

## تأثیرات حفاظتی غیر ژنومی استروژن روی سیستم قلب و عروق مرد ها ، نقش های درمانی و بالینی در مردان مسن

نویسنده :

لیلا رضاییان: مربی گروه علوم پایه؛ پردیس شهید

باهنر شیراز؛ دانشگاه فرهنگیان

چکیده :

اگر چه مطالعاتی مبنی بر تأثیرات استروژن روی تنگ و گشاد شدن عروق و عملکرد آن ها در زنان انجام شده است . مطالعات اخیر نشان داده که استروژن دارای تأثیرات گشاد کننده عروق در مردان می باشد .

تأثیر گشاد کنندگی استروژن به وسیله کلسیم وابسته به گیرنده های سطح سلولی استروژن که فعالیت نیتریک اکساید سنتاز را تحریک می کند میانجی شده است .

آزاد سازی پایدار NOS منجر به ترشح نیتریک اکساید که دارای تأثیرات فیزیولوژیکی مهمی بر روی عروق می باشد، می گردد بنا بر این بخشی یا قسمت ضعیفی از این سیستم سیگنالی می تواند عملکرد غیر عادی اندوتلیال (حالت پاتوفیزیولوژیکی ) را در جهت سخت شدن عروق افزایش دهد .

در نتیجه ، انسان های مذکر کاهشی مرتبط با سن را در تستوسترون و آروماتاز که ناشی از سطوح استروئیدی پلاسما است نشان دادند که این حالت ممکن است در اثر از دست دادن یک مکانیسم حفاظتی قلبی حفظ کننده عملکرد اندوتلیال می باشد .

استراتژی های درمانی در جهت حفظ سطوح پایه نیتریک اکساید از طریق حفظ سطوح فیزیولوژیکی استرادیول ، دارای اثرات مثبتی بر سیستم قلب و عروق مردان مسن می باشد .

مقدمه

آمار مرگ و میر در ۳۵ کشور نشان داده است که بیماری های قلب و عروق سبب مرگ و میر در هر دو جنس زن و مرد می شود . (۱) البته مرگ و میر حاصل از بیماری های قلبی با بالا رفتن سن افزایش یافته که در مرد ها نسبت به زن ها قبل از سن ۵۰ سالگی رایج تر است . (۲)

حضور ۱۷ بتا - استرادیول (E2) در زنان پیش از یائسگی نشان داده که عامل حفاظتی است که پیشرفت بیماری های قلبی و عروقی را از طریق چندین مکانیسم سلولی به تأخیر می اندازد . (۳ و ۴ و ۵) .

بنا بر این از نظر بالینی توقف ناگهانی تولید E2 در طی یائسگی سبب تسهیل و افزایش بیماری قلب و عروق می شود .

اگر چه ارزش درمانی E2 در زنان پس از یائسگی جای بحث می باشد (۶) . اهمیت E2 اندوژن در حفظ سلامتی قلب و عروق در زنان کاملاً تصدیق شده است . (۳ و ۴) .

E2 که به عنوان یک هورمون زنانه می باشد ولی اهمیت این استروئید در سیستم قلب و عروق مردان اخیراً شناسایی شده است .

کاهش E2 می تواند شاهدهی مبنی بر نقش آن در مکانیسم های حفاظتی قلب و عروق مرد ها و یا زن ها باشد . عملکرد نا مناسب اندوتلیال که مستقل از جنس است یک فاکتور کمک کننده در فرایند سخت شدن عروق می باشد . (۷ و ۸) .

و از نظر بالینی مشخص شده که به عنوان یک عامل گشاد کننده عروقی است که ناشی از تضعیف جزئی یا کامل نیتریک اکساید موجود می باشد (۹) . افزایش پایدار NO از حد پایه سیگنالهای میان سیستم های ایمنی ، قلبی عروق و عصبی را تنظیم می کند (۱۰) .

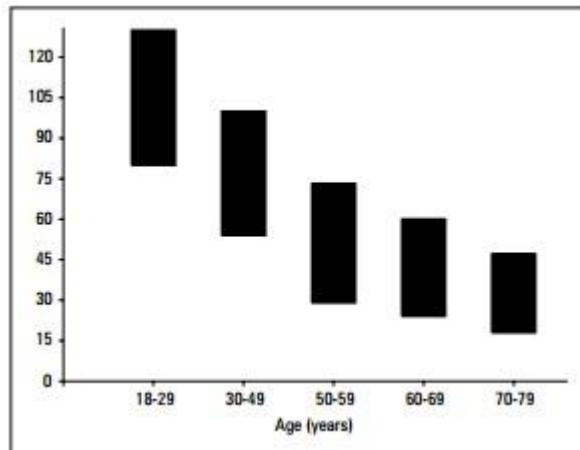
بافت های عروقی آسیب دیده با آزاد سازی NO (در حد پایه) جهت تحریک سیستم ایمنی ، عروقی بسیار مستعد هستند و سیستم عصبی رانیز تحت تأثیر قرار می دهند تحت چنین موقعیت هایی اندوتلیال قادر به تنظیم کاهشی در سطح پایه نمی باشد (اتساع عروق) بنا بر این دارای حالت تحریکی طولانی مدت بوده (انقباض عروقی) برای مثال نشان داده شده که غلظت های فیزیولوژیکی E2 به طور انتخابی اتساع عروق کرونری را به سرعت در پاسخ به آگونیست استیل کولین به وسیله تحریک آزاد سازی NO افزایش می دهد .

به طور متناقضی استیل کولین سبب انقباض ماهیچه صاف عروق atherosclerotic بوسیله تخلیه NO موجود می شود . (۱۱)

بنا بر این تولید NO کافی جهت حفظ محیط های کوچک عروقی نیاز است . در شرایط مهار و تخریب این مکانیسم ممکن است منجر به افزایش حساسیت نسبت به کاتوکالامین ها که به

وسيله استرس تحريك شده است مي گردد. (براي مثال در معرض سرما قرار گرفتن).

بر اساس شواهد، E2 افزايش NO پايه را تعديل مي كند و همچنين پيشنهاده شده كه تاثيرات فيزيولوژيكي حاد E2 در مردان يك مكانيسم حفاظتي حياتي حاصل از سطوح پايه NO در جهت جلو گيري از بيماري قلب و عروق مي باشد. بنا بر اين ريسك فاكورهايي كه احتمال ابتلا به بيماري هاي قلب و عروق را بالا مي برند مانند سيگار كشيدن يا چاقى و كاهش تستوسترون مربوط به سن و E2 مشتق شده آروماتاز مي تواند اختلال اندوتليال مربوط به كاهش NO پايه را سبب شود. از اين لحاظ يك دوره درماني جهت حفظ E2 كه سطوح NO اوليه را تحريك کرده در مردان مسن از نظر باليني سودمند خواهد بود.



شكل (۱): كاهش تستوسترون در طي پروسه افزايش سن

### تستوسترون و E2 اندوژن در مردان مسن :

اگرچه شباهتي از توقف هورمون گنادي در مردان در سن ۵۰ سالگي وجود ندارد. در ۶۰٪ از مردان مسن بالای ۶۵ سال ميزان تستوسترون آزاد زير اندازه طبيعي بوده است (۱۳) در (شكل ۱) نشان داده شده كه در مردان غير سيگاري با سن ۵۵ سالگي يك رابطه منفي بين سطوح تستوسترون و تصلب شرايين آتورتي وجود دارد (۱۵). پيشنهاده شده كه كاهش مرتبط با سن در تستوسترون مستقيماً بيماري قلب و عروق را در مردان مسن گسترش نمي دهد اما ترجيحاً سبب اتلاف سيگنال E2 در سيستم عروقي بدن مي گردد.

در مقايسه با زنان يائسه مردان جوان سالم سطوح بالا تر ي از E2 اندوژن را در يك غلظت پايداري (۲-۳ mg/dl) توليد مي كنند (۱۷)

زيرا E2 در مردان ناشي از تغيير آروماتازي تستوسترون مي باشد در اين صورت E2 كاهش مي يابد. همراه با افزايش يافتن سن سطوح تستوسترون در بسياري از سوژه ها كاهش يافته است به طوريكه در يك مطالعه اي از ۱۲۶۱ مرد در رنج سني ۲۰ تا ۷۵ سالگي ، سطوح تستوسترون آزاد مي تواند به طور اهميتي مرتبط با سن باشد. ( $p < 0/001$ ) در حالي كه هيچ ارتباط پايداري از سطوح E2 مرتبط با سن ديده نشده است. در ۶٪ از اين بيماران ، مقدار كمي از E2 ( $< 10 \text{ pg/ml}$ ) در سرم خون پيدا شده است و ۷۴٪ از اين بيماران نشان داده اند كه داراي سطوح پايين تستوسترون هستند. در حالي كه فقط نمونه هايي از سطوح E2 پايين در ۱/۶٪ از كل جمعيت بيماران پيدا شده است. (۱۸)

بنا بر اين كاهش سطوح E2 ايجاد شده در مردان نتيجه كاهش تستوسترون مرتبط با سن مي باشد و ممكن است به طور با اهميتي سبب تحت فشار قرار دادن NO گرديده كه خود مرتبط با وقايعي كه سبب حفظ عملكرد اندوتليال شده است.

### سيگنال E2 غير ژنومي در پيشگيري از بيماري قلب و عروق

در مقابل با مسير هاي ژنومي كلاسيك، عملكرد استروئيد در طي چندين ساعت يا طي چندين روز اتفاق مي افتد ، نتيجه كارهاي آزمايشگاهي شاهد قطعي از مسير سيگنال E2 كه به وسيله گيرنده هاي استروژن سطح سلول ميانجي شده (ERS) كه در اندوتليال انسان بيان شده است (۱۹-۲۲)

۲ ايزوفرم مجزاي عملكرد گيرنده هاي استروژن  $ER\alpha$  ( $ER\beta$ )، به وسيله ۲ ژن جداگانه كد شده اند. كه در ناحيه C - ترمينال ، دومين باند شده به ليگاند و در N - ترمينال دومين فعال، قرار گرفته است. (۲۳) پيشنهاده شده كه هردو گيرنده هاي استروژن سطح و هسته سلول ناشي از رونويسي مشابه  $ER\alpha$  يا  $ER\beta$  (۲۴) وابسته به نوع سلول مي باشد. ، بيان وابسته به سطوح  $ER\beta$  و  $ER\alpha$  متنوع بوده و يا زير نوع هاي ER مي تواند به طور غالبی در بافت هاي مورد هدف E2 بيان شود. (۲۶)

تفاوت ميان زير نوع هاي ER در تمايل بالای ليگاند جهت بلند شدن به بافت هدف بوده است. پيشنهاده شده عملكرد انتخابي ER در بافت هاي مختلف سبب شده كه سلول هاي هدف به محرک هاي هورموني مشابه به طور متفاوتي ، پاسخ دهند

(۲۷). بیان متفاوت ERS در بافت ها میان مردان و زنان ممکن است مربوط به تفاوت جنسی عملکرد E2 محسوب شود .

در سلول های ماهیچه صاف عروقی زن و مرد ، E2 تکثیر تحریک شده توسط فاکتور رشد و مهاجرت سلول های ماهیچه صاف در هر دو جنس را مهار می کند (۳۰) در حال در سلول های ماهیچه صاف عروقی زنان مقدار بیشتری  $ER\alpha$  در مقایسه با  $ER\beta$  بیان شده است در صورتی که هر دو زیر نوع ER به طور متعادلی در مردان دیده شده است (۳۱). علاوه بر این آنزیم NOS تولید NO و همچنین چسبندگی مونوسیت و گرانولوسیت را در عروق خونی انسان کاهش می دهد . (۳۳) و سبب می شود که سلول های اندوتلیال در شرایط *invitro* غیر فعال شوند . (۳۴)

آنزیم NOS تغییرات تطبیقی یا سازشی (مانند غیر فعال شدن اندوتلیال) را تحریک می کند این اشاره می کند به تنظیم کاهشی اندوتلیال که حدود ۶ الی ۱۲ ساعت طول می کشد .

در حالی که تغییرات در متابولیسم لیپوپروتئین و پروتئین های انعقادی به طور مناسبی وقایع پاتوفیزیولوژیکی را از قبیل حرکات پلاک تحت تأثیر قرار می دهد . چنین تأثیرات حفاظتی ژنومی به وسیله E2 به طور غیر مستقیمی با تأثیرات مستقیم غیر ژنومی روی دیواره عروق مقایسه شده اند (جدول ۱) با توجه به اختلالاتی که در اتساع عروق شریانی و سلول های ماهیچه صاف ایجاد شده، که هر دو در مراحل اولیه تصلب شرایین (۷ و ۸) و در تعیین رفتار دینامیک پلاک های تصلب شرایین پیشرفته قابل اهمیت هستند (۳۵) افزایش پایدار NO پایه به وسیله E2 ممکن از پیشرفت بیماری عروقی نا به هنگام در مردان جلوگیری کند.

Rapid E2 Effects (Cell Surface Receptor Mediated)
↑ eNOS derived NO
↑ Vasodilation
↑ Endothelial Rounding
↓ Immunocyte adherence (e.g. ↓ P-selection)
Long Term E2 Effects (Nuclear Receptor Mediated)
↑ HDL and triglycerides
↓ LDL and Lipoprotein(a)
↓ Smooth muscle proliferation
↓ Prothrombotic proteins (e.g. plasminogen activator -1)

جدول ۱ : تأثیرات سودمند طولانی مدت و سریع استروژن روی پروسه های تصلب شرایین . در تأثیرات کوتاه مدت (کم تر از ۲۰ دقیقه) سیگنال E2 غیر ژنومی که از طریق گیرنده های غشاء سلولی تعدیل شده است در حالی که تأثیرات طولانی مدت

(چندین ساعت در روز) ناشی از مسیر های رو نویسی هسته ای کلاسیک می باشد و توسط گیرنده های هسته ای تعدیل شده است.

### تأثیرات سریع E2 :

- افزایش آنزیم NOS و به دنبال آن تولید NO
- افزایش اتساع عروق
- تغییر شکل سلول های اندوتلیال.
- کاهش چسبندگی ایمونوسیت
- تأثیرات طولانی مدت E2 (توسط گیرنده های هسته ای میانجی شده) :
- افزایش HDL و تری گلسرید ها .
- کاهش LDL و لیپوپروتئین .
- کاهش تکثیر سلولهای ماهیچه صاف .
- کاهش پروتئین های انعقادی (برای مثال فعال کننده پلاسمینوژن)

### نقش E2 اندوژن در سیستم قلب و عروق مردان :

اطلاعات کمی در مورد مردانی که دچار نقصان مادرزادی E2 که ناشی از جهش های در هم گسیخته ای که در ژن های مربوط به  $ER\alpha$  و آروماتاز صورت گرفته است وجود دارد . E2 اندوژن نشان داده که جنبه های زیادی از فیزیولوژی مرد ها را از بلوغ تا پیشرفت و تکامل ویژگیهای جنسی تحت تأثیر قرار می دهد . (۳۶ و ۳۷)

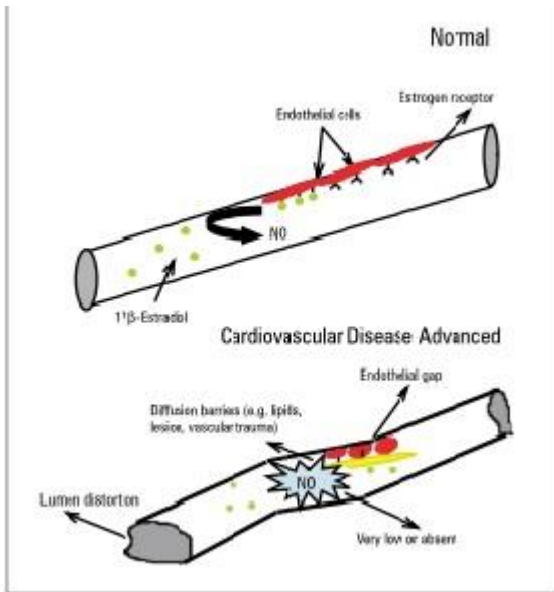
در غیاب کامل و جزئی سیگنال های ژنومی و غیر ژنومی E2 در مردان این بینش را ایجاد می کند که E2 در حفظ عملکرد طبیعی سیستم گردش خون مردان نقش دارد و از بیماری سیستم قلب و عروق جلوگیری می کند .

آنالیز سرم نشان داده که میزان E2 افزایش یافته ، سطوح تستوسترون طبیعی ، روی هم رفته سطوح HDL و LDL کاهش و سطوح تری گلسرید طبیعی می باشد . (۳۹)

اگر چه مردان با موتاسیون  $ER\beta$  مادرزادی هنوز مطالعه نشده است ولی موشهای نری با جهش هموزیگوس در  $ER\beta$  فشار خون را تعدیل می کنند . نشان داده شد که استروژن های جنسی مستقلاً روی فعالیت عروقی تأثیر می گذارند (۴۰).

بیمارانی که دارای کمبود آروماتاز باشند در بخش های لیپیدی به وسیله کاهش HDL و کلسترول LDL و تری گلسرید های افزایش یافته تخصص یافته اند (۴۱ و ۴۲). تستوسترون نرمال

تقلیل دهد. (شکل ۲)



شکل ۲: نمایش تأثیرات حفاظتی استروژن از طریق گیرنده های سطحی سلول و متعاقباً آزاد سازی آنزیم NOS که منجر به تولید NO می گردد. به طور نرمال NO پایه دائماً در سطح پائین از سلول های اندوتلیال آزاد شده و نوسانات عروقی را به نمایش می گذارد. (تصویر بالا). NO در این سطح باعث تنبیت محیط های کوچک و هم چنین در حفظ شکل سلول اندوتلیال نقش دارد.

وقتی دسترسی به این گیرنده به علت وجود سد های انتشاری بلوکه شده، بیماری پیشرونده قلب و عروق که حاصل از سطوح NO که بیشتر از مقدار معینی کاهش یافته. نمایش داده می شود. (تصویر پائین).

این فرایند محیط های کوچک را تغییر خواهد داد و اجازه می دهد که حالت های متنوعی از پاتولوژی، از قبیل ضخیم شدن لایه زیرین (واکنش جبرانی جهت افزایش نفوذ پذیری اندوتلیال) همراه با تحریف هایی علامت دار لومن و آسیب همو دینا میک توسعه پیدا کند. هنگامی که این عدم تعادل اتفاق می افتد، تجویز استروژن به دلیل از دست دادن عمل متقابل که با گیرنده های سطحی سلول دارد، قادر نخواهد بود که پروسه بیماری را برگرداند

به محض تشکیل NOS، NO مشتق شده موثر بوده و قادر خواهد بود که منتشر شود و همه مسیر ها باید بدون سد های انتشاری باشد. (۵۰ و ۴۹) علاوه بر این، توانایی NO در نمایش عملکرد مناسب شدیداً محدود شده به وسیله

بوده یا حد اقل کمی در این مردان افزایش یافته است. اگر چه عملکرد عروقی در این بیمارانی که دچار کمبود آروماتاز شده اند تشخیص داده نشده است.

Komersaroff و همکارانش نشان دادند که اتساع عروق وابسته به اندوتلیوم در مردان سالمند بعد از توقف طولانی مدت درمان تستوسترون به وسیله یک مهار کننده آروماتاز افزایش یافته است. (۴۳)

این دوباره فعال سازی با کاهش تستوسترون سرم و سطوح E2 افزایش یافته مرتبط می شود.

بنا بر این نشان داده شده که تستوسترون ممکن است تقلیل دهد بیماری قلب و عروق را در مردان حد اقل در قسمتی به وسیله تبدیل به E2 که مستقیماً عملکرد عروقی را از طریق وقایع مرتبط شده با NO تحت تأثیر قرار می دهد.

### تأثیرات عروقی حاد E2 آگزوژن در مردان:

در تعداد کمی از مطالعات بالینی تأثیرات E2 آگزوژن در مردان اجرا شده، و نشان داده شده که E2 دارای تأثیرات متضادی روی دوباره فعال سازی عروقی می باشد طی مطالعات تشخیص داده شده که اعمال طولانی مدت استروژن در مردانی با سابقه بیماری قلب و عروقی کرونری (استروژن هایی که مصرف شده ۵ میلی گرم تا ۲/۵ میلی گرم در روز) سبب وقایع متضادی در سیستم قلب و عروق می گردد (۴۴)

Collir و همکارانش گزارش کردند، تجویز داخل کرونری کوتاه مدت E2 انقباضی شریانی را پس از یائسگی در زنان با اختلال شریان کرونری تحریک کرده در حالی که چنین تأثیری در آنژیو گرافی شریان کرونری مردان بیمار دیده نشده است. (۴۵)

در مطالعات اخیر blumental و همکارانش نشان دادند که تجویز داخل سیاهرگی استروژن جریان خون کرونری را در پاسخ به ACH افزایش داده است.

یکی از اختلالات اندوتلیال که در بیماران دیده می شود به وسیله تجویز E2 بر طرف شده است

هنگامی که آسیب عروقی اتفاق می افتد، آن ها می توانندسند های انتشاری ایجاد کنند که متعاقباً NO حیاتی در دسترس را

پروکسیدازهای های لیپیدی و دیگر رادیکال های آزاد مشتق شده از اکسیژن که می توانند NO حیاتی موجود را تقلیل دهند . (۵۱) در چنین بافت هایی استروژن درمانی در برگشت بیماری موثر نخواهد بود بنا بر این پیشگیری ثانویه بیماری قلب و عروق محدود خواهد شد ، در حمایت از این مطلب، E2 به صورت زیر زبانی یا داخل سیاه رگی توأماً با استروژن ها در مردان جوان سالم تجویز شد . که همراه با علائم قبلی یا وقوع بیماری قلب و عروق که اتساع عروق وابسته به اندوتلیال در حضور ACH را القاء می کند نمی باشد . (۵۲) بنا بر این حفظ عملکرد طبیعی اندوتلیال به وسیله NO جهت جلوگیری از بیماری قلب و عروق در مردان مسن ممکن است دارای ارزش درمانی باشد .

### حفظ سطوح NO پایه در مردان مسن :

اگر چه حفظ E2 اندوژن از طریق تجویز آندروژن که ممکن است یک گروه درمانی پذیرفته شده جهت حفظ عملکرد اندوتلیال وابسته به NO باشد استفاده از جایگزینی تستوسترون در مردان سالمند محدود شده است زیرا تأثیرات مخالفی روی اندازه پروستات دارد و تأثیر میتوز تستوسترون در سرطان های پروستات معنی دار نمی باشد (۱۲-۱۳)

در هر حال ، جدید ترین گزارش ها نشان داده یک افزایش غیر قابل برگشت در سیکل سطوح آنتی ژن ویژه پروستات (PSA) در طی تجویز تستوسترون در مردان سالمند مشاهده شده است . (۵۴)

Hermon و همکارانش هم چنین نشان دادند که جایگزینی آندروژن ممکن است تأثیرات شریانی مغایری را در مردان ایجاد کند . (۵۵) مطالعات حیوانی تأثیر زیان آور سطوح فیزیولوژیکی آندروژن ها در عروق نشان داده است (۵۶) .

از طرف دیگر نشان داده شده که تجویز استروژن آگزوژن، سبب کاهش بیماری قلب و عروق ابتدایی در مردان مسن گردیده است. تشخیص داده شده که دوز های بالایی از استروژن سبب تأثیرات منفی روی قلب و عروق می گردد . (۴۴) که با اتساع عروقی مفید بالینی مقایسه شده و تعدیل لیپیدی خون در سطح فیزیولوژیکی به دست آمده است،

مسئله ای که باقی می ماند ، تعیین کردن بهترین دوز هایی که در مردان مسن با حالت های متنوعی از نا کارائی E2 می باشند. متناوباً استفاده از ترکیبات استروژنی (برای مثال فیتو استروژن

ها ، تعدیل کننده انتخابی ER ، استروژن های طراح و غیره) که تأثیرات مناسب E2 را روی سیستم قلب و عروق حفظ می کند اما همراه با عملکرد های بیولوژیکی متنوع در بافت های مختلف (اثرات تغذیه ای روی ارگان تناسلی) که می تواند استفاده شود جهت به حد اقل رساندن نتایج مغایر احتمالی درمان جایگزینی استروژن . بسیاری از این ترکیبات از قبیل ایزو فلاون (۵۸ و ۵۷) به مقدار وسیعی مطالعه شده در مطالعات کنترل شده راضی کننده ای در زنان نشان داده شده که قادر به پیش گیری اولیه بیماری قلب و عروق می باشد اما چنین مطالعات بالینی در گروه انتخابی مردان مسن کم بوده است .

### نتیجه گیری :

به طور خلاصه ، مطالعات اخیر اپیدمیولوژی و بالینی نشان داده که : E2 جنسی اندوژن مستقلاً عملکرد اندوتلیال طبیعی را حفظ می کند و در حفظ عملکرد طبیعی قلب و عروق در مردان مشابه زنان نقش دارد . (۲) سیگنال E2 از طریق گیرنده های استروژن سطحی سلول سبب افزایش پایدار NO به طوری که یک نقش مهمی را در پیشگیری از حالت پاتولوژی اندوتلیال ، که یک رویداد آغازین مهم در سخت شدن عروق می باشد بازی می کند.

۳) مردان با نزدیک شدن به پیری با کاهش هورمونی تستوسترون و E2 اندوژن و از دست دادن سیگنال E2 مواجه می شوند که ممکن است به طور با اهمیتی با رویداد های مرتبط شده با NO که سبب حفظ عملکرد اندوتلیال به طور مناسب می گردد در ارتباط نزدیک باشد اگر چه این سؤال هم چنان باقی خواهد ماند که محدوده و ظرفیت جایگزین E2 که می تواند کمک کند به پیشگیری از بیماری اولیه قلب و عروق در مردان مسنی که دارای حالت های متنوعی از نا کارائی E2 هستند کدام یک می باشد ؟

بنا بر این سلامتی سیستم قلب و عروق مرتبط شده با E2 به طوری که E2 یک هورمون جنسی واحد که به مراتب به طرفی که فرا تر از یک جنس می باشد ، توسعه پیدا می کند (تعلق به یک جنس ندارد) .

## REFERENCES

1. American Heart Association: Death rates for total cardiovascular disease,

10. Stefano GB, Peter D: Cell surface estrogen receptors coupled to cNOS mediate immune and vascular tissue regulation: therapeutic implications. *Med Sci Monit*, 200; 7: 1066-74
11. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL et al: Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*, 1986; 315: 1046-51
12. Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ: The endocrinology of aging. *Science*, 1997; 78: 419-24
13. Tenover JS: Androgen administration to aging men. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1994; 23: 877-92
14. Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E et al: Serum calcium concentration and carotid artery plaque: a population-based study. *J Cardiol*, 2002; 39: 151-7
15. Hak AE, Witteman JC, de Jong FH: Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 3632-9
16. Wong ND, Budoff MJ, Pio J, Detrano RC: Coronary calcium and cardiovascular event risk: evaluation by age- and sex-specific quartiles. *Am Heart J*, 2002; 143: 456-9
17. Vermeulen A, Kaufman JM, Goemaere S, van Pottelberg I: Estradiol in elderly men. *Aging Male*, 2002; 5: 98-102
18. Derouet H, Eckert R et al: Pathogenetic and clinical aspects of low estradiol level in the man. *Urologe A*, 2000; 39: 228-34
19. Stefano GB, Prevot V, Beauvillain JC et al: Cell-surface estrogen receptors coronary heart disease, stroke and total deaths in selected countries. *Heart and Stroke Statistical Update*, 2002; 10
2. Grady D, Hulley SB: Postmenopausal hormones and heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 38: 8-10
3. Mendelsohn ME, Karas RH: The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*, 1999; 340: 1801-11
4. Collins P: Clinical cardiovascular studies of hormone replacement therapy. *Am J of Cardiology*, 2002; 90: 30-4
5. Rosano GM, Caixeta AM, Chierchia S et al: Short-term antiischemic effect of 17 $\beta$  estradiol in postmenopausal women with coronary artery heart disease. *Circulation*, 1997; 96: 2837-41
6. Rossouw JE, Hurd S: The Women's Health Initiative: recruitment complete-looking back and looking forward. *J Womens Health*, 1999; 8: 3-5
7. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H: Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation*, 1991; 84: 1984-92
8. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992; 340: 1111-5
9. Guetta V, Quyyumi AA, Prasad A et al: Role of Nitric Oxide in coronary vascular effects of estrogen in postmenopausal women. *Circulation*, 1997; 96: 2795-01

specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology*, 1997; 138: 863-70

28. Kim-Schulze S, McGowan KA, Hubchak SC et al: Expression of an estrogen receptor by human coronary artery and umbilical vein endothelial cells.

*Circulation*, 1996; 94: 1402-7

29. Karas RH, Patterson BL, Mendelsohn ME: Human vascular smooth muscle cells contain functional estrogen receptor.

*Circulation*, 1994; 89: 1943-50

30. Dai-Do D, Espinosa E, Liu G et al: 17 beta-estradiol inhibits proliferation and migration of human vascular smooth muscle cells: similar effects in cells from postmenopausal females and in males.

*Cardiovasc Res*, 1996; 980-5

31. Hodges YK, Tung L, Yan XD et al: Estrogen receptors alpha and beta: prevalence of estrogen receptor beta mRNA in human vascular smooth muscle and transcriptional effects. *Circulation*, 2000; 101: 1792-8

32. Stefano GB, Goumon Y, Bilfinger TV et al: Basal nitric oxide limits immune, nervous and cardiovascular excitation: human endothelia express a mu opiate receptor. *Prog Neurobiol*, 2000; 60: 513-30

33. Welters ID, Menzebach A, Goumon Y et al: Morphine inhibits NFkappaB nuclear binding in human neutrophils and monocytes by a nitric oxide-dependent mechanism. *Anesthesiology*, 2000; 92: 1677-84

34. Magazine HI, Liu Y, Bilfinger TV et al: Morphine-induced conformational

mediate calcium-dependent nitric oxide release in human endothelia. *Circulation*, 2000; 101: 1594-7

20. Levin ER: Cell localization, physiology, and nongenomic actions of estrogen receptors. *J Appl Physiol*, 2001; 91: 1860-67

21. Collins P, Webb C: Estrogen hits the surface. *Nat Med*, 1999; 5: 1130-31

22. Chen Z, Yuhanna IS, Galcheva-Gargova Z et al: Estrogen receptor alpha mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen. *J Clin Invest*, 1999; 103: 401-6

23. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K et al: Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology*, 1997; 138: 863-70

24. Razandi M, Pedram A, Greene GL, Levin ER: Cell membrane and nuclear estrogen receptors (ERs) originate from a single transcript: studies of ERalpha and ERbeta expressed in Chinese hamster ovary cells. *Mol Endocrinol*, 1999; 13: 307-19

25. Razandi M, Oh P, Pedram A et al: ERs associate with and regulate the production of caveolin: implications for signaling and cellular actions. *Mol Endocrinol*, 2002; 16: 100-15

26. Kuiper GG, Shughrue PJ, Merchenthaler I, Gustafsson JA: The estrogen receptor beta subtype: a novel mediator of estrogen action in neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol*, 1998; 19: 253-86

27. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K et al: Comparison of the ligand binding

male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995; 80: 3689-98

43. Nathan L, Shi W, Dinh H et al: Testosterone inhibits early atherogenesis by conversion to estradiol: critical role of aromatase. *Proc Natl Acad Sci*, 2001; 98: 3589-93

44. Komesaroff PA, Murray R, Rajkumar C et al: Aromatase inhibition alters vascular reactivity and arterial compliance in men: a possible vascular role for endogenous sex hormones in males. *Aust N Z J Med*, 1999; 29: 265-7

45. Coronary Drug Project Research Group: The Coronary Drug Project: findings leading to discontinuation of the 2.5-mg/day estrogen group. *J Am Med Assoc*, 1973; 226: 652-7

46. Collins P, Rosano GM, Sarrel PM et al: 17 beta-Estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary heart disease. *Circulation*, 1995; 92: 24-30

47. Blumenthal RS, Gerstenblith G, Reis SE: Acute effects of conjugated estrogens on coronary blood flow response to acetylcholine in men. *Am J Cardiol*, 1997; 80: 1021-4

48. Reis SE, Holubkov R, Zell KA et al: Estrogen acutely abolishes abnormal cold-induced coronary constriction in men. *Chest*, 1998; 114: 1556-61

49. Reis SE, Bhoopalam V, Zell KA et al: Conjugated estrogens acutely abolish abnormal cold-induced coronary

changes in human monocytes, granulocytes, and endothelial cells and in invertebrate immunocytes and microglia are mediated by nitric oxide. *J Immunol*, 1996; 156: 4845-50

35. Meredith IT, Anderson TJ, Uehata A et al: Role of endothelium in ischemic coronary syndromes. *Am J Cardiol*, 1993; 72: 27-31

36. Rochira V, Balestrieri A, Carani C et al: Congenital estrogen deficiency in men: a new syndrome with different phenotypes; clinical and therapeutic implications in men. *Mol Cell Endocrinol*, 2002; 193: 19-28

37. Luconi M, Forti G, Baldi E: Genomic and nongenomic effects of estrogens: molecular mechanisms of action and clinical implications for male reproduction. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2002; 80: 369-81

38. Smith EP, Boyd J, Frank GR et al: Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med*, 1994; 331: 1056-61

39. Sudhir K, Chou TM, Chatterjee K et al: Endothelial dysfunction in a man with disruptive mutation in oestrogen-receptor gene. *Lancet*, 1997; 349: 1146-7

40. Sudhir K, Chou TM, Chatterjee K et al: Premature coronary artery disease associated with a disruptive mutation in the estrogen receptor gene in a man. *Circulation*, 1997; 96: 3774-7

41. Zhu Y, Bian Z, Lu P et al: Abnormal vascular function and hypertension in mice deficient in estrogen receptor beta. *Science*, 2002; 295: 505-8

42. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER et al: Aromatase deficiency in



**The nongenomic protective effects of estrogen on the male cardiovascular system: clinical and therapeutic implications in aging men**

Summary

Although the preponderance of studies investigating the effects of estrogen on vasomotor tone and function have focused on women, a number of recent studies have intriguingly shown that estrogen's rapid vasodilatory properties is also preserved in men. Unlike classical steroid transcription mediated pathways, estrogen's acute vasodilatory effect is mediated by calcium dependent cell surface estrogen receptors that stimulate constitutive endothelial nitric oxide synthase (eNOS) activity. The transient release of eNOS derived nitric oxide exerts profound physiological effects on the vasculature exerting a state of cellular inhibition (i.e. vasodilation). Thus, the partial or complete attenuation of this rapid signaling system can promote endothelial dysfunction, an early pathophysiological event in atherosclerotic development.

Consequently, human males experiencing age-related declines in testosterone and aromatase derived estradiol plasma levels may lose a vital cardioprotective mechanism that preserves proper endothelial function. Therapeutic strategies to preserve basal nitric oxide levels through the maintenance of normal physiological estradiol levels may confer cardiovascular benefits to aging males.

key words: nitric oxide • estrogen • men  
• estrogen cell surface receptor

vasoconstriction in male cardiac allografts. *Circulation*, 1998; 97: 23-5

50. Fricchione GL, Bilfinger TV, Hartman A et al: Neuroimmunologic implications in coronary artery disease. *Adv Neuroimmunol*, 1996; 6: 131-42

51. Benz D, Cadet P, Mantione K et al: Tonal nitric oxide and health— a free radical and a scavenger of free radicals. *Med Sci Monit*, 2002; 8: RA1-4

52. Shi W, Wang X, Shih DM et al: Paradoxical reduction of fatty streak formation in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*, 2002; 105: 2078-82

53. Komesaroff PA, Black CV, Westerman RA: A novel, nongenomic action of estrogen on the cardiovascular system. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83: 2313-6

54. Klus GT, Nakamura J, Li JS et al: Growth inhibition of human prostate cells in vitro by novel inhibitors of androgen synthesis. *Cancer Res*, 1996; 56: 4956-64

55. Tenover JS: Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 75: 1092-8

56. Ceballos G, Figueroa L, Rubio I et al: Acute and nongenomic effects of testosterone on isolated and perfused rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999; 33: 691-7

57. Lissin LW, Cooke JP: Phytoestrogens and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35: 1403-10

58. Clarkson TB: Soy, soy phytoestrogens and cardiovascular disease. *J Nutr*, 2002; 132: 566-569