

Cambios Ontogénicos en la Reactividad Cardiovascular inducidos por los Esteroides Androgénicos

E Romero V¹, R Antequera¹, J Vásquez¹, W Quijada¹ y O Estrada¹.

1. Laboratorio de Estudios Cardiovasculares, Cátedra de Farmacología, Escuela de Medicina "J.M. Vargas", U.C.V. Escuela de Química, Facultad de Ciencias, U.C.V.

RESUMEN

La mayor incidencia epidemiológica de eventos cardiovasculares fatales en el hombre, comparado con la mujer ha sido objeto de numerosas investigaciones para determinar el grado de influencia de la testosterona, en este efecto. Es conocido el papel protector cardiovascular de los estrógenos. La protección cardiovascular por administración de estrógenos exógenos a la mujer postmenopáusica es de un 30-40%, al compararla con las que no los reciben. Sin embargo el papel de los andrógenos es menos conocido... ha sido menos estudiado.

En algunos estudios con dosis muy altas, se ha encontrado que los andrógenos producen un perfil lipídico aterogénico, aumentan la LDL y reducen la HDL, sin embargo otros estudios han demostrado un efecto antiaterogénico. Por otra parte, la testosterona aumenta la adhesividad de los monocitos a las células endoteliales humanas y estas expresan con mayor intensidad la molécula de adhesión VCAM-1.

Los macrófagos humanos, expuestos ex vivo a la dihidrotestosterona captan más ávidamente los lípidos, efecto que no es observado al ser expuestos a estrógenos. Se ha encontrado que la testosterona aumenta la respuesta vasodilatadora dependiente e independiente del endotelio, efecto que desaparece por efecto del humo de cigarrillo o por hipercolesterolemia experimental. Sin embargo, los resultados en relación a la vasodilatación son contradictorios, ya que la privación de andrógenos (quirúrgica o farmacológicamente) en pacientes con cáncer de próstata.

Se desconocen los mecanismos moleculares por los que las andrógenos causarían vasodilatación. Un mecanismo probable por el cual la testosterona produce vasodilatación es la apertura de canales de potasio porque el efecto es antagonizado por el cloruro de bario, un bloqueante de dichos canales. Adicionalmente, se ha reportado que la vasodilatación experimental producida por esteroides androgénicos dependiente del endotelio, en ratas, es bloqueada por L-NAME; lo que sugiere que esta respuesta es mediada por el óxido nítrico.

El desarrollo ontogénico de la vasodilatación dependiente del endotelio en la rata revela que esta es similar en machos y en hembras al nacer y aumenta progresivamente hasta llegar a la maduración sexual en etapa adulta; sin embargo la vasodilatación independiente del endotelio se atenúa con el desarrollo en la hembra y en el macho dicha respuesta se incrementa hasta llegar a un máximo que coincide con el desarrollo sexual determinado por la testosterona; esto indica que la hormona masculina confiere una mayor propiedad vasodilatadora independiente del endotelio a las arterias de las ratas macho. Se desconoce si este hecho ocurre también en el humano.

Palabras Clave: Testosterona, Reactividad vascular, Vasodilatación endotelial, Ontogenia.

ABSTRACT

Higher epidemiological incidence of fatal cardiovascular effects in men compared to women is the subject of intense research in order to find out the role of testosterone. Cardiovascular protection provided by estrogens in postmenopausal women is 30-40% when compared to untreated ones.

Some studies have found that very high doses of androgenic steroids induce an atherogenic lipid profile by increasing LDL and reducing HDL; however, other studies have shown an antiatherogenic effect. Testosterone increases monocyte adhesion to human endothelial cells and in turn they express more intensely the adhesive molecule VCAM-1.

Human "ex vivo" macrophages when exposed to testosterone can uptake more avidly a charge of lipid molecules while estrogens does not show this effect.

It has been found that testosterone can increase the endothelial dependent and independent vasodilatory response, and this response is antagonized by tobacco smoke exposure or by experimental hypercholesterolemia.

There has been contradictory effects of testosterone in man; besides its atherogenic -induced changes, in prostate cancer men deprived of androgens, endothelial vasodilatory response improves.

The experimental vasodilatory response induced by testosterone is blocked by L-NAME, which suggests it is mediated by nitric oxide synthesis.

The vasodilatory action of testosterone may be also caused by potassium channels opening because this effect is antagonized by barium chloride.

The ontogenic development of the endothelial vasodilatory response in rats is similar in newborns male and female rats and progressively increase until sexual maturity is reached in both sexes. On the other hand; endothelial independent vasodilation diverges in both male and female rats; it increases up to sexual maturity in males and decreases until adult life in females; this means that male rats are provided in adult life with a stronger endogenous vascular non-endothelial vasodilator mechanism. It is unknown if this mechanism operates in male men.

Key Words: Testosterone, Vascular reactivity, Endothelial vasodilatation, Ontogeny.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Está firmemente establecido que el sexo masculino es un factor de riesgo independiente e inmodificable de la severidad y extensión de la aterosclerosis; como consecuencia de esto, los hombres sufren más tempranamente y con mayor incidencia de infarto de miocardio que las mujeres⁽¹⁾. El hecho es objeto de numerosas investigaciones para determinar si la lesión vascular es innata, previa a la llegada de la testosterona, durante la pubertad o si ocurre como consecuencia del desarrollo sexual masculino, disparando mecanismos deleteros para la pared arterial y el miocardio.

La protección cardiovascular que confieren los estrógenos administrados a la mujer durante la post-menopausia es de un 30-50%, en relación a aquellas que no utilizan tal terapia de reemplazo hormonal. La diferencia en eventos cardiovasculares entre el hombre y la mujer menopáusica comienzan a parecerse epidemiológicamente a medida que esta última etapa avanza; se desconoce si se trata solo de la pérdida del efecto protector estrogénico o si otros mecanismos se instalan progresivamente. Las investigaciones han revelado que se agregan otros mecanismos, como se describirá más adelante.

RELACIÓN DE LOS ANDRÓGENOS CON LA ATEROGÉNESIS

Los efectos de la testosterona en la aterogénesis han producido resultados contradictorios. En conejos con hipercolesterolemia experimental, la testosterona no agrava las lesiones de la aorta; iguales resultados fueron hallados con el esteroide androgénico estanozolol. En otros estudios, se ha encontrado un efecto antiaterogénico a la testosterona (modelo de conejo hipercolesterolémico) al igual que el producido por el estradiol. Para la testosterona y dehidroepiandrosterona se ha encontrado también un efecto antiaterogénico al reducir la lipoproteína-a⁽²⁾.

En monas ovariectomizadas, y tratadas con testosterona se encontró un mayor número de lesiones ateroscleróticas, en forma independiente de los cambios lipídicos⁽³⁾.

Por otra parte, se ha encontrado correlación entre los niveles de testosterona, DHEA y androstendiona con los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol total, y LDL-C; aparentemente el hecho se correlaciona con resistencia a la insulina y deposición de grasa corporal⁽⁴⁾.

Las mujeres con hiperandrogenismo por ovario poliquístico muestran un aumento de LDL-C y reducción de HDL-C.

Un factor que contribuye fuertemente a la lesión vascular en los varones es el aumento de LDL y disminución de HDL que la suplementación con testosterona produce, sin embargo en hombres con hipogonadismo que son tratados con andrógenos, se hallan resultados variables: aumento, disminución o ningún cambio en el nivel de HDL-C. Sin embargo las dosis suprafisiológicas de testosterona reducen la HDL-C, particularmente la HDL-2 y la LpA-1⁽⁵⁾. No obstante no debemos ignorar que la aterosclerosis es una enfermedad multifactorial y el impacto de la dieta, la herencia y otras hormonas es determinante⁽²⁾.

El efecto aterogénico de las altas dosis de testosterona ha sido reforzado por experimentos realizados "in vitro" que persiguen indagar la causa de la aterogénesis; los monocitos de humanos tratados con andrógenos muestran una mayor adhesión a las células endoteliales de las arterias y mayor expresión de la molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1)⁽⁶⁾.

Por otra parte, en macrófagos humanos procedentes de monocitos aislados de la sangre de sujetos masculinos se ha encontrado una mayor expresión del mRNA del receptor androgénico (R α) que en los macrófagos provenientes de mujeres; estos macrófagos procedentes de varones captan más rápidamente una carga lipídica cuando son estimulados con dihidrotestosterona, 109-120% más que los controles no estimulados con la hormona.

Este mismo efecto es inobservable en macrófagos obtenidos de mujeres. Este experimento revela uno de los mecanismos celulares por el cual las hormonas androgénicas favorecen la aterosclerosis y explican en parte los hallazgos epidemiológicos⁽⁶⁾.

EFFECTO DE LOS ANDRÓGENOS EN LA HEMOSTASIA

La trombogenesis juega un papel muy importante en la patogenia del infarto de miocardio y los eventos isquémicos. El fibrinógeno se correlaciona inversamente con los niveles de testosterona en el hombre y la administración de dosis suprafisiológicas de la hormona disminuye los siguientes parámetros: el fibrinógeno, el PAI-1, la proteína S, la proteína C, la antitrombina III y la beta-tromboglobulina. Todos estos cambios revelan un efecto antitrombótico del esteroide androgénico⁽⁷⁾.

Como contrapartida, la testosterona ejerce un efecto protrombótico al aumentar la agregación plaquetaria por reducción de la actividad antiagregante de las prostaglandinas, aparentemente por inhibición de la síntesis de prostaciclina⁽⁷⁾.

EFFECTOS CARDIOVASCULARES DE LOS ESTRÓGENOS

Es importante comparar los efectos de los esteroides androgénicos con los efectos de los estrógenos a nivel cardiovascular.

El efecto protector de los estrógenos en la pared vascular no se explica solamente por su efecto benéfico antiaterogénico sobre el perfil lipídico; otros efectos pueden jugar un papel de gran importancia. En relación a esto último se han identificado receptores estrogénicos en las células musculares lisas de la capa media arterial con efecto funcional; un efecto no genómico, es decir no mediado por los receptores citosólicos clásicos de los estrógenos, sino por un efecto rápido que ocurre en segundos o minutos también contribuye al efecto protector vascular de los estrógenos⁽⁸⁾.

Es interesante destacar que los metabolitos del estradiol: estrona y 2-hidroxiestrona, ambos aumentados durante la menopausia, son activadores potentes de la proliferación de los fibroblastos, a diferencia del 17 b-estradiol⁽⁹⁾. En la hipertrofia cardíaca estos metabolitos promueven la expresión rápida de los oncogenes c-Fos y c-Jun que participan en la hipertrofia miocárdica. Este hecho explicaría porque durante la menopausia se pierde la protección que confieren los estrógenos en el sistema cardiovascular.

El efecto no genómico del 17 β -estradiol (10^{-5} M) que produce una relajación arterial rápida se debe a un bloqueo de la corriente calcio en el canal tipo -L. Un efecto similar, mediado por el bloqueo de los canales de calcio tipo L, de carácter inotrópico negativo se observa también en cardiomiocitos aislados del ventrículo. Parece ser un efecto específico del 17 b-estradiol porque la estrona carece de dicho efecto⁽⁹⁾.

REACTIVIDAD VASCULAR A LOS ESTEROIDES ANDROGÉNICOS

En estudios "in vitro" con anillos de aorta y de arteria coronaria de rata, conejo y cerdo se ha encontrado que la testosterona incrementa la respuesta vasodilatadora dependiente e independiente del endotelio⁽¹⁰⁾, sin embargo este efecto se desvanece en animales experimentalmente hipercolesterolémicos o expuestos al humo del tabaco; experimento que semeja un poco más la situación clínica del hombre fumador o con dislipidemia⁽¹¹⁾.

En monos (especie *Cynomologus*) la inyección intracoronaria de acetilcolina produjo un resultado similar, la vasodilatación coronaria fue mayor en los monos pretratados con testosterona, en comparación a los controles; en este mismo experimento se evidenció que la hormona no modifica la vasodilatación producida por nitroglicerina, la cual es independiente del endotelio⁽¹²⁾.

Un efecto similar al anteriormente descrito fue hallado en perros, tanto machos como hembras a la inyección intracoronaria de ACh o nitroglicerina, en este caso administrando la testosterona minutos antes de los agentes vasodilatadores; esto ha hecho pensar que también la testosterona puede tener un efecto no genómico promotor de la vasodilatación⁽¹³⁾.

En humanos, los resultados y observaciones con relación a la testosterona han sido contradictorios; por ejemplo, en hombres privados de andrógenos (quirúrgica o farmacológicamente) por cáncer de próstata se observó que la hiperemia reactiva del antebrazo, la cual es dependiente del endotelio, es mayor en los hombres privados de andrógenos que en los controles⁽¹²⁾; al igual que la hiperemia activa (independiente del endotelio). Estos

experimentos fueron hechos en hombres que habían recibido quimioterapia anticancerosa de diversos tipos, lo cual introduce una variable que impide tener una idea clara de lo que ocurre realmente por la privación de esteroides androgénicos.

La vasodilatación producida por la testosterona en el perro en condiciones “in vivo” y en aorta de rata “in vitro” es bloqueada por L-NAME, un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico⁽¹⁴⁾, pero este efecto del L-NAME parece depender de la especie porque no pudo ser evidenciado en conejos⁽¹⁵⁾.

El efecto vasodilatador, no genómico, de la testosterona parece no depender de las prostaglandinas porque la indometacina, un potente inhibidor de su síntesis, no afecta la respuesta⁽¹³⁾.

Las células musculares lisas de aorta de rata y cobayo expresan receptores androgénicos y la exposición a dihidrotestosterona aumenta la densidad de receptores a tromboxano A₂, lo cual favorecería la vasoconstricción y la agregación plaquetaria; sin embargo se ignora si este efecto ocurre de manera similar en los humanos⁽¹⁶⁾.

MECANISMO IÓNICO DE LA ACCIÓN VASODILATADORA DE LA TESTOSTERONA

La testosterona ha demostrado ejercer una acción vasodilatadora en humanos y en animales, tanto in vitro como in vivo^(10,13). Esta hormona, administrada en hombres con angor pectoris mejora los síntomas y reduce la carga isquémica del miocardio^(17,18). Sin embargo el efecto vasodilatador antes citado se reduce con la edad, hecho que ha sido demostrado en ratas⁽¹⁹⁾; se desconoce si ocurre lo mismo en humanos con arterias sanas. Aparentemente este último efecto no se debe a disfunción endotelial, sino a un mecanismo relajante arterial independiente del endotelio.

La testosterona modula canales de potasio en las células musculares lisas de aorta y arterias coronarias del conejo porque la incubación con cloruro de bario atenúa la vasodilatación inducida por testosterona⁽¹³⁾. Se descarta la posibilidad de que una parte de la testosterona, por acción de una aromatasa, sea convertida en estradiol y sea esta hormona quien bloquee los canales L de calcio y produzca la vasodilatación; en virtud de que los inhibidores de aromatasa no alteran la vasodilatación producida por la testosterona⁽¹⁰⁾.

La acción del 17 β-estradiol ocurre a diferentes niveles celulares; estos detalles se conocen porque la investigación se ha centrado más en el efecto protector de los estrógenos y su utilidad en la post-menopausia, que en el efecto de la testosterona.

En primer lugar, el estradiol (10^{-7} M) protege a las células endoteliales de la apoptosis provocada por el Factor de Necrosis Tumoral-α (FNT-α) el cual es mediado por la enzima convertidora de interleukina 1-β⁽²⁰⁾. Este efecto ha sido demostrado “in vitro” y por tanto se desconoce si opera efectivamente en el animal completo o en humanos.

La correlación con humanos se ha evidenciado por el efecto vasodilatador del estradiol observado durante la post-menopausia, administrando la hormona en parches de 0.2 mg, 2 veces por semana, por 8 semanas; en dicho estudio la presión arterial sistólica bajó en 6 mmHg y en 5 mmHg la diastólica durante las horas nocturnas; curiosamente la presión arterial no bajó durante el día, lo cual es indicativo de la imposibilidad de reducir con estradiol el aumento fisiológico del tono simpático que ocurre durante el día. Es importante destacar que la progesterona administrada a las mismas pacientes no produjo cambio alguno de la presión arterial⁽²¹⁾.

Un factor importante en la regulación de la presión arterial es la liberación de endotelina (ET), la cual posee un potente efecto vasoconstrictor. La concentración de ET en el plasma de mujeres menopausicas es mayor que en las jóvenes⁽²²⁾, al igual que los niveles de noradrenalina, quizás esto explique la mayor incidencia de hipertensión en la post-menopausia. Se desconoce si los estrógenos o los andrógenos modifican los niveles circulantes de endotelina.

ONTOGENIA DE LA VASODILATACIÓN ARTERIAL EN MACHOS Y HEMBRAS

En nuestro laboratorio hemos conducido una investigación encaminada a determinar el desarrollo ontogénico de la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio (evocada por acetilcolina) y de la vasodilatación independiente del endotelio (evocada con donantes de óxido nítrico), en anillos de aorta torácica de rata tomadas a las 2-3 semanas, 4-5 semanas y 14 (adultas) semanas de nacimiento.

Los anillos de aorta de 5 mm de largo fueron incubados a 37°C en solución de Krebs oxigenada y la contracción y relajación fue registrada mediante un transductor del tipo “strain gauge”. Luego del equilibrio, las arterias fueron precontraídas con fenilefrina de forma submáxima y posteriormente se evaluó la relajación a dosis crecientes de acetilcolina y nitroprusiato de sodio.

La relajación de la aorta a la acetilcolina (ACh) es baja (50-60% menor al adulto) a las 2-3 semanas del nacimiento y se va incrementando con la edad en ambos sexos hasta alcanzar un grado similar con el desarrollo sexual en la etapa adulta (14 semanas), ([Figuras 1 y 2](#)).

En contraste, la vasodilatación inducida por el nitroprusiato de sodio, la cual es independiente del endotelio (porque se produce por la donación directa de óxido nítrico en la pared arterial) es más intensa en las hembras después del nacimiento (2-3 semanas) y se reduce al llegar a la etapa adulta en un 75% ([Figuras 3 y 4](#)) ($p < 0.01$). Esta misma respuesta al nitroprusiato es baja en los machos a las 2-4 semanas del nacimiento y aumenta progresivamente al llegar a la madurez sexual (14 semanas). Este hallazgo sugiere que la testosterona favorece la vasodilatación independiente del endotelio en las ratas como ha sido reportado en experimentos de tipo farmacológico⁽¹³⁾.

Todavía no sabemos si este hallazgo es extrapolable a humanos porque no existen mediciones durante la infancia y adolescencia de la respuesta vasodilatadora independiente y dependiente del endotelio vascular en humanos. Un reporte preliminar de estos hallazgos fue realizado por nuestro laboratorio⁽²³⁾.

En conclusión, la testosterona no parece ser el determinante de las mayores lesiones ateromatosas cardíacas y del mayor índice de infarto de miocardio y angina observadas en los hombres. Por el contrario, los niveles fisiológicos de la hormona parecen jugar un efecto protector arterial. Factores como el estrés diario de tipo psicológico y físico sumado a una dieta aterogénica deben jugar un papel más importante asociado a la hormona masculina.

Figura 1: En las ratas hembras, la ACh (3×10^{-8} - 3×10^{-6} M) relaja menos la aorta a la 2-3 semanas del nacimiento y se incrementa hasta llegar a la etapa adulta a las 14 semanas de nacidas. Cada punto representa la media \pm la desviación standard.

* $p < 0.05$ Vs. 2-3 semanas; N= 8 por grupo de edad.

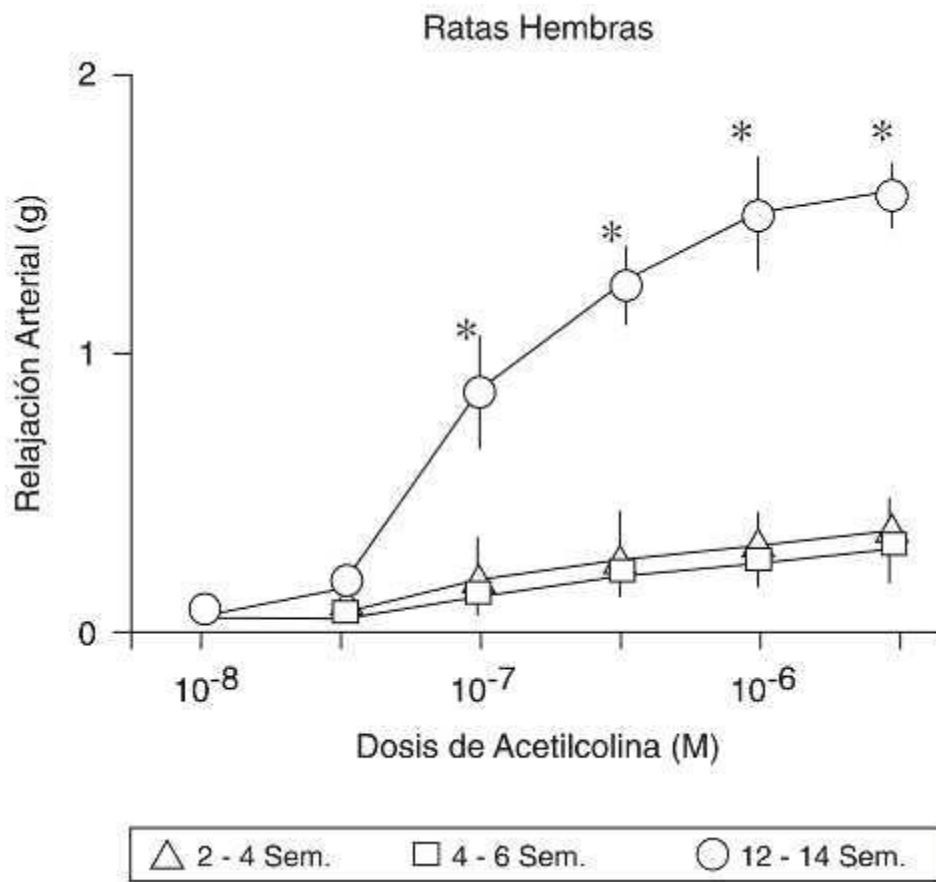


Figura 2: En las ratas machos, la Ach (3×10^{-8} - 3×10^{-6} M) relaja menos la aorta a las 2-3 semanas del nacimiento y es máxima a las 14 semanas, etapa adulta. Cada punto representa la media \pm la desviación standard.

* $p < 0.05$ Vs. 2-3 semanas; $N = 8$ por grupo de edad.

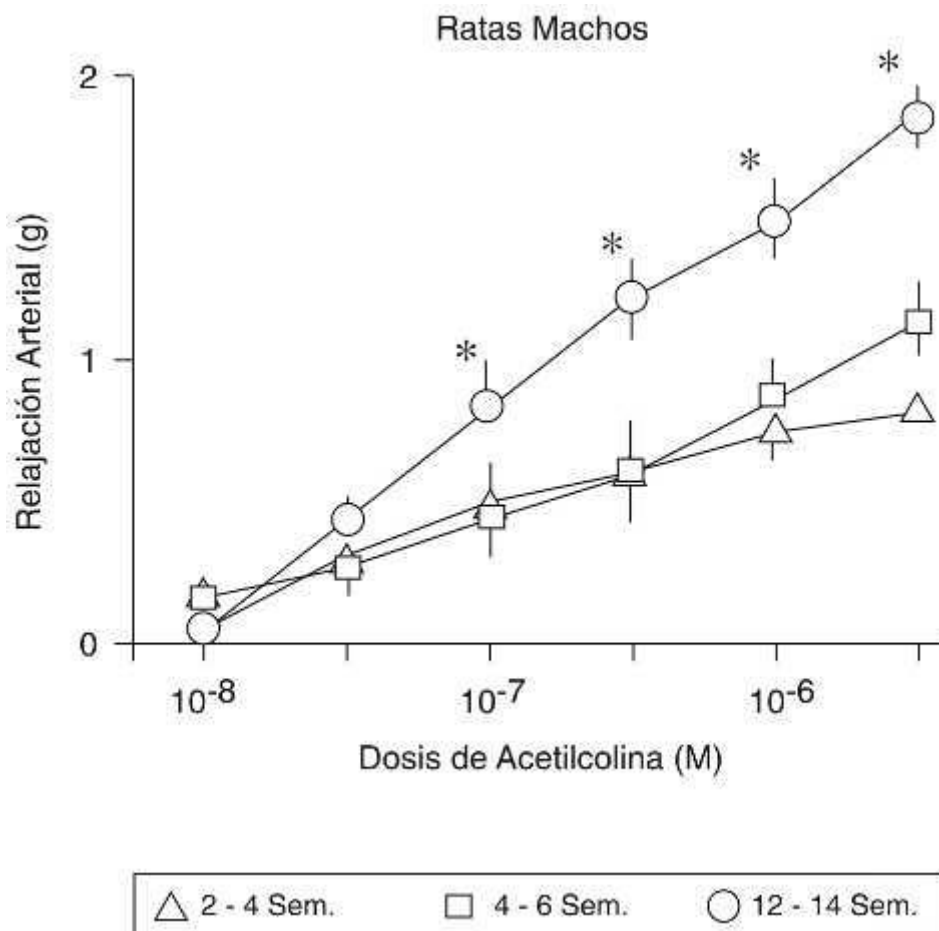


Figura 3: En las ratas hembras, el nitroprusiato de sodio (3×10^{-8} - 3×10^{-6} M) produce la relajación máxima a las 2-3 semanas del nacimiento, se reduce a las 4-5 semanas y es mínima durante la etapa adulta, a las 14 semanas de nacidas. Cada punto representa la media \pm la desviación standard.

* $p < 0.05$ Vs. etapa adulta; $N = 8$ por grupo de edad.

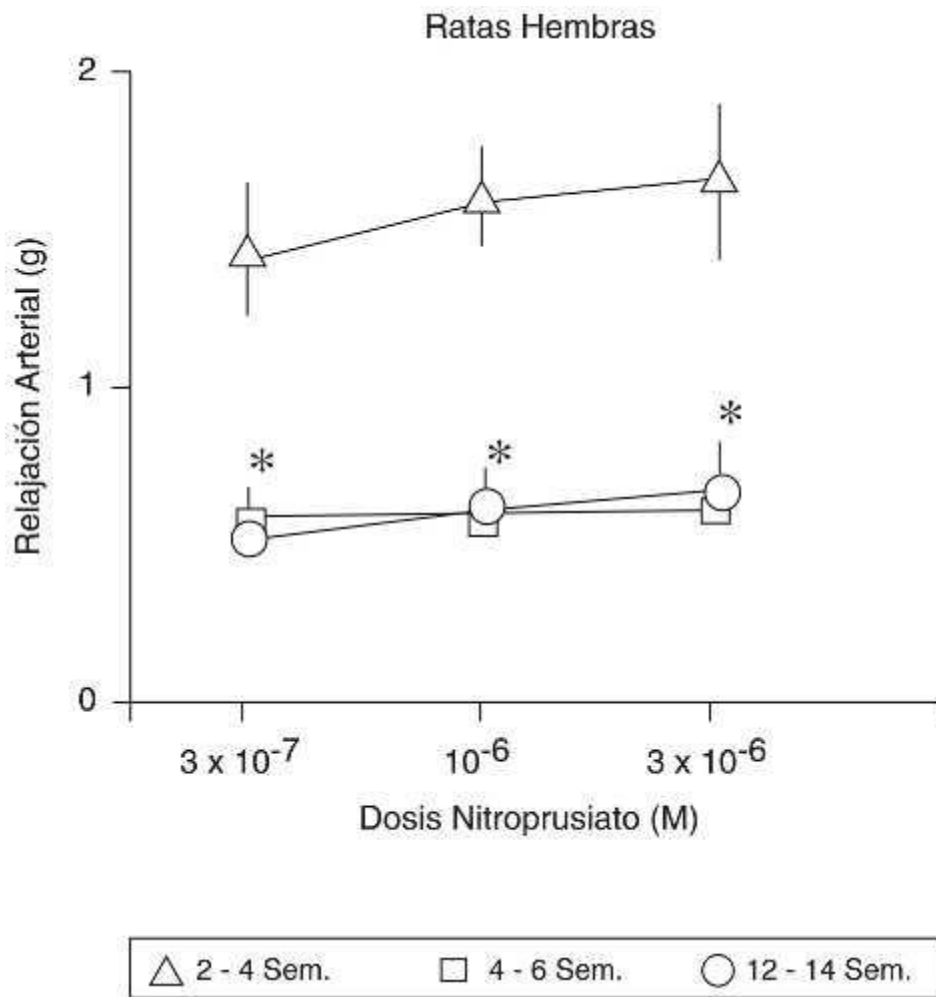
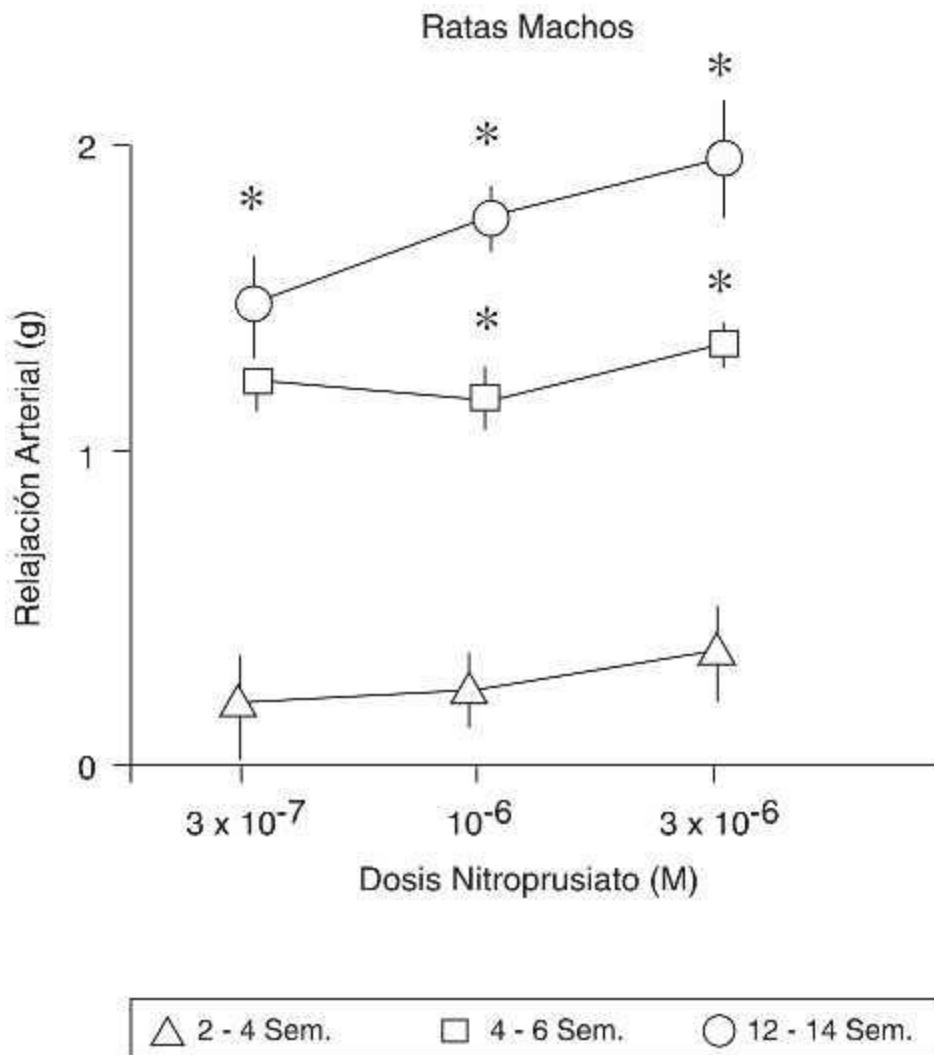


Figura 4: En las ratas machos, el nitroprusiato de sodio (3×10^{-7} - 1×10^{-6} M) produce una relajación mínima a las 2-3 semanas del nacimiento y aumenta progresivamente hasta la etapa adulta de 14 semanas. Cada punto representa la media \pm la desviación standard.

* $p < 0.05$ Vs. etapa adulta; N= 8 por grupo de edad.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wingard DL, Suárez L, Barret-Connor E. The sex differential in mortality from all causes and ischemic heart disease. *Am. J. Epidemiol.* 1983; 117: 165-172.
2. Zmuda JM, Thompson PD, Dickenson R, Bausserman LL. Testosterone decreases lipoprotein (a) in men. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 1244-1247.
3. Bruck B, Brehme B, Grugel N, Hanke S. Gender specific differences in the effects of testosterone and estrogen on the development of atherosclerosis in rabbits. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 2192-2199.
4. Tchernof A, Labrie F, Belanger A, Prudhomme D. Relation ship between endogenous steroid hormone, sex hormone binding globulin and LDL in men: contribution of visceral obesity, insulin levels and other metabolic variables. *Atherosclerosis* 1997; 133: 235-244.
5. Zmuda JM, Fahrenhach MC, Yonkin BT. The Effect of testosterone aromatization on high-density lipoprotein cholesterol levels and post-heparin lipolytic activity. *Metabolism* 1993; 39: 69-77.
6. Mc Crohon, JA, Death A, Nakhla S, Jessup W. Androgen receptor expression is greater in macrophages from male than from female donors. *Circulation* 2000; 101: 224-226.

7. Winkler UH. Effects of androgens on hemostasis. *Maturitas*. 1996; 24: 147-155.
8. Karas RH, Patterson BL, Mendelsohn ME. Human vascular smooth muscle cells contain functional estrogen receptor. *Circulation* 1994; 89: 1943-1950.
9. Grohe C, Kahlert S, Lobert K, Meyer R. Modulation of hypertensive heart disease by estrogen. *Steroids* 1996; 61: 201-204.
10. Chou TM, Sudhir K, Hutchinson SJ. Testosterone induces dilatation of canine coronary conductance and resistance arteries in vivo. *Circulation* 1996; 94: 2614-2619.
11. Hutchinson SJ, Sudhir K, Chou TM, Sievers RE. Testosterone worsens endothelial dysfunction associated with hypercholesterolemia and environmental tobacco smoke exposure in male rabbit aorta. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 800-807.
12. Herman SM, Robinson JTC, Mc Credie, Adams MR. Androgen deprivation is associated with enhanced endothelium-dependent dilatation in adult men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 2004-2009.
13. Yue P, Chatterjee K, Beale C, Poole-Wilson PA. Testosterone relaxes rabbit coronary artery and aorta. *Circulation* 1995; 91: 1154-1160.
14. Costarella CE, Stallone JN, Rutecki GW. Testosterone causes direct relaxation of rat thoracic aorta. *J. Pharmac. Exper. Ther.* 1996; 277: 34-39
15. Adams MR, Williams JK, Kaplan JR. Effects of androgens on coronary artery atherosclerosis related impairment of vascular responsiveness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995; 15: 562-570.
16. Masuda A, Mathur A, Halushka PV. Testosterone increases thromboxane A₂ receptors in cultured smooth muscle cells. *Circ. Res.* 1995; 69: 638-643.
17. WLKER TC. Use of testosterone propionate and estrogenic substance in the treatment of essential hypertension, angina, pectoris and peripheral vascular disease. *J Clin Endocrinol.* 1942; 2: 560-568.
18. Rosano GMG, Leonadio F, Pagnotta P. Acute antiischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99: 1666-1670.
19. English KM, Jones RD, Jones H, Morice A. Aging reduces the responsiveness of coronary arteries from male wistar rats to the vasodilatory action of testosterone. *Clin Sci* 2000; 99: 77-82.
20. Spyridopoulos I, Sullivan AB, Kearney M. Estrogen-receptor mediated inhibition of human endothelial cell apoptosis: estradiol as a survival factor. *Circulation* 1997; 95: 1505-1514.
21. Seely EW, Walsh BW, Gerhard M, Williams GH. Estradiol with or without progesterone and ambulatory blood pressure in postmenopausal women. *Hypertension* 1999; 33: 1190-1194.

22. White M, Courtemanche M, Stewart DJ, Talajic M. Age and gender-related changes in endothelin and catecholamine release and in autonomic balance in response to head-up tilt. *Clin. Sci.* 1997; 93: 309-316.
23. Antequera R, Romero-Vecchione E, Vásquez J. Efectos de la testosterona en aorta y miocardio ventricular. *Acta Científica Venezolana.* 2000; 51 (Suppl.1): 173.