<https://russjcardiol.elpub.ru>
doi:10.15829/1560-4071-2020-3710

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Влияние половозрастных гормональных изменений на формирование и развитие сердечной недостаточности

Сережина Е. К., Обрезан А. Г.

В настоящее время отмечается увеличение частоты встречаемости кардиальной патологии у пожилых, причем как заболеваемость, так и скорость ее прогрессии отличается в разных половозрастных группах. Возрастные изменения сердечно-сосудистой системы могут быть связаны в т.ч. и с влиянием половых гормонов как непосредственно на миокард, так и на сигнальные системы, участвующие в регуляции гемодинамики. Так, эстроген влияет на механизмы вазодилатации, взаимосвязь гипоксии и ангиогенеза, формирование и развитие диастолической дисфункции левого желудочка, поэтому эстрогенный дефицит является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Повышение уровня андрогенов участвует в развитии таких патофизиологических механизмов, как старение, хроническая сердечная недостаточность (СН), а также ремоделирование сосудов. Многие исследования продемонстрировали существование обратной связи между уровнями половых гормонов и сердечно-сосудистым риском, заболеваемостью и смертностью. Однако попытки коррекции естественных отклонений гормонального фона показывают неоднозначные результаты. Необходимы дополнительные проспективные исследования для уточнения ролей различных половых гормонов в инициации сердечно-сосудистой патологии и непосредственно СН, а также оценки эффективности гормональной терапии у пациентов с ССЗ.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, эстроген, тестостерон, половозрастные гормональные изменения.

Отношения и деятельность: нет.

ООО Международный медицинский центр "СОГАЗ", Санкт-Петербург, Россия.

Сережина Е. К.* — врач-терапевт, аспирант, ORCID: 0000-0003-4239-9550, Обрезан А. Г. — главный врач, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-6115-7923.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
zlotnikova.elena.konst@gmail.com

АД — артериальное давление, ГТ — гормональная терапия, КИМ — комплекс интима-медиа, ЛЖ — левый желудочек, НУП — натрийуретический пептид, Т — свободный тестостерон, ССС — сердечно-сосудистая система, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ФР — фактор риска, ЭД — эндотелиальная дисфункция, DHEA — дегидроэпиандростерон, E2 — эстрадиол, HERS — Estrogen/progestin Replacement Study, MESA — Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, NT-proBNP — N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид, SHBG — гормон-связывающий пептид, WHI — Women's Health Initiative.

Рукопись получена 12.01.2020

Рецензия получена 30.01.2020

Принята к публикации 03.02.2020

Для цитирования: Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Влияние половозрастных гормональных изменений на формирование и развитие сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3710. doi:10.15829/1560-4071-2020-3710

The effect of sex and age hormonal changes on the development of heart failure

Serezhina E. K., Obrezan A. G.

Currently, there is an increase in the incidence of cardiac disease in the elderly. Both the morbidity and progression rate differ in different age and sex groups. Age-related cardiovascular changes can also be associated with the influence of sex hormones both on the myocardium itself and on the signaling involved in the regulation of circulation. Estrogen affects the mechanisms of vasodilation, the relationship of hypoxia and angiogenesis, the development of left ventricular diastolic dysfunction. Therefore, estrogen deficiency is a risk factor for cardiovascular diseases. An increase in the androgen level is involved in pathophysiological mechanisms such as aging, heart failure, and vascular remodeling. Many studies have demonstrated the inverse relationship between sex hormone levels and cardiovascular risk, morbidity and mortality.

However, efforts to control the natural hormonal changes show mixed results. Additional prospective studies are needed to clarify the roles of various sex hormones in initiating cardiovascular disease and cardiac failure itself, as well as evaluating the effectiveness of hormone therapy in patients with cardiovascular disease.

Key words: heart failure, estrogen, testosterone, sex and age hormonal changes.

Relationships and Activities: none.

ООО International Medical Center SOGAZ, St. Petersburg, Russia.

Serezhina E. K.* ORCID: 0000-0003-4239-9550, Obrezan A. G. ORCID: 0000-0001-6115-7923.

*Corresponding author:
zlotnikova.elena.konst@gmail.com

Received: 12.01.2020 **Revision Received:** 30.01.2020 **Accepted:** 03.02.2020

For citation: Serezhina E. K., Obrezan A. G. The effect of sex and age hormonal changes on the development of heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3710. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3710

В настоящее время в связи со старением населения в развитых странах отмечается увеличение частоты встречаемости кардиальной патологии у пожилых. При этом следует отметить, что как заболеваемость, так и скорость прогрессии данной патологии у разных полов отличается в разных возрастных группах [1].

Выделяют несколько основных возрастных изменений сердечно-сосудистой системы (ССС), вносящих вклад в патофизиологические механизмы реализации данной патологии. Во всех возрастах мужчины, по сравнению с женщинами, имеют более высокие абсолютные значения массы левого желудочка (ЛЖ), толщины стенок и размеров полости [2]. Однако с возрастом и поправкой на площадь поверхности тела, у женщин отмечается более ускоренный прирост толщины стенок ЛЖ, чем у мужчин, особенно, при наличии таких факторов риска (ФР), как артериальная гипертензия и сахарный диабет [3]. У женщин возрастное концентрическое ремоделирование миокарда встречается чаще, чем у мужчин, что может сопровождаться диастолической дисфункцией [4]. Было показано, что женщины демонстрируют более выраженное с возрастом систолическое скручивание и укорочение по окружности ЛЖ [5]. Такие структурные изменения миокарда у пожилых женщин могут быть связаны с повышенной преднагрузкой и дифференциальной экспрессией генов компонентов внеклеточного матрикса в состояниях перегрузки давлением [6]. Тем не менее степень, в которой эти результаты отражают большую распространенность сердечной недостаточности (СН) с сохранной фракцией выброса (СНсФВ) у женщин и мужчин, остается неясной и требует дальнейшего изучения.

Возрастные изменения сосудистой функции, такие как нарастание эндотелиальной дисфункции (ЭД) и артериальной жесткости, сопровождающееся повышением систолического артериального давления (АД) и пульсового давления, и маркеры старения сосудов также различаются между полами на протяжении всей жизни, что имеет значение для риска сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) [7]. Мужчины имеют более выраженную ЭД и артериальную жесткость, чем женщины, по возрастному спектру вплоть до шестого десятилетия. Затем данные изменения быстрее прогрессируют у женщин. В то время как женщины в перименопаузе имеют более низкий вегетативный тонус и барорецепторный ответ, а также лучшую общую сосудистую функцию, чем мужчины аналогичного возраста [8], женщины в постменопаузе имеют более жесткие артерии, чем их ровесники-мужчины [9].

Субклинические изменения в структуре артерий также различаются у мужчин и женщин. С возрастом распространенность утолщения комплекса интимамедиа сонных артерий (КИМ), кальцификации коро-

нарных артерий и атеросклеротических бляшек сонных и бедренных артерий увеличивается у обоих полов, в то время как атеросклероз и коронарный кальций уменьшаются в более позднем возрасте преимущественно у женщин [9, 10]. Тем не менее, мужчины в целом чаще, чем женщины, имеют крупные и морфологически более опасные атеросклеротические бляшки с сопутствующим нарушением кровотока [10, 11], даже при контроле сопутствующей патологии.

Вышеописанные возрастные изменения ССС могут быть связаны в т.ч. и с влиянием половых гормонов как непосредственно на миокард, так и на сигнальные системы, участвующие в регуляции гемодинамики.

Приведенные возрастные изменения структуры и функции миокарда, более вероятно ассоциированные с гормональной дисфункцией, могут являться частью патофизиологического механизма реализации СН.

При этом правильно разделить патогенетическое участие дисгормональных влияний на развитие и прогрессирование СН на две составляющие: СН со сниженной фракцией выброса (СНнФВ), преимущественно как следствие прогрессирования ишемической кардиопатии, и СНсФВ как результат диастолической дисфункции в контексте возрастного ремоделирования миокарда.

Эстроген

У женщин в перименопаузе уровень эстрадиола в 2 раза выше по сравнению с мужчинами-сверстниками, в то время как после менопаузы отмечается эстрогеновый дефицит и андрогенное доминирование гормонального фона.

Механизмы влияния эстрогенов на ССС многообразны. Эти гормоны влияют на диастолическую функцию ЛЖ путем регуляции: функции митохондрий, внутриклеточной транспортировки Ca^{2+} , переключения изоформ титина, а также гипертрофии миоцитов [12].

Эстрогены влияют на вазодилатацию. Например, 17β -эстрадиол (Е2) может позитивно регулировать синтез NO путем связывания с рецепторами эстрогена (ER) - α и - β , которые присутствуют в эндотелиальных клетках [13, 14].

В то же время эстрогены влияют на ангиогенез, который необходим для физиологических процессов, таких как рост, реакция на длительные физические нагрузки, а также для нормализации патологических процессов, таких как гипертрофия и ишемия [15].

Формирование и рост кровеносных сосудов индуцируется рядом биологически активных молекул, синтезируемых в миокарде, регулирующих ангиогенез посредством различных сигнальных путей на геномном и негеномном уровнях [16-18].

Эстрогены оказывают стимулирующее действие на систему натрийуретических пептидов (НУП). Данные пептиды оказывают ангиогенное, антигипертрофическое и вазодилатирующее действие на ССС, а также являются ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой и адренергических систем [19].

Хотя физиологическая роль мозгового натрийуретического пептида (BNP) является кардиопротективной, патологически повышенные уровни N-терминального про-мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) клинически используются для определения, прежде всего, СН, а также гипертрофии левого желудочка, дисфункции и ишемии миокарда [20]. Более высокие уровни NT-proBNP среди лиц, не имеющих клинических проявлений ССЗ, связаны с повышенным риском их развития, а также СН [21] и сердечно-сосудистой смертности [22].

В общей популяции уровень НУП выше у женщин по сравнению с мужчинами [23]. Эстрогеновый дефицит и андрогенное predominирование в гормональном фоне обуславливают пониженные уровни BNP и NT-proBNP в постменопаузе по сравнению с женщинами в пременопаузе и мужчинами [19, 24].

Несколько крупных исследований показали, что у женщин с ранней менопаузой уровень NT-proBNP был высоким, в то время как повышение возраста менопаузы было ассоциировано с более низким уровнем NT-proBNP, поэтому ранняя менопауза является ФР СН [25].

Более того, ряд исследований показал, то активация β -рецепторов к эстрогену непосредственно ингибирует индуцированную ангиотензином II гипертрофию миоцитов [26].

Таким образом, пониженные уровни эстрогена у женщин в постменопаузе как напрямую, так и опосредованно приводят к нарушению вазодилатации, взаимосвязи гипоксии и ангиогенеза, формированию и развитию диастолической дисфункции ЛЖ и СНсФВ.

Несмотря на глубокую изученность влияния эстрогена на ССС, в настоящий момент нет данных о влиянии восстановления уровня E2 и гормональной терапии на развитие или прогрессирование диастолической дисфункции ЛЖ или СНсФВ, и еще предстоит выяснить, может ли данная длительная медикаментозная коррекция менопаузы снизить развитие данных патологий. Немногие проведенные исследования показывают противоречивые эффекты гормональной терапии (ГТ), а риски перевешивают ее преимущества. Так, клинические испытания с использованием ГТ показали, с одной стороны, улучшение сократительной способности, например, при гипертонии, и фактическое увеличение риска инсульта, инфаркта миокарда и тромбоэмболии легочной артерии, с другой [27]. Анализируя данное противоречие можно предположить, что эффект может зависеть от типа

вводимого эстрогена, способа введения, а также времени и частоты применения препаратов [28].

Прошедшие рандомизированные контролируемые исследования, такие как Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) и Women's Health Initiative (WHI), в которых изучались эффекты конъюгированных эстрогенов лошади у пожилых женщин с выявленным ССЗ (HERS) или при его обычном риске (WHI), не смогли продемонстрировать защитные сосудистые эффекты при ГТ. В то же время необходимо отметить, что средний возраст участников WHI (первичное профилактическое исследование) составлял 63 года, а средний возраст HERS (вторичное профилактическое исследование) составлял 67 лет, более чем на десять лет превышая средний возраст естественной менопаузы.

Интересно, когда результаты WHI были стратифицированы по возрасту и времени инициации терапии относительно начала менопаузы, более благоприятные результаты были очевидны у более молодых, чем у пожилых женщин, т.е. у тех, кто пережил менопаузу совсем недавно [29].

Представленные данные подтверждают концепцию "временной гипотезы", в которой ГТ может оказывать защитное воздействие на ССЗ у более молодых женщин в раннем менопаузальном периоде, но может оказывать нейтральное или неблагоприятное влияние на сосудистый риск, если начнется после наступления менопаузы.

Андрогены

Тестостерон, основной половой гормон для мужчин, так же как и эстрогены, демонстрирует кардио-защитную функцию [30, 31]. Предыдущие эпидемиологические исследования показали, что среди мужчин низкий уровень тестостерона связан с учащением ССЗ [32]. Это обусловлено следующими влияниями мужских половых гормонов на ССС.

Исследование MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) выявило, что при более высоком уровне свободного тестостерона и более низком — гормон-связывающего пептида (SHBG), отмечается увеличение массы миокарда ЛЖ у обоих полов, однако концентрическое ремоделирование было выявлено только у женщин. Данный показатель у мужчин без увеличения отношения масса/объем может представлять собой физиологическое ремоделирование, в то время как концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ у женщин приводит к его диастолической дисфункции [33]. Данное исследование показало, что фракция выброса ЛЖ оставалась выше у женщин, чем у мужчин, в течение всего периода наблюдения. Эти изменения согласуются с вышеописанными патофизиологическими механизмами, реализующимися в период менопаузы и приводящими к СНсФВ.

Интересно, что это же исследование показало, что более высокое соотношение тестостерон/эстрадиол и более низкие уровни эстрадиола у женщин были связаны с повышенным риском СНсФВ, но не с СНсФВ. [12]

Еще одним патофизиологическим механизмом, вносящим вклад в формирование и развитие СНсФВ, является периваскулярный фиброз микроциркуляторного русла [34].

Андрогены могут влиять на формирование сердечного фиброза за счет повышения уровня TGF- β , который, как известно, вызывает отложение внеклеточного матрикса, предрасполагающее мужчин к фиброзу миокарда [35].

Последние исследования по измерению эндогенных половых гормонов показали, что андрогены могут играть более значительную роль в регуляции BNP путем ингибирования его продукции, нежели описанные выше влияния эстрогена [19].

Было выявлено, что более андрогенная структура половых гормонов (более высоко биодоступный тестостерон, свободный тестостерон (Т) и дегидроэпиандростерон (DHEA) и более низкий SHBG) была связана с более низкими исходными уровнями NT-proBNP как у мужчин, так и у женщин в постменопаузе [36]. Женщины с самым высоким показателем свободного Т имели самые низкие уровни NT-proBNP в начале исследования, однако со временем у них было отмечено наибольшее увеличение NT-proBNP, что может отражать развитие внезапного субклинического ССЗ и последующее компенсаторное повышение уровней NT-proBNP, особенно, у тех, у кого отмечался низкий исходный NP. Связь между андрогенами и большим изменением NT-proBNP также помогает объяснить более высокую частоту ССЗ у мужчин и женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами в пременопаузе, у которых уровень андрогена относительно ниже, чем у женщин в постменопаузе. Некоторые результаты показывают, что более высокий уровень данных гормонов может выявить людей с более высоким риском ССЗ. Glisic M, et al. также показали, что связи андрогенов с уровнями NT-proBNP более устойчивы у женщин, чем у мужчин, что ранее не выявлялось. Это говорит о том, что уровни половых гормонов могут влиять на изменение NT-proBNP у женщин в большей степени, чем у мужчин, что отражает относительное увеличение риска СНсФВ у женщин по сравнению с мужчинами [33].

SHBG

Помимо тестостерона на систему НУП оказывает влияние SHBG.

Основная роль SHBG заключается в транспорте половых стероидов с кровотоком в экстраваскулярные ткани-мишени. Последние исследования показали, что SHBG может непосредственно обеспе-

чивать передачу сигналов на клеточной поверхности, и реализует сигнальную функцию половых гормонов через активацию специфического плазматического рецептора [37]. Тестостерон обладает более высокой аффинностью связывания с SHBG, чем эстрадиол, поэтому SHBG регулирует баланс между биодоступным тестостероном и эстрогенами. Было выдвинуто предположение, что SHBG играет косвенную роль в повышении уровней NT-pro BNP, связывая больше тестостерона, который отрицательно влияет на НУП. Учитывая их кардиозащитные эффекты, низкий уровень NT-proBNP может объяснить сердечно-сосудистый риск и резистентность к инсулину в связи с низкими уровнями SHBG у женщин без известных заболеваний сердца.

По данным исследования [38] уровни NT-proBNP были положительно связаны с уровнями SHBG у женщин, не страдающих ожирением в пре- и постменопаузе, без известных заболеваний сердца, и эти значимые корреляции сохранялись после корректировки на возраст и индекс массы тела. При введении агониста GnRH концентрация NT-proBNP и SHBG в сыворотке снижались. Исследование влияния пероральных эстрогенов показало, что данная терапия приводит к увеличению SHBG, который связывает больше тестостерона и, следовательно, приводит к повышению уровней NT-proBNP [41].

Получены данные, что более низкие уровни SHBG связаны с более низкими уровнями NT-proBNP как у женщин до, так и в постменопаузе [33, 38].

Более того, по результатам Фрамингемского исследования было выявлено, что каждое единичное увеличение SHBG связано с увеличением NT-proBNP на 19% среди мужчин и увеличением NT-proBNP на 40% среди молодых взрослых женщин с поправкой на клинические ковариаты [20].

Дегидроэпиандростерон (DHEA)

Другой андроген DHEA, и особенно его производное, DHEA сульфат (DHEA-S), являются одними из самых распространенных циркулирующих стероидных гормонов.

У обоих полов пики уровня DHEA и DHEA-S в сыворотке происходят ко второму десятилетию, а затем неуклонно снижаются в среднем примерно на 10% за десятилетие. Механизмы непосредственного биологического действия DHEA еще не описаны. Однако известно, DHEA-S превращается в тестостерон или 17 β -эстрадиол, и поэтому до конца не ясно, оказывает ли DHEA прямое воздействие или действует после преобразования в эти гормоны [39].

Многочисленные наблюдения показали отрицательную корреляцию между уровнями этих гормонов и возрастными изменениями ССС, что определяется возникновением ряда расстройств, включая ССЗ, и повышением уровня смертности. Некоторые иссле-

дования сообщают об ингибирующей роли DHEA-S в развитии таких патофизиологических механизмов, как старение, хроническая СН (особенно в связи с окислительным стрессом), а также ремоделирование сосудов, возникающее при легочной артериальной гипертензии [40].

Недавние данные показывают, что в CCC, включая миокард, есть рецепторы связывания DHEA. Следовательно, DHEA может оказывать непосредственное влияние на данную систему и играть роль в развитии кардиальной патологии независимо от собственного сульфатированного производного. Однако на сегодняшний день мало что известно о роли DHEA и DHEA-S в риске ССЗ, включая СН. Тем не менее есть данные, несмотря на то, что более высокие уровни DHEA-S были связаны с несколькими основными ФР ССЗ, такими как повышение общего холестерина и АД, они не были связаны с риском смертельных ССЗ [41]. Данное исследование выявило, что средние концентрации DHEA-S значительно ниже у людей с ССЗ в анамнезе.

Роль DHEA и DHEA-S была изучена в контексте функции эндотелия у пациентов с ФР коронарных заболеваний. Результаты выявили положительную корреляцию между DHEA-S и процентной долей дилатации сосудов (маркером эндотелиальной функции) [40]. Эта корреляция не зависела от других коронарных ФР, таких как возраст, индекс массы тела, АД, общий холестерин липопротеинов высокой плотности, уровни глюкозы натощак или курения.

Недавние исследования оценивали, связан ли DHEA-S с развитием атеросклероза сонных артерий, ситуацией, прогнозирующей сердечно-сосудистые осложнения. Например, измерение толщины КИМ, объема кровотока и функции эндотелия (объем опос-

редованной дилатации) было выполнено с помощью ультразвукового исследования сонных артерий у 419 японских пациентов обоих полов с сердечно-сосудистыми ФР, и КИМ обратно коррелировали с уровнями DHEA-S у мужчин, но не у женщин [41].

Несмотря на то, что многие обсервационные исследования, проведенные в течение десятилетий, продемонстрировали существование значительной обратной связи между уровнями DHEA-S и сердечно-сосудистым риском, заболеваемостью и смертностью, чтобы отличить гормональный дефицит, непосредственно ответственный за наблюдаемое заболевание, и гормон, выступающий в качестве маркера биологического возраста (возможно, основной причины повышения частоты патологий), необходимо проведение большего количества наблюдений.

Таким образом, многочисленные исследования, посвященные изучению механизмов влияния половых гормонов на CCC, выявили значимые корреляции между формированием и развитием кардиальной патологии в связи с меняющимся с возрастом гормональным фоном. Нами убедительно продемонстрированы половозрастные различия в механизмах формирования и прогрессии СН. В то же время попытки коррекции естественных отклонений гормонального фона показывают неоднозначные и зачастую противоречивые результаты. Требуется проведение большего количества дополнительных проспективных исследований для уточнения ролей различных половых гормонов в инициации сердечно-сосудистой патологии и непосредственно СН, а также оценки эффективности ГТ у пациентов с ССЗ.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Savarese G, Lundcor LH. Global Public Health Burden of Heart Failure Card Fail Rev. 2017;3(1):7-11. doi:10.15420/cfr.2016.25:2.
2. Eng J, McClelland RL, Gomes AS, et al. Adverse Left Ventricular Remodeling and Age Assessed with Cardiac MR Imaging: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Radiology. 2016;278(3):714-22. doi:10.1148/radiol.2015150982.
3. Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, et al. Correlates of echocardiographic indices of cardiac remodeling over the adult life course: longitudinal observations from the Framingham Heart Study. Circulation. 2010;122:570-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937821.
4. Gori M, Lam CS, Gupta DK, et al. Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2014;16:535-42. doi:10.1002/ehf.67.
5. Yoneyama K, Gjesdal O, Choi EY, et al. Age, sex, and hypertension-related remodeling influences left ventricular torsion assessed by tagged cardiac magnetic resonance in asymptomatic individuals: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Circulation. 2012;126:2481-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093146.
6. Tadic M, Cuspidi C, Plein S, et al. Sex and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From Pathophysiology to Clinical Studies. J Clin Med. 2019;8(6):792. doi:10.3390/jcm8060792.
7. Beale AL, Nanayakkara S, Kaye DM. Impact of Sex on Ventricular-Vascular Stiffness and Long-Term Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: TOPCAT Trial Substudy. J Am Heart Assoc. 2019;8(13):e012190. doi:10.1161/JAHA.119.012190.
8. Joshi H, Edgell H. Sex differences in the ventilatory and cardiovascular response to supine and tilted metaboreflex activation. Physiol Rep. 2019;7(6):e14041. doi:10.14814/phys2.14041.
9. Zhang B, Miller VM, Miller JD. Influences of Sex and Estrogen in Arterial and Valvular Calcification. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:622. doi:10.3389/fendo.2019.00622.
10. Sangiorgi G, Roversi S, Biondi G, et al. Sex-related differences in carotid plaque features and inflammation. Journal of Vascular Surgery. 2013;57:338-44. doi:10.1016/j.jvs.2012.07.052.
11. Ota H, Reeves MJ, Zhu DC, et al. Sex differences in patients with asymptomatic carotid atherosclerotic plaque: in vivo 3.0-T magnetic resonance study. Stroke. 2010;41:1630-5. doi:10.1161/STROKEAHA.110.581306.
12. Zhao D, Guallar E, Ouyang P, et al. Endogenous Sex Hormones and Incident Cardiovascular Disease in Post-Menopausal Women. J Am Coll Cardiol. 2018;71(22):2555-66. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.083.
13. Nevzati E, Shafighi M, Bakhtian KD, et al. Estrogen induces nitric oxide production via nitric oxide synthase activation in endothelial cells. Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage. Acta Neurochirurgica Supplement. Springer, Cham. 2014;120. doi:10.1007/978-3-319-04981-6_24.
14. Fandino J, Marbacher S, Fathi A-R, et al. Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 141-5. ISBN 978-3-319-04981-6.
15. Barnabas O, Wang H, Gao X-M. Role of estrogen in angiogenesis in cardiovascular diseases. J Geriatr Cardiol. 2013;10:377-82. doi:10.3969/j.issn.1671-5411.2013.04.008.
16. Jeansson M, Gawlik A, Anderson G, et al. Angiopoietin-1 is essential in mouse vasculature during development and in response to injury. J Clin Invest. 2011;121:2278-89. doi:10.1172/JCI46322.
17. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. Genes Dev. 2008;22:1276-312. doi:10.1101/gad.1653708.

18. Dobaczewski M, Chen W, Frangogiannis NG. Transforming growth factor (TGF)- β signaling in cardiac remodeling. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;51:600-6. doi:10.1016/j.yjmcc.2010.10.033.
19. Lam CSP, Cheng S, Choong K, et al. Influence of Sex and Hormone Status on Circulating natriuretic Peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:618-26. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.042.
20. Nadir MA, Rekhraj S, Wei L, et al. Improving the primary prevention of cardiovascular events by using biomarkers to identify individuals with silent heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(11):960-8. doi:10.1016/j.jacc.2012.04.049.
21. Nambi V, Liu X, Chambless LE, et al. Troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a biomarker approach to predict heart failure risk-the atherosclerosis risk in communities study. *Clin Chem.* 2013;59(12):1802-10. doi:10.1373/clinchem.2013.203638.
22. Linssen GC, Bakker SJ, Voors AA, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Eur Heart J.* 2010;31(1):120-7. doi:10.1093/eurheartj/ehp420.
23. Ebong I, Watson K, Goff D, et al. Association of menopause age and N-terminal pro brain natriuretic peptide: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause.* 2015;22(5):527-33. doi:10.1097/GME.0000000000000342.
24. Kallen A, Pal L. Cardiovascular disease and Ovarian function. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011;23:258-67. doi:10.1097/GCO.0b013e3283488a21.
25. Ebong IA, Watson KE, Goff DC, et al. Age at Menopause and incident heart failure: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause.* 2014;21:585-91. doi:10.1097/GME.0000000000000138.
26. Pedram A, Razandi M, Lubahn D, et al. Estrogen inhibits cardiac hypertrophy: role of estrogen receptor- β to inhibit calcineurin. *Endocrinology.* 2008;149:3361-9. doi:10.1210/en.2008.0133.
27. Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD002229. doi:10.1002/14651858.
28. Gervail MO, Stevenson JC. Establishing the risk related to hormone replacement therapy and cardiovascular disease in women. *Clinical Pharmacist.* 2017;9(1). doi:10.1211/CP.2017.20202066.
29. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post-stopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013;310(13):1353-68. doi:10.1001/jama.2013.278040.
30. Reslan OM, Khalil RA. Vascular effects of estrogenic menopausal hormone therapy. *Rev Recent Clin Trials.* 2012;7(1):47-70. doi:10.2174/157488712799363253.
31. Ruige JB, Mahmoud AM, De Bacquer D, et al. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: A meta-analysis. *Heart.* 2011;97:870. doi:10.1136/hrt.2010.210757.
32. Oskui PM, French WJ, Herring MJ, et al. Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the clinical literature. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(6):e000272. doi:10.1161/JAHA.113.000272.
33. Glisica M, Rojasa LZ, Asllanaja E, et al. Sex steroids, sex hormone-binding globulin and levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in postmenopausal women. *International Journal of Cardiology.* 2018;26:189-195. doi:10.1016/j.ijcard.2018.03.008.
34. Alex L, Russo I, Holoborodko V, et al. Characterization of a mouse model of obesity-related fibrotic cardiomyopathy that recapitulates features of human heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Circ Physiol.* 2018;315:H934-49. doi:10.1152/ajpheart.00238.2018.
35. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71:549-74. doi:10.1007/s00018-013-1349-6.
36. Subramanya V, Zhao D, Ouyang P, et al. Sex Hormone Levels and Change in Left Ventricular Structure Among Men and Post-Menopausal Women: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Maturitas.* 2018;108:37-44. doi:10.1016/j.maturitas.2017.11.006.
37. Fortunati N, Catalano MG, Boccuzzi G, et al. Sex hormone-binding globulin (SHBG), estradiol and breast cancer. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010;316(1):86-92. doi:10.1016/j.mce.2009.09.012.
38. Yasui T, Matsui S, Saijo, A, et al. Association of N-terminal pro B-type natriuretic peptide and sex hormone-binding globulin in non-obese peri- and postmenopausal women. *Clinica Chimica Acta.* 2010;411(3-4):280-4. doi:10.1016/j.cca.2009.11.025.
39. Mannic T, Viguie J, Rossier MF. In Vivo and in Vitro Evidences of Dehydroepiandrosterone Protective Role on the Cardiovascular System. *Int J Endocrinol Metab.* 2015;13(2):e24660. doi:10.5812/ijem.24660.
40. Baird GL, Archer-Chicko C, Barr RG, et al. Lower DHEA-S levels predict disease and worse outcomes in post-menopausal women with idiopathic, connective tissue disease- and congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2018;51(6):1800467. doi:10.1183/13993003.00467-2018.
41. Yoshida S, Aihara K, Azuma H, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate is inversely associated with sex-dependent diverse carotid atherosclerosis regardless of endothelial function. *Atherosclerosis.* 2010;212(1):310-5. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.011.