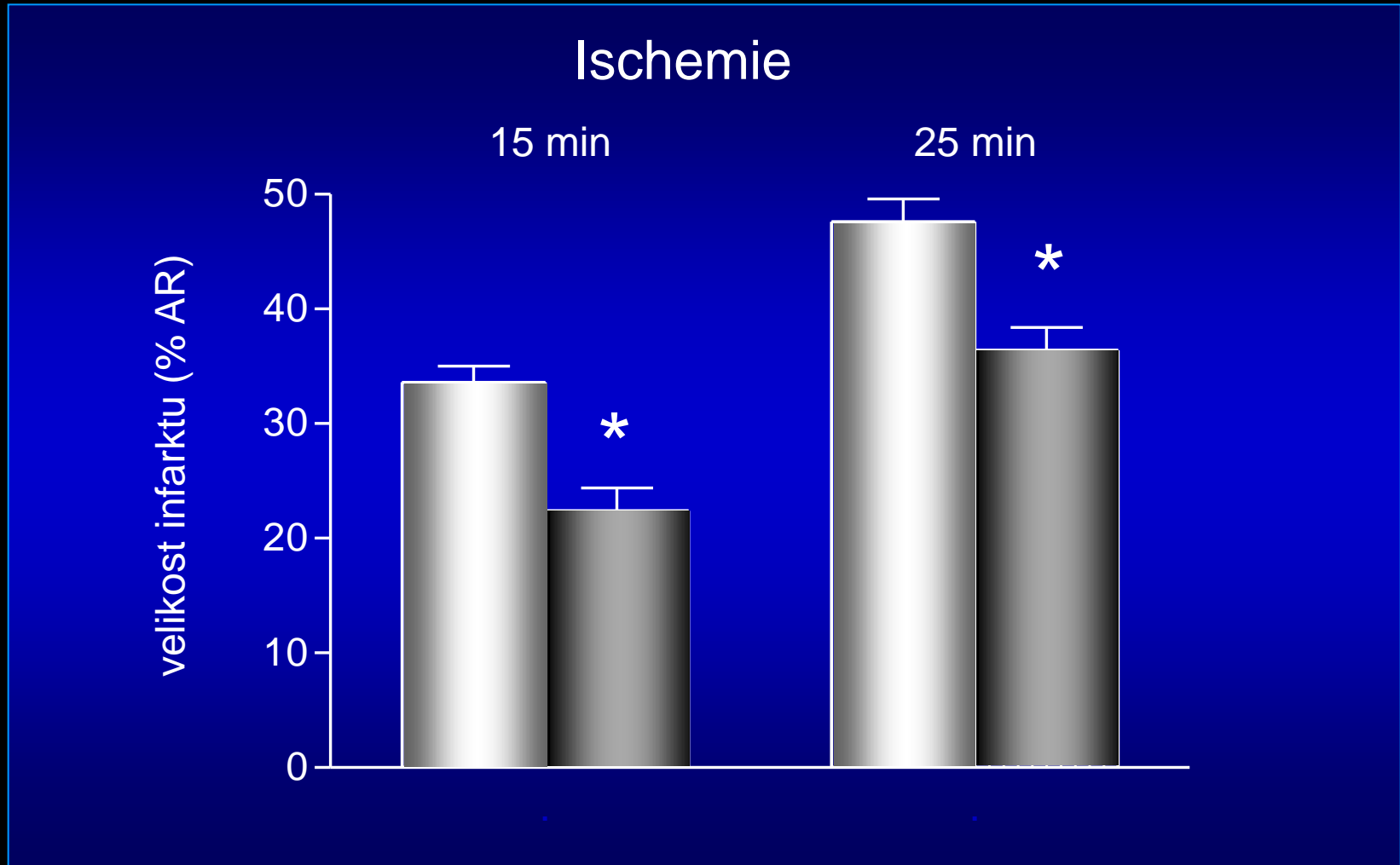
- *experimenty jsou prováděny téměř výhradně na samcích*
- *výzkum pohlavních rozdílů může být u samic ovlivněn stadiem estrálního cyklu*
- *samice laboratorního potkana nemají menopausu*



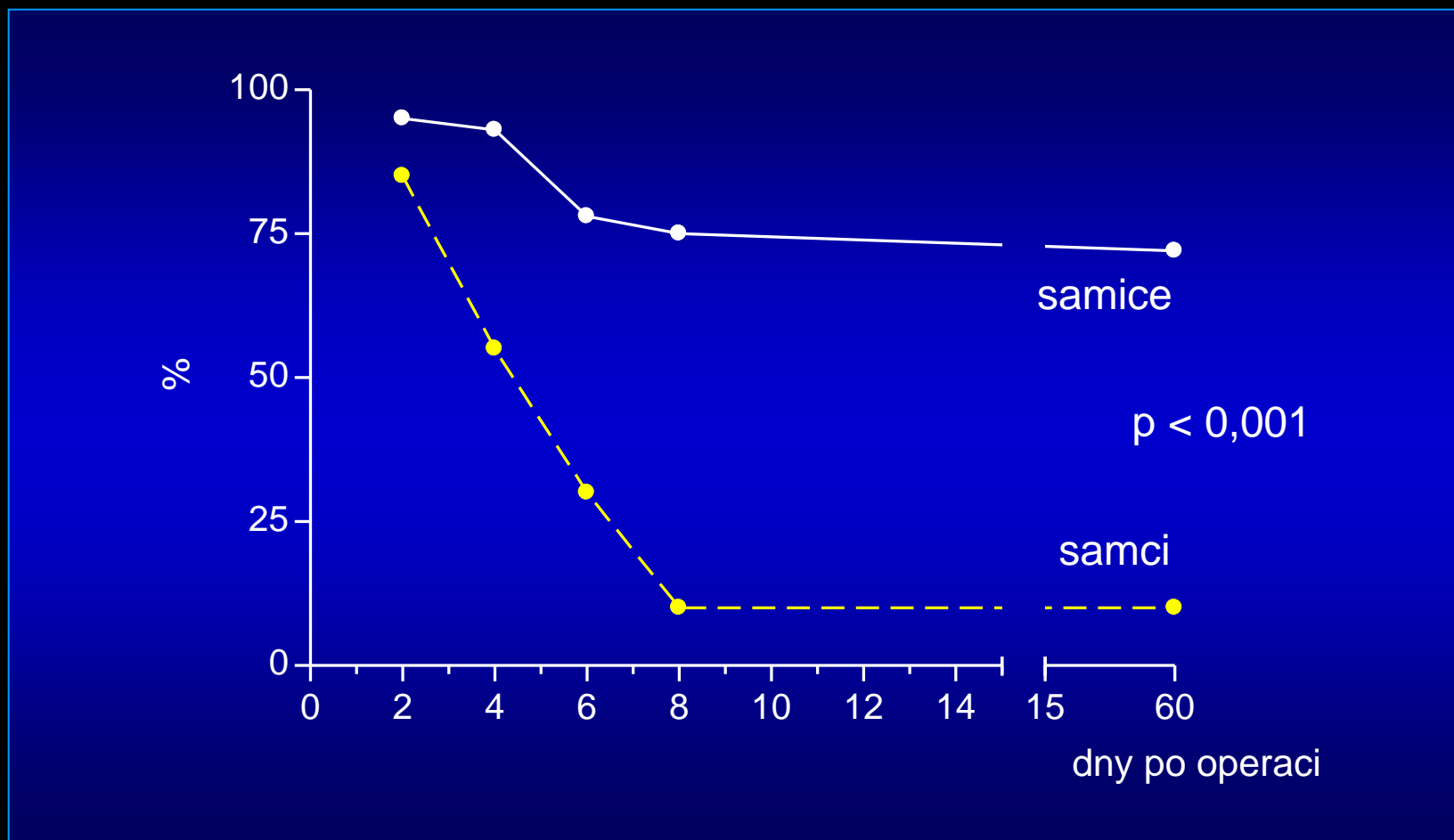
POHLAVNÍ ROZDÍLY ODOLNOST SRDCE K HYPOXII



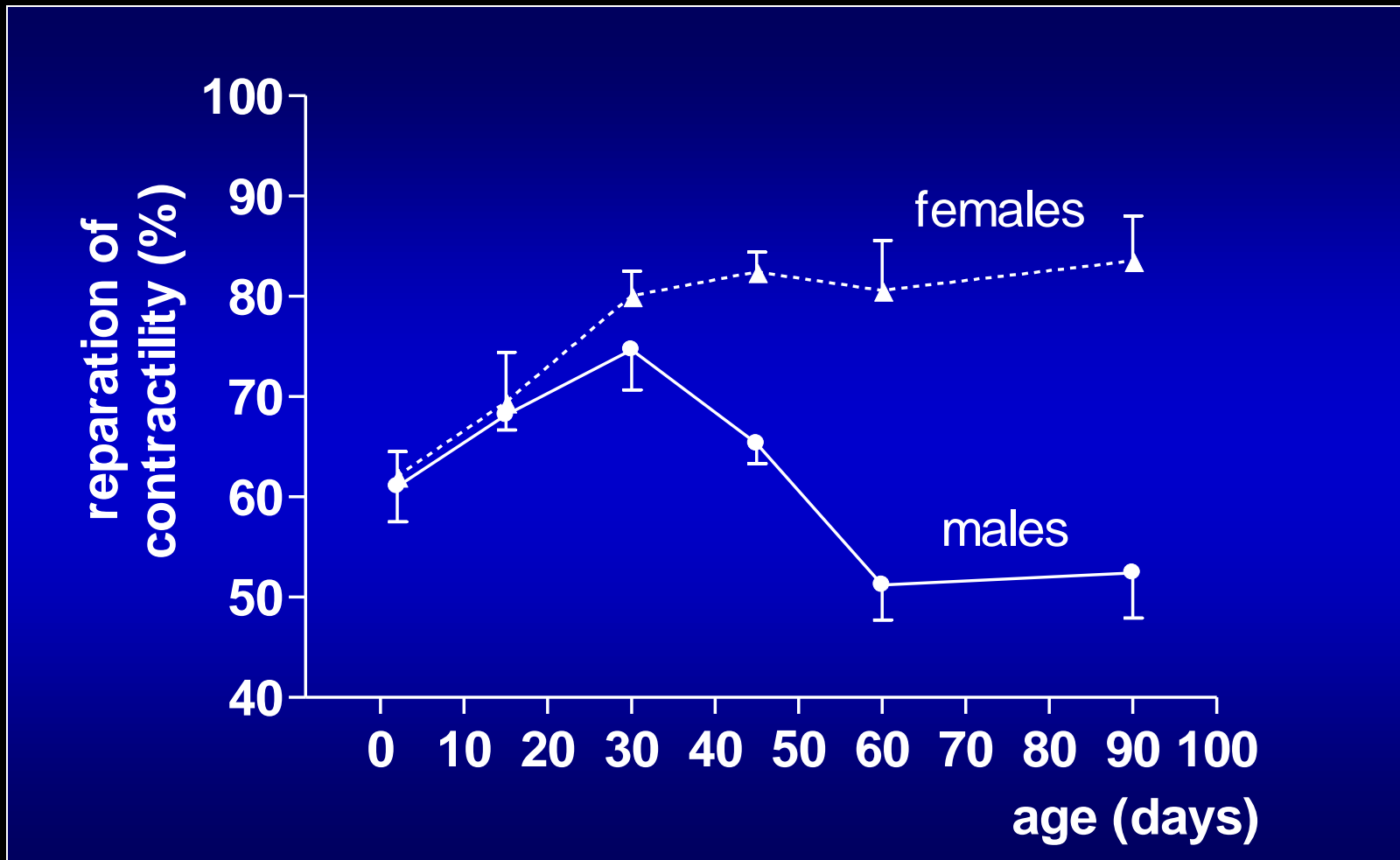
POHLAVNÍ ROZDÍLY – VELIKOST INFARKTU potkan



INFARKT MYOKARDU U SAMCŮ A SAMIC přežívání

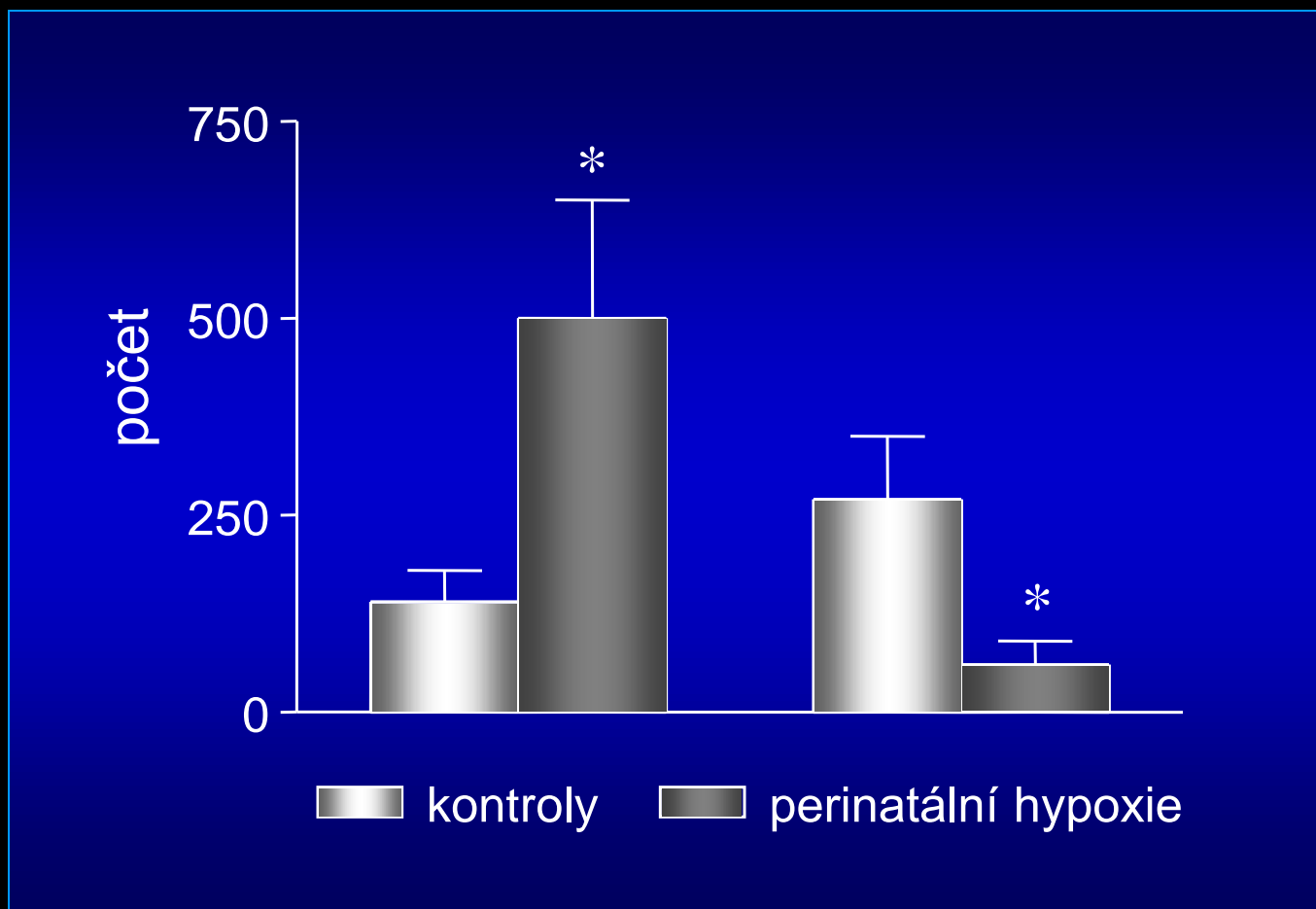


POHLAVNÍ ROZDÍLY ODOLNOST SRDCE K AKUTNÍ HYPOXII ontogenetický vývoj - potkan



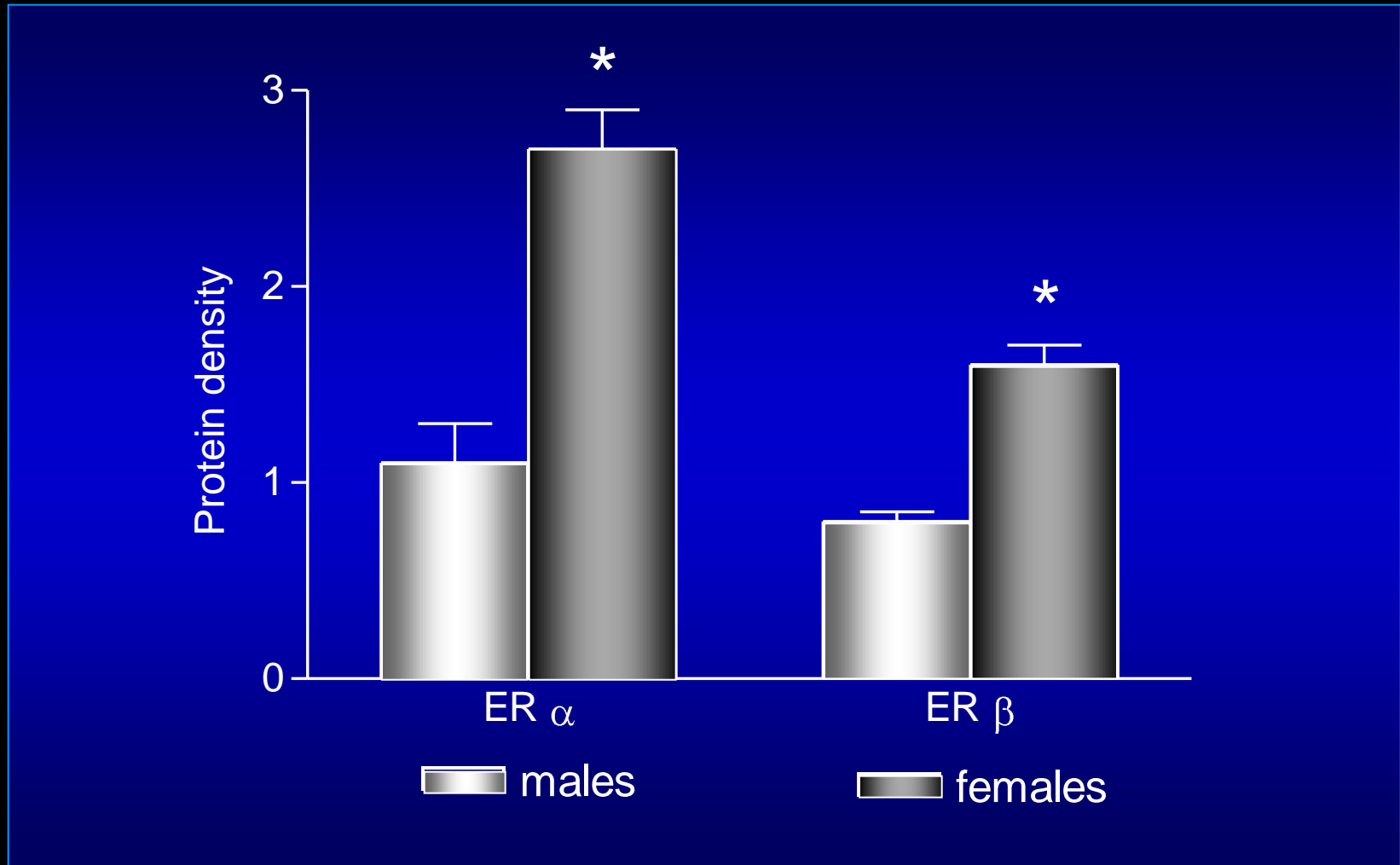
POZDNÍ DŮSLEDKY ČASNÉ HYPOXIE - ODOLNOST SRDCE K ISCHEMII

ischemické arytmie



POHLAVNÍ ROZDÍLY

estrogenové receptory ve fetálním srdci

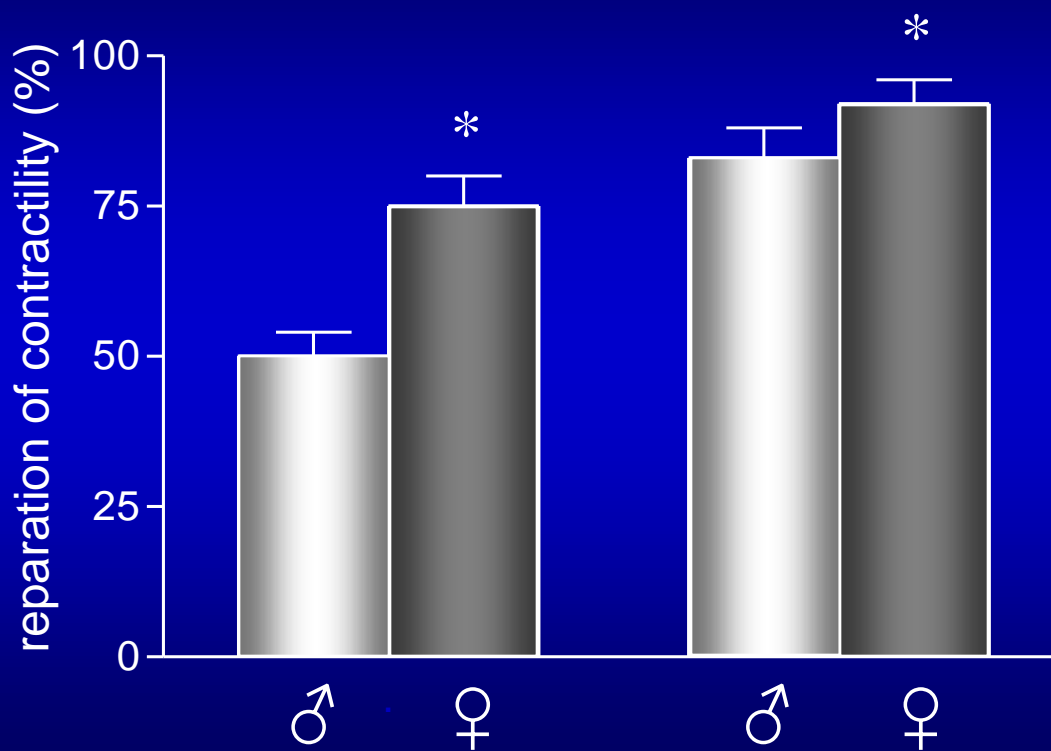


PROTEKCE ?

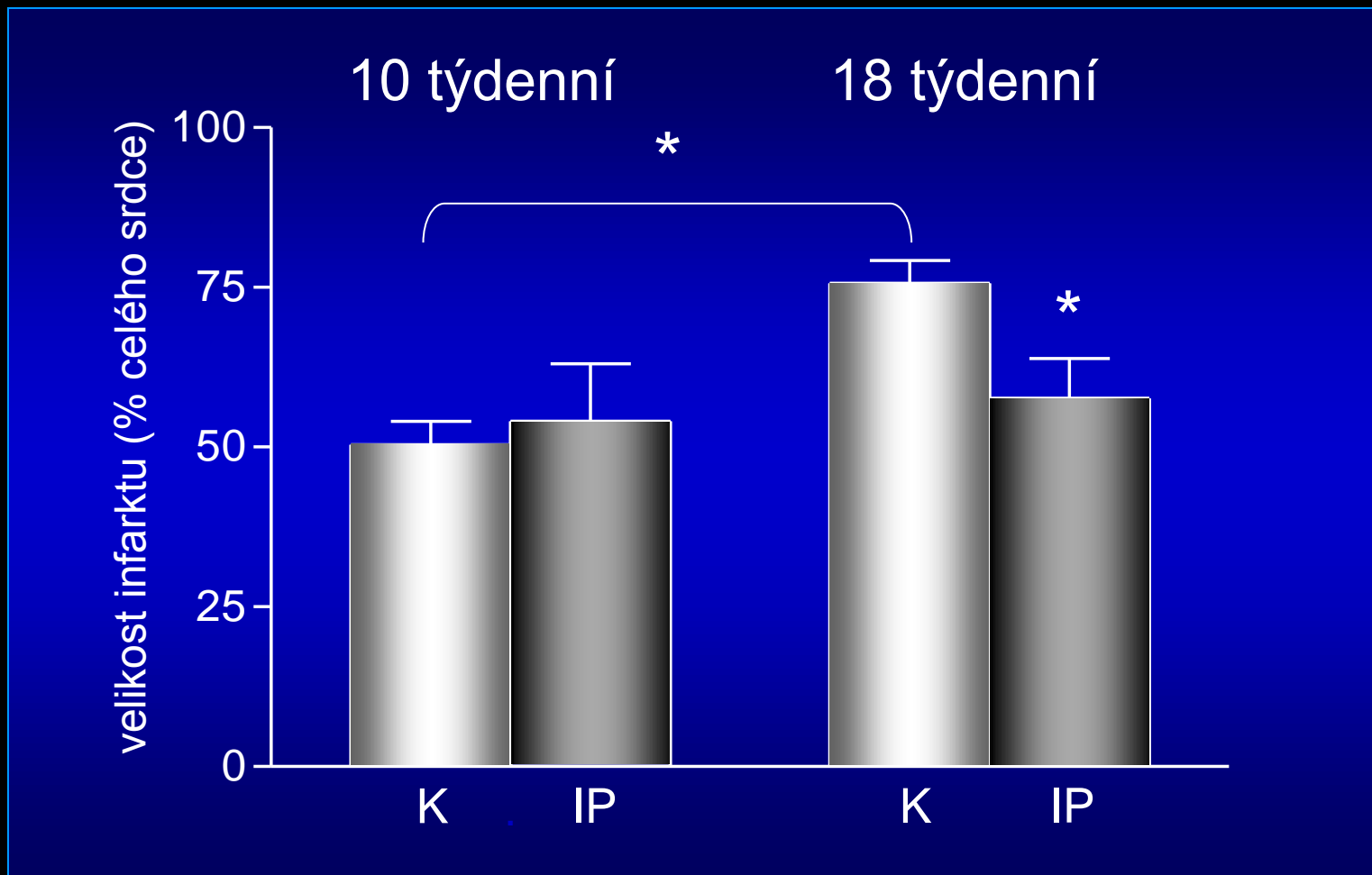


POHLAVNÍ ROZDÍLY

PROTEKTIVNÍ VLIV ADAPTACE NA CHRONICKOU HYPOXII



POHLAVNÍ ROZDÍLY ISCHEMICKÝ PRECONDITIONING velikost infarktu – samice potkana



OBECNÝ BIOLOGICKÝ FENOMÉN

zvýšit odolnost vysoce
resistentního myokardu není
možné

- studenokrevní
- novorozenci
- mladé samice



MOŽNÉ PŘÍČINY

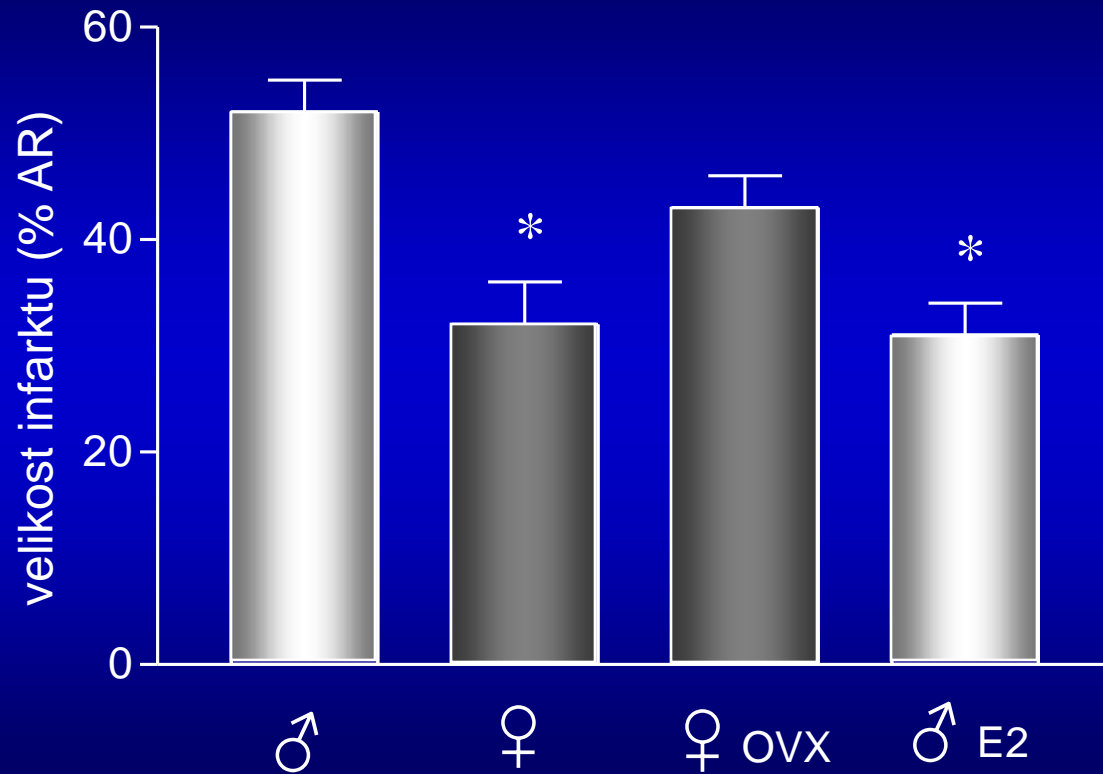


ESTROGENY A KARDIOVASKULÁRNÍ SYSTÉM

- menstruační cyklus
- těhotenství
- menopauza
- orální kontraceptiva
- hormonální terapie (HRT)



POHLAVNÍ ROZDÍLY – VELIKOST INFARKTU vliv estrogenů - potkan



VLIV ESTROGENŮ

aktivace estrogenových receptorů

genomický efekt

↓
syntéza mRNA

↓
tvorba proteinů

negenomický efekt

↓
druhý posel

Ca

NO

tyrosin kináza



ÚLOHA ER- α a ER- β V KARDIOPROTEKCI

není shodný názor

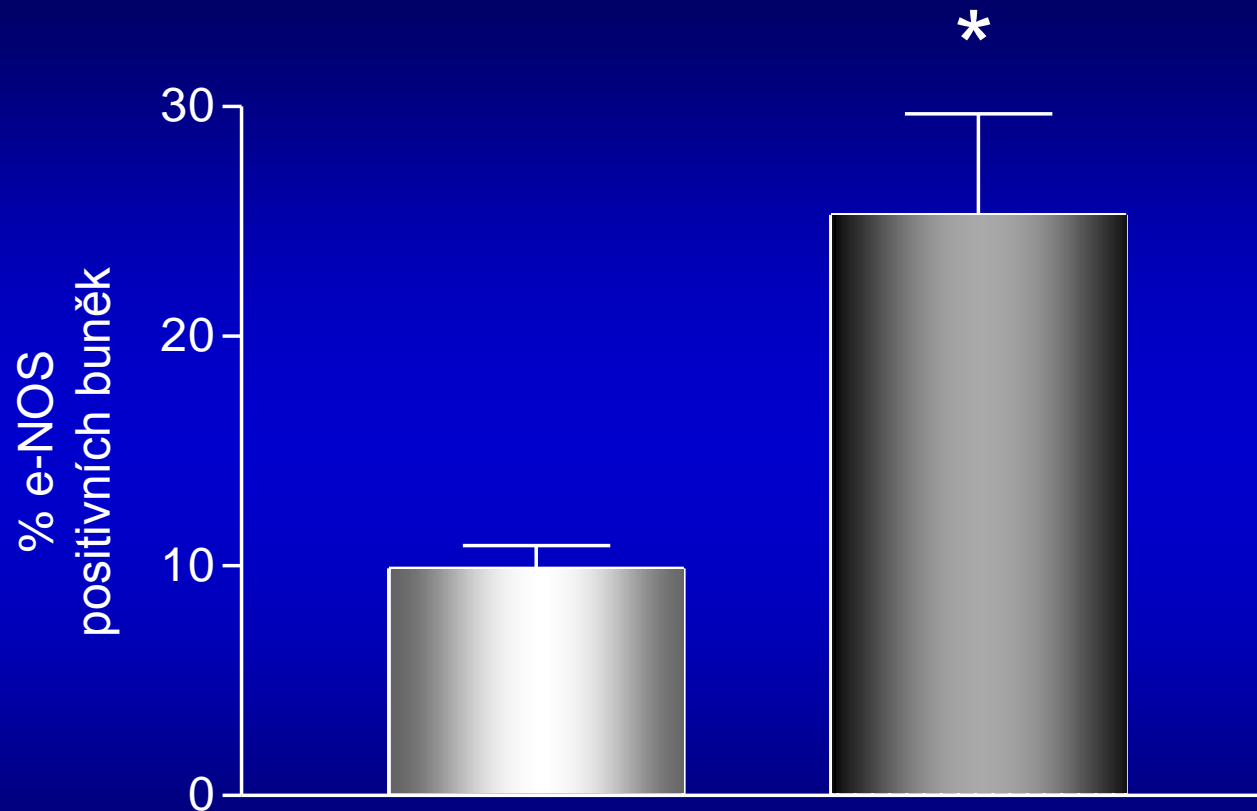
*oba typy mohou zprostředkovat protekci
u různých modelů poškození*

Murphy a Steenbergen, 2007

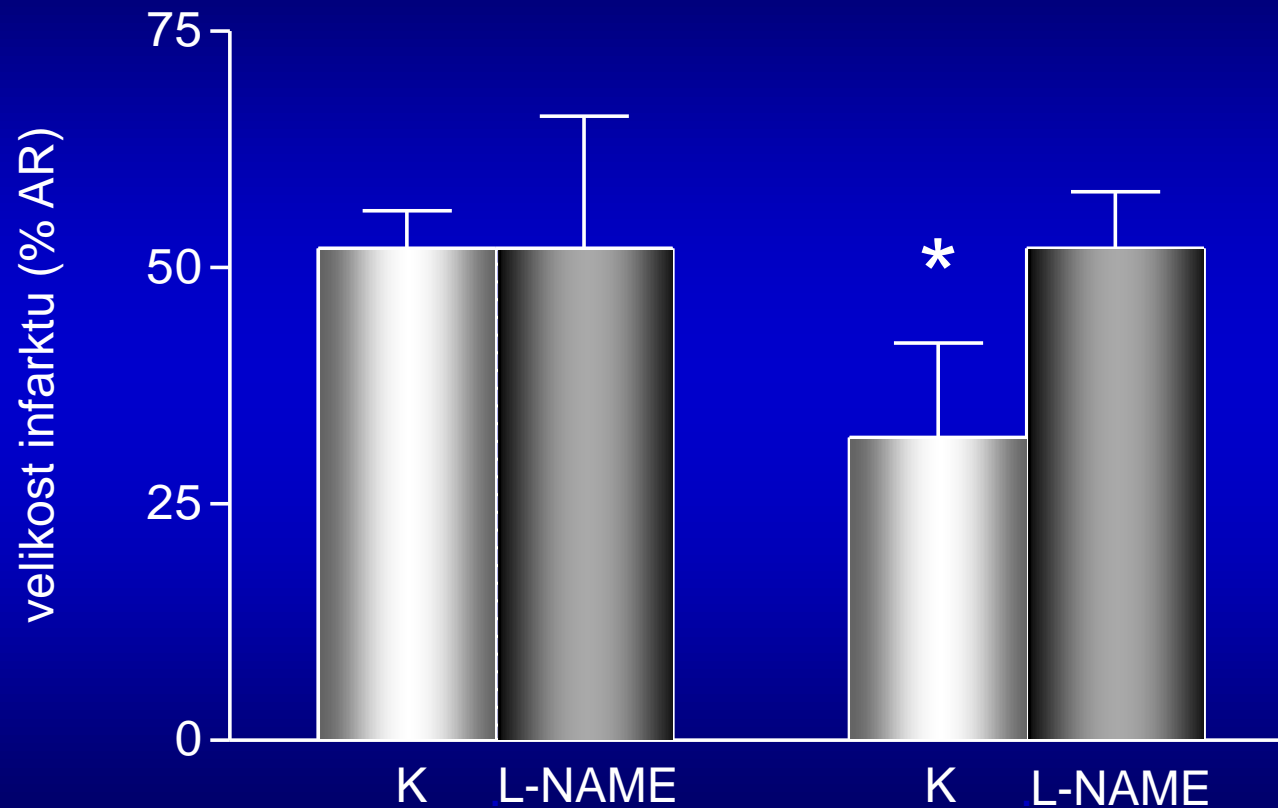


POHLAVNÍ ROZDÍL – SRDCE

eNOS - králík

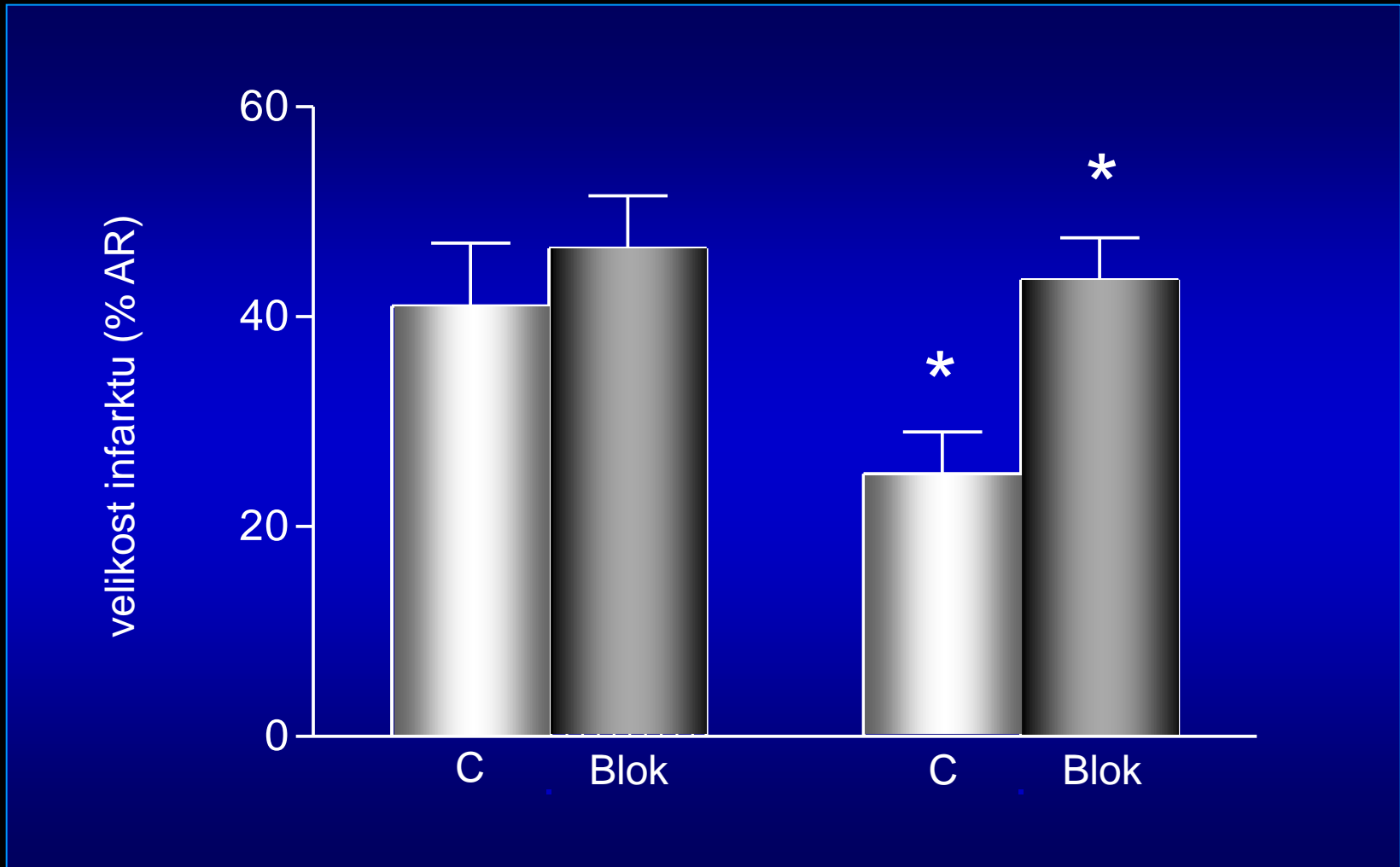


POHLAVNÍ ROZDÍLY – VELIKOST INFARKTU vliv L-NAME - králík

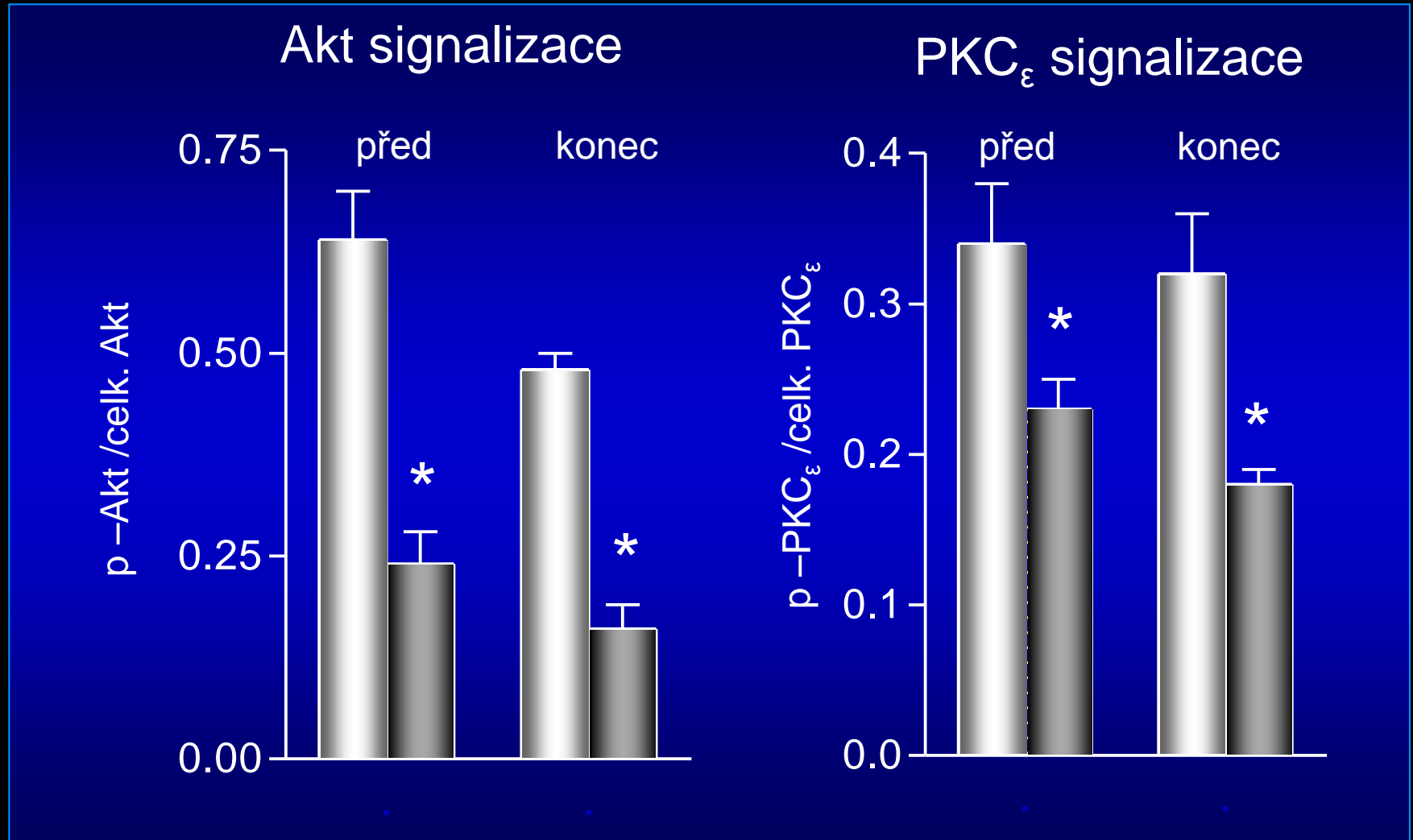


POHLAVNÍ ROZDÍLY – VELIKOST INFARKTU

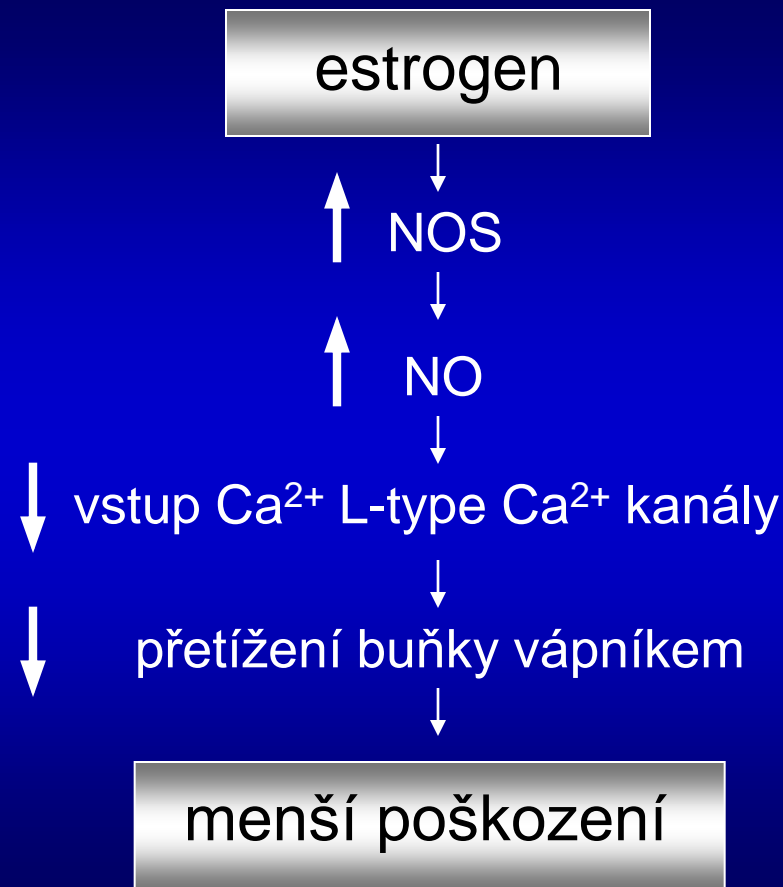
vliv blokády sarkolemálních K_{ATP} kanálů - potkan



POHLAVNÍ ROZDÍLY– ISCHEMIE potkan



KARDIOPROTEKTIVNÍ VLIV ESTROGENŮ



ESTROGEN A KARDIOPROTEKCE

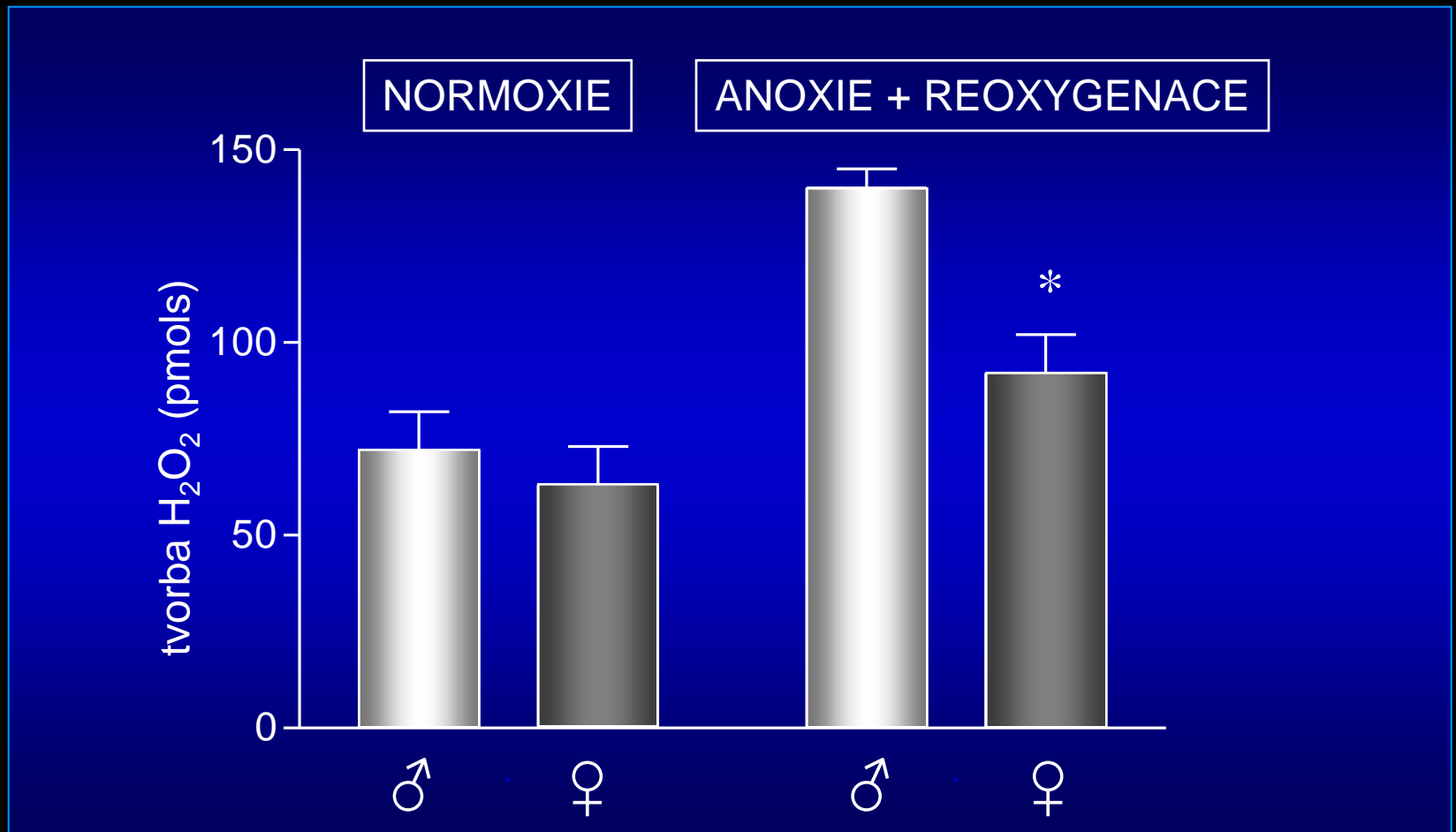
možnosti

- ↑ přežívání kmenových buněk
- ↑ antiapoptotické kinázy
- ↓ zánětlivé odpovědi
- ↑ NOS
- ↑ cílové geny
- ↑ signální kinázy

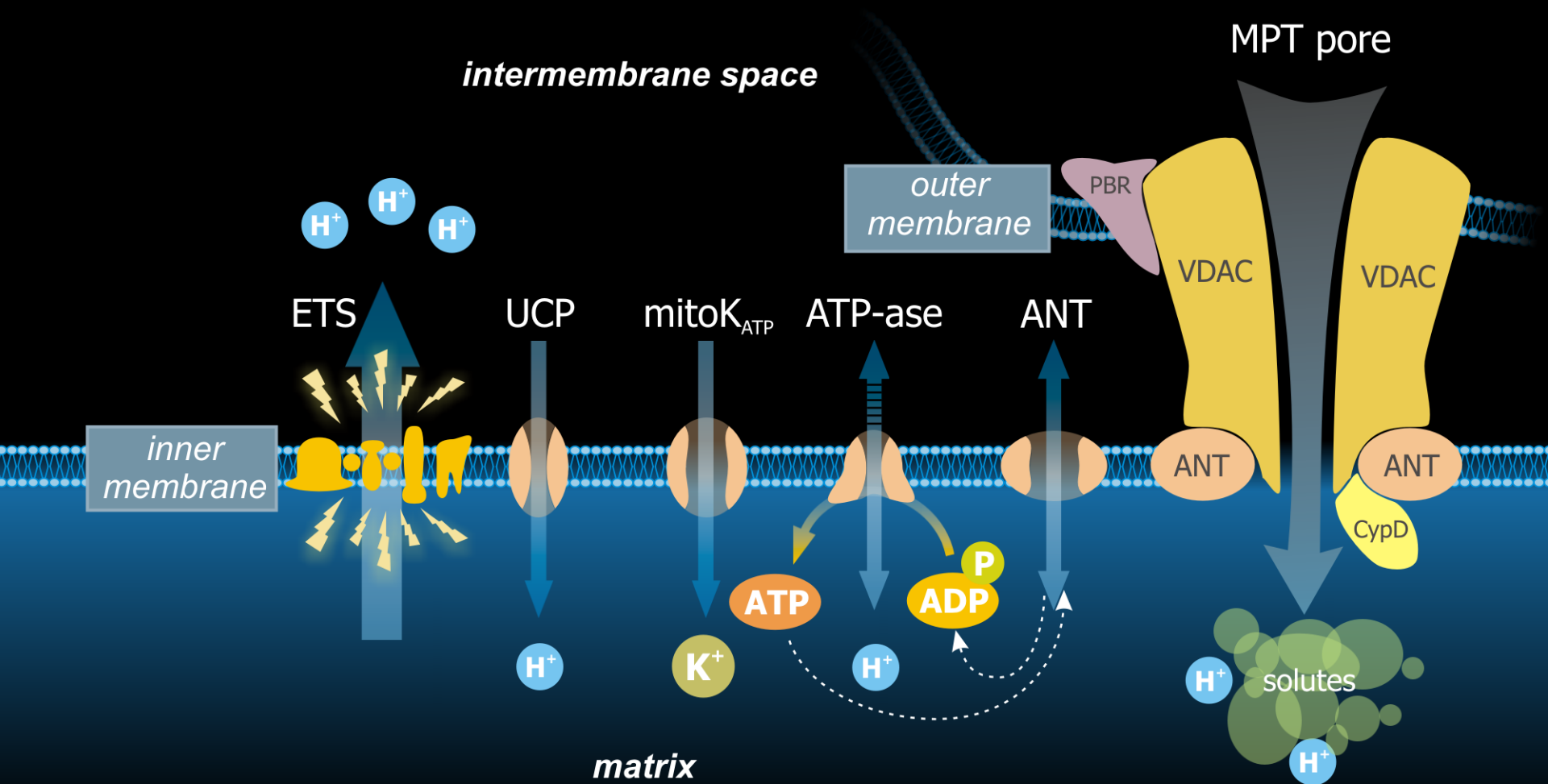


POHLAVNÍ ROZDÍLY – SRDEČNÍ MITOCHONDRIE

tvorba H_2O_2



MPT PÓR



MITOCHONDRIÁLNÍ (MPT) PÓR V SRDEČNÍM SVALU

důsledky otevření:

- kolaps membránového potenciálu
- pokles oxidativního metabolismu
- ↑ oxidační stres
- bobtnání mitochondrií
 - redukce krist, poškození zevní membrány
- odstranění poškozených mitochondrií

ISCHEMICKO – REPERFUSNÍ POŠKOZENÍ MITOCHONDRIÁLNÍ PÓR (MPTP)

OTEVŘENÍ

- I/R poškození
- kastrace samic

UZAVŘENÍ

- cyklosporin
- estrogen

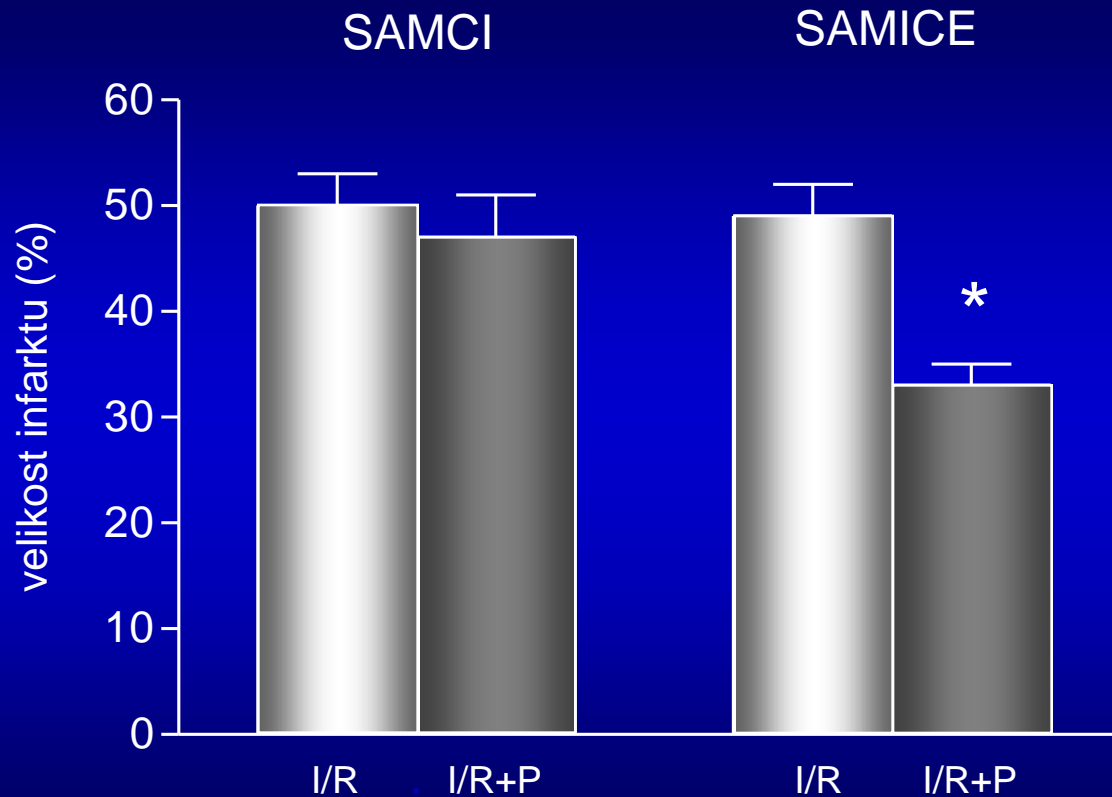
ANDROGENY

VLIV NA KARDIOVASKULÁRNÍ SYSTÉM

- ↑ riziko ICHS
- ↑ hypertense
- ↑ homocystein
- ↑ syntéza katecholaminů
- ↑ endothelin – 1
- srdeční hypertrofie



POHLAVNÍ ROZDÍLY ISCHEMICKÉ POŠKOZENÍ vliv progesteronu



POHLAVNÍ ROZDÍLY

ischemické poškození - vliv progesteronu

zmenšuje velikost infarktu pouze u samic,
pravděpodobně

- ↓ zánětu
- ↓ oxidačního stresu
- ↓ apoptosy



CO JE PŘÍČINOU SELHÁNÍ SUBSTITUČNÍ THERAPIE ? hypotézy

- načasování
- protekce se snižuje s věkem
 - ↓ tetrahydrobiopterin – kofaktor eNOS
 - změny hladiny a aktivity ER
 - ↑ aterosklerosa
 - ↑ 27 – hydroxycholesterol → antagonizuje vliv estrogenu (eNOS) ↓



GENDER DIFFERENCES – HEART TRANSPLANTATION

Donor – recipient gender mismatching

- **among female recipients**
 - ↓ decreases creatinine clearance (1 year)
 - ↑ number of rejection episodes (1 year)
- **among male recipients**
 - ↓ 1 – year survival rate
 - ↓ censored survival to date



POHLAVNÍ ROZDÍLY KARDIOVASKULÁRNÍ CHOROBY

„jogging female heart“

minutový objem v průběhu
druhé poloviny ovariálního cyklu
a v těhotenství stoupá asi o 20%



optimální kardiovaskulární adaptace



nižší incidence kardiovaskulárních chorob
před menopausou



BIOLOGICKÝ VÝZNAM ODLIŠNOSTI ŽENSKÉHO SRDCE

zajištění zvýšené zátěže
související s reprodukční funkcí

- TĚHOTENSTVÍ
- POROD



POHLAVNÍ ROZDÍLY ZÁVĚR

- mužské a ženské srdce se liší v řadě parametrů, a to jak za fyziologických tak patologických podmínek
- detailní mechanismy těchto rozdílů na své vysvětlení však dosud čekají
- pohlavní rozdíly by měly být brány v úvahu v klinické praxi



POHLAVNÍ ROZDÍLY

TAKE-HOME MESSAGE

➤ *Experimentální kardiologie*

„...experimentální studie v biomedicínském výzkumu by měly analyzovat obě pohlaví...“

(Bolton, Nature 2010)

➤ *Klinická kardiologie*

jsou nutné další klinické studie !

(European Congress of Cardiology, Stockholm 2010)



LIŠÍME SE ! PROSÍME RESPEKTOVAT !



Keith Haring