

Kajian Naratif: Kesehatan Kardiovaskuler pada Masa Menopause

Narative Review: Cardiovascular Health During Menopause

Jatmiko Susilo¹, Kartika Sari², Rini Susanti³, Siti Haryani⁴, Ana Puji Astuti⁵

¹Program Studi Farmasi Fakultas Kesehatan Universitas Ngudi Waluyo, Ungaran

^{2,3}Program Studi Kebidanan Fakultas Kesehatan Universitas Ngudi Waluyo, Ungaran

^{4,5}Program Studi D3 Keperawatan Fakultas Kesehatan Universitas Ngudi Waluyo, Ungaran

Email Korespondensi: jmikosusilo@gmail.com

Article Info	Abstract
<p>Article History Submitted, 2024-07-28 Accepted, 2024-08-14 Published, 2024-09-25</p> <hr/> <p>Keywords: Cardiovascular, Estrogen, Lipid, Menopause</p> <p>Kata Kunci: Estrogen, Kardiovaskuler, Lipid, Menopause</p>	<p><i>Menopause (MP) is associated with a significant increase in blood pressure, body mass index (BMI), obesity, and body fat distribution. At this time, women have a higher risk of cardiovascular disease (PKV) than men according to their age due to reduced levels of endogenous estrogen. This article aims to examine the role of estrogen during MP in relation to the risk of cardiovascular disorders and estrogen replacement therapy. Articles were obtained from PubMed, and ScienceDirect articles, using the keywords “estrogen and MP”; “estrogen and lipid metabolism”, “estrogen and cardiovascular”, and “menopausal hormone therapy”. The final set includes 82 academic articles published from 1998-2024. Estrogens produce increased lipid metabolism, have effects on biomarkers of vascular activity by activating vasodilator pathways and inhibiting vasoconstrictor pathways mediated by the sympathetic nervous system and angiotensin. Estrogen plays an important role in regulating the cardiovascular system. From the perspective of oxidative stress provides a strategy for the treatment of cardiovascular disease in postmenopausal women.</i></p> <p>Abstrak Menopause (MP) dikaitkan dengan peningkatan signifikan tekanan darah, indeks massa tubuh (IMB), obesitas, dan distribusi lemak tubuh, pada masa ini perempuan memiliki resiko penyakit kardiovaskuler (PKV) lebih tinggi dibanding laki-laki sesuai usianya akibat berkurangnya kadar estrogen endogen. Artikel ini bertujuan untuk mengkaji peran estrogen pada masa MP dalam hubungannya dengan resiko gangguan kardiovaskuler serta terapi sulih estrogen. Artikel-artikel diperoleh dari PubMed, dan ScienceDirect, menggunakan kata kunci “estrogen dan MP”; “estrogen dan metabolisme lipid”, “estrogen dan kardiovaskuler”, “terapi hormon MP”. Set terakhir mencakup 82 artikel akademis tahun terbit 1998-2024. Estrogen</p>

meningkatkan metabolisme lipid, memiliki efek pada biomarker aktivitas pembuluh darah dengan mengaktifasi jalur vasodilator dan menghambat jalur vasokonstriktor yang dimediasi oleh sistem saraf simpatis dan angiotensin. Estrogen berperan penting dalam pengaturan sistem kardiovaskuler. Dari perspektif stres oksidatif memberikan strategi untuk pengobatan penyakit kardiovaskular pada wanita MP.

Pendahuluan

Menopause (MP) merupakan hilangnya fungsi ovarium yang berkaitan dengan usia dan penurunan steroid gonad. Wanita pasca-MP lebih rentan mengalami obesitas dan memiliki resiko lebih tinggi terkena penyakit kardiovaskular aterosklerotik (PKVAS) serta memiliki profil lipid plasma aterogenik, ditandai dengan kadar kolesterol total (*total cholesterol*, TC), dan kolesterol-lipoprotein densitas rendah (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) yang lebih besar dalam sirkulasi, produksi trigliserida lipoprotein densitas sangat rendah (*very low density lipoprotein*, VLDL), dan kemampuan yang lebih besar untuk menghilangkan trigliserida VLDL (Palmisano *et al*, 2018). Tingkat prediktor independen resiko penyakit kardiovaskular, apolipoprotein (Apo)B, ApoA-I dan ApoAII, juga meningkat selama MP (Anagnostis *et al*, 2016).

Setelah MP terjadi perubahan drastis pada lingkungan hormonal endogen, dengan penurunan estradiol (E-2), kadar estron-1 (E-1) yang beredar relatif lebih tinggi dibandingkan E-2. Sekresi E-1 menurun setelah MP dan setara dengan hampir 1/3 sebelum MP (Qureshi *et al*, 2020). Kadar E-1 yang lebih tinggi dikaitkan dengan plak yang lebih stabil (Cortés Yamnia *et al*, 2020), dan fungsi endotel yang lebih baik (Thurston *et al*, 2018), sebaliknya, kadar E-1 yang lebih rendah dikaitkan dengan peningkatan semua penyebab kematian di kalangan perempuan pasca-MP (de Padua Mansur *et al*, 2012), hal ini membuktikan pentingnya estrogen pada PKV.

Penyakit terkait aterosklerosis merupakan penyebab utama kematian pada perempuan pasca-MP (Fairweather, 2014). Selain itu, perempuan memiliki sepertiga hingga setengah resiko PKV dibandingkan laki-laki (Benjamin *et al*, 2017), meskipun risikonya lebih rendah dibandingkan laki-laki, tetapi masih menjadi penyebab utama satu dari tiga kematian pada perempuan. Fenomena ini dihipotesiskan sebagian disebabkan oleh hilangnya reaktivitas E-2, yang menunjukkan bahwa sifat ateroprotektif reseptor E-2 mungkin bersifat spesifik jenis kelamin (Shen *et al*, 2018).

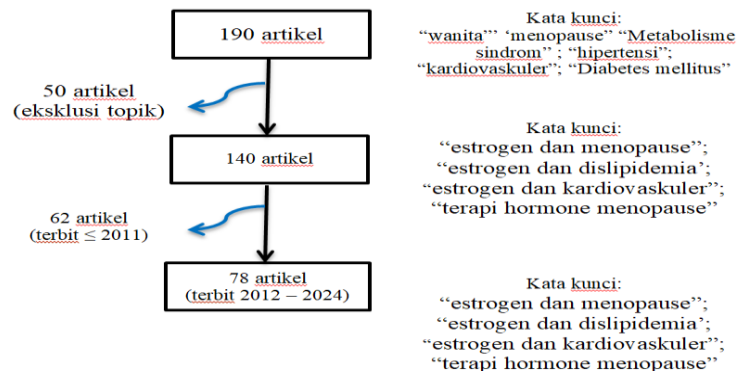
Hormon seks endogen terlibat dalam patogenesis PKV pada perempuan. Estrogen endogen merupakan pengatur penting metabolisme lipid dan menghambat peradangan, pertumbuhan sel pembuluh darah, dan perkembangan plak pada perempuan praMP (Barton, 2013). Penelitian telah menunjukkan bahwa E-2, bentuk utama estrogen ovarium sebelum MP, berperan aktif dalam metabolisme. Kadar E-1 yang lebih tinggi berhubungan dengan pelebaran yang dimediasi aliran brakialis yang lebih tinggi (fungsi endotel yang lebih baik) (Thurston *et al*, 2018).

Peningkatan kadar indeks lipid termasuk TC, LDL-C, dan trigliserida (TG), dan penurunan kadar kolesterol lipoprotein densitas tinggi (*high-density lipoprotein cholesterol*, HDL-C) berkontribusi terhadap peningkatan resiko kejadian PKV. Pada tinjauan ini, kami menarasikan peran estrogen dalam regulasi MP, peran estrogen pada metabolisme lipid dan sistem kardiovaskuler serta terapi sulih hormon.

Metode

Pencarian dilakukan di PubMed, dan ScienceDirect, menggunakan kata kunci “estrogen dan menopause”; “estrogen dan metabolisme lipid”, “estrogen dan kardiovaskuler”, “terapi hormone menopause”. Set terakhir mencakup 82 artikel akademik

tahun terbit dari 2012-2024. Penapisan artikel sebagaimana dalam alur berikut ini:



Gambar 1 Alur penapisan kajian artikel

Hasil dan Pembahasan Menopause

Menopause (MP) merupakan hilangnya fungsi ovarium yang berkaitan dengan usia dan penurunan steroid gonad. Secara tradisional, MP didefinisikan sebagai tidak adanya menstruasi tanpa sebab lain selama 12 bulan berturut-turut. Transisi MP ditandai dengan perubahan hormon ovarium, ketidakteraturan siklus menstruasi, dan peningkatan resiko PKV (El Khoudary *et al*, 2019).

Pada periode pramenapuse, estrogen endogen, E-2 atau 17 β -estradiol disintesis secara primer dan bervariasi di ovarium selama siklus menstruasi. Perempuan pra-MP memiliki kadar oksida nitrit (*nitric oxide*, NO) yang lebih tinggi, yang melindungi jantung dan menghambat proliferasi otot polos pada penyakit jantung (Gourdy *et al*, 2018). NO, sebagai vasodilator, dianggap memainkan peran penting dalam regulasi homeostatis hemodinamik ginjal pada keadaan normotensif dan hipertensi. NO terutama menghasilkan vasodilatasi melalui jalur eNOS/NO/cGMP.

Pada masa peri-MP, folikel ovarium mengalami penipisan menyebabkan penurunan produksi E-2 yang diketahui memiliki aktivitas vasodilator akut dan kronis yang kuat, yang pada akhirnya menyebabkan penurunan tekanan darah (Prossnitz, & Barton, 2023). Mayoritas penelitian pada hewan menunjukkan bahwa E-2 terlibat dalam berbagai mekanisme yang melindungi terhadap hipertensi, seperti stimulasi jalur vasodilator yang dimediasi NO (Aryan *et al*, 2020).

Setelah MP terjadi perubahan drastis pada lingkungan hormonal endogen, dengan penurunan E-2 akibat menipisnya folikel ovarium, produksi estrogen sangat berkurang, dan produksi estrogen ekstraovarian menjadi dominan (May-Panloup *et al*, 2016). Kadar estron (E-1) yang beredar relatif lebih tinggi dibandingkan E-2. E-1 sebagian besar diproduksi oleh konversi androgen di jaringan perifer, dan dapat juga diubah dari E-2 oleh 17 β -Hidroksisteroid dehidrogenase, sekresi E-1 juga menurun setelah MP dan setara dengan hampir 1/3 sebelum MP. Estrogen plasma utama adalah E-1, yang kurang efektif dibandingkan E-2 (Qureshi *et al*, 2020).

Penurunan estrogen secara signifikan meningkatkan kadar asam lemak bebas, hal ini lebih mungkin mengalami sindrom metabolit dan resistensi insulin (Keck & Taylor, 2018). Pada periode ini, karena penurunan antioksidan E-2, lebih mungkin menderita stres oksidatif (*oxidative stress*, OS) dibandingkan perempuan usia reproduksi, dan kejadian PKV meningkat (Díaz *et al*, 2019). Stres oksidatif (OS), dalam bentuk radikal bebas dan defisiensi antioksidan, berhubungan langsung dengan penurunan estrogen selama penuaan reproduksi. Penurunan antioksidan dikombinasikan dengan hilangnya estrogen secara bertahap dalam sistem reproduksi wanita sangat terkait dengan berbagai gejala sisa MP seperti penyakit jantung, gangguan vasomotor dan osteoporosis (de Kat *et al*, 2017).

Penurunan estrogen yang nyata telah terbukti meningkatkan OS dalam tubuh.

Estrogen pada konsentrasi tinggi cenderung memiliki efek antioksidan dengan menghambat 8-hidroksilasi basa DNA guanin. Sebaliknya pada konsentrasi rendah, hormon ini memiliki efek pro-oksidan, terutama bila struktur kimianya mengandung katekol dengan efek kerusakan materi genetik, pembentukan hasil tambahan DNA, dan oksidasi basa. Selain itu, konsentrasi serum sitokin inflamasi dan biomarker pro-oksidan seperti glutathione, 4-hidroksinena, dan malonaldehid ditemukan lebih tinggi pada wanita pasca-MP dibandingkan pada wanita pra-MP (Nair *et al*, 2021).

Stres oksidatif merupakan penyebab utama banyak patologi kardiovaskular yang berkaitan dengan usia, termasuk iskemia/reperfusi (*ischemia/reperfusion*, IR), penyakit jantung hipertensi, dan gagal jantung (Xu *et al*, 2019), dan merupakan mekanisme penting PKV. Perbedaan gender terkait OS dapat mempengaruhi patogenesis PKV (Kander *et al*, 2017). Tingkat prediktor independen resiko PKV, ApoB, ApoA-I dan ApoAII, juga meningkat selama MP (Anagnostis *et al*, 2016). Penghambatan OS dapat menunda penuaan (Papaconstantinou, 2019).

Dalam kondisi fisiologis, *reactive oxygen species*, (ROS) yang terkait dengan penuaan terutama berasal dari disfungsi mitokondria. Rendahnya produksi ROS berperan penting dalam sel endotel vaskular, yang terlibat dalam produksi NO, regulasi apoptosis sel, dan transduksi sinyal (Nakamura *et al*, 2019). ROS dapat mengaktifkan jalur p38-MAPK (*p38-Mitogen activated Protein kinase*) dan *stress-activated protein kinase pathway/c-Jun N-terminal kinase* (SAPK/JNK) sehingga memediasi terjadinya PKV (Papaconstantinou, 2019).

Beberapa jalur sinyal lain termasuk *apoptosis signal-regulating kinase* (ASK1)-p38 MAPK (ASK1-p38 MAPK), ASK1-SAPK/JNK, dan *apoptosis signal-regulating kinase apoptosis signal-regulating kinase-Nuclear factor kappa-β* (ASK1-NFκβ) terlibat dalam MP. ASK1 merupakan pusat sinyal fisiologis yang sensitif mengatur respons terhadap ROS dan jaringan sinyal yang mendorong penuaan dan penyakit OS melalui regulasi p38-MAPK, dengan mekanisme menyeimbangkan tingkat OS (Papaconstantinou, 2019).

Estrogen menurunkan resiko PKV dengan menurunkan regulasi penanda inflamasi, seperti kemokin dan molekul adhesi sel, untuk melawan aterosklerosis (Pelekanou *et al*, 2016), dan dapat menstabilkan plak aterosklerotik dengan mengurangi ekspresi matriks metalloproteinase dan produksi *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1). Selain itu, konsentrasi estrogen yang tinggi mendorong vasodilatasi dengan memproduksi prostasiklin, menghambat sintesis endotelin dan memblokir saluran kalsium (Somani *et al*, 2019).

Peran estrogen dalam metabolisme lipid

Perempuan pasca-MP memiliki kadar LDL-C dan TC yang jauh lebih tinggi dibandingkan perempuan pra-MP (Ambikairajah *et al*, 2019). Estrogen diketahui memainkan peran protektif dengan mengatur metabolisme lipid. Akumulasi lipid berlebihan berhubungan dengan obesitas menyebabkan perubahan metabolisme adiposit, antara lain menyebabkan disfungsi mitokondria dan stres retikulum endoplasma (Woo *et al*, 2019). *Estrogen Receptors beta* (Erβ) mungkin memainkan peran penting dalam mengatur jalur metabolisme dan fungsi jaringan adiposa (Savva & Korach-André, 2020).

Studi epidemiologi menemukan kadar TC, LDL-C, TG, dan Apo-B yang lebih besar pada perempuan pasca-MP dibandingkan dengan perempuan pra-MP, hasil yang tidak konsisten ditemukan untuk HDL-C (Fernandez & Murillo, 2016). Penelitian lain melaporkan bahwa peningkatan TC, LDL-C, TG, dan rasio TC/HDL-C dan peningkatan terbesar kadar HDL-C diamati pada peri-MP akhir dan awal pasca-MP (El Khoudary *et al*, 2016).

Pada wanita muda, HDL-C yang tinggi memainkan peran kardioprotektif independen. Hal ini mungkin karena partikel HDL-C dapat mendorong penghabisan kolesterol, yang merupakan sarana HDL-C untuk menghilangkan kolesterol dari sel perifer. Pada wanita pasca-MP dengan kadar HDL-C lebih tinggi, ketebalan intima-media

karotis (*carotid intima-media thickness*, cIMT) lebih besar. Hal ini mungkin disebabkan oleh perubahan kualitas partikel HDL-C selama transisi MP (El Khoudary 2017). Peningkatan LDL-C pada periode peri-MP dikaitkan dengan plak karotis pasca-MP (Matthews *et al*, 2017). Profil lipid yang tidak menguntungkan memainkan peran penting dalam perkembangan PKV (Lee *et al*, 2017) yang merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada perempuan pasca-MP (Kamińska *et al*, 2023).

Estrogen melindungi terhadap OS dengan bertindak sebagai pemulung radikal bebas karena cincin fenolnya, hal ini menunjukkan estrogen dapat mengurangi kerusakan oksidatif pada molekul seperti LDL-C, CuSO_4 , dan DNA (Stepniak *et al*, 2015), dan menginduksi pembentukan antioksidan enzimatis pelindung lainnya (Ferreira-Campos *et al*, 2022), seperti oksida dismutase (*superoxyd dismutase*, SOD) (Prokai *et al*, 2013), dan memiliki efek langsung pada jaringan arteri dan memodulasi reaktivitas pembuluh darah dengan melepaskan zat vasodilator seperti NO dan prostasiklin (PGI_2), dan menurunkan produksi dan efek vasokonstriktor seperti endothelin (ET-1) dan angiotensin II (Ang II) (Segarra *et al*, 2018).

Penelitian terhadap perempuan normal pasca-MP mengungkapkan bahwa mengonsumsi estrogen selama satu tahun secara signifikan menurunkan kadar katekolamin, tekanan darah rata-rata, dan LDL-C, sekaligus meningkatkan kadar nitrit dan nitrat (Anagnostis *et al*, 2020). Penelitian lain mengenai efek estrogen pada OS menunjukkan bahwa peroksida lipid serum menurun, dan status antioksidan secara keseluruhan meningkat (Palmisano *et al*, 2018). Estrogen memiliki kapasitas untuk secara langsung menurunkan oksidasi lipid pada wanita pasca-MP yang menggunakan terapi penggantian/sulih hormon (TSH) (Gómez & Mora, 2013).

Pada tingkat sel, estrogen mengatur produksi mRNA untuk protein tertentu, di antaranya terdapat protein yang terlibat dalam metabolisme lipid. Di jaringan adiposa 17- β -estradiol mempunyai efek langsung pada lipoprotein lipase (LPL) dan *hormone-sensitive lipase* (HSL). Aksi tidak langsung estrogen pada jaringan adiposa berhubungan dengan stimulasi pelepasan hormon lain yang meningkatkan aktivitas HSL (Palmisano, *et al*, 2017).

Kurang efektifnya E-1 pada perempuan menyebabkan rentan mengalami obesitas dan memiliki resiko lebih tinggi terkena PKVA, serta memiliki profil lipid plasma aterogenik karena konsentrasi TC, LDL-C yang lebih besar, produksi VLDL, dan kemampuan yang lebih besar untuk menghilangkan TGs-VLDL (Palmisano *et al*, 2018).

Pergerakan utama lipid antar jaringan terjadi baik sebagai asam lemak bebas atau dalam bentuk pembawa lipoprotein yang dibuat terutama oleh hati dan usus (kilomikron dan VLDL) untuk TG, LDL dan HDL untuk kolesterol). Banyak aspek biologi asam lemak hati, TG, dan kolesterol diatur oleh estrogen dan androgen endogen, namun kendali fisiologis dari efek ini didistribusikan ke berbagai jaringan, terutama adiposa dan hati, dan efek hormon seks pada susunan saraf pusat berperan (Palmisano *et al*, 2018).

Tingkat TC yang lebih rendah atau lebih tinggi, tingkat ApoAI yang lebih tinggi, dan tingkat ApoB yang lebih rendah dikaitkan dengan peningkatan resiko PKV, dan tingkat TG yang lebih rendah dikaitkan dengan peningkatan semua penyebab kematian. Oleh karena itu mempertahankan tingkat lipid yang optimal akan membantu mencegah penyakit kardiovaskular dan mengurangi angka kematian (Dong *et al*, 2021).

Peran estrogen terhadap sistem kardiovaskuler

Status MP dikaitkan dengan peningkatan resiko PKV terutama karena perubahan distribusi lemak tubuh, metabolisme glukosa, dan lipid serum. Penyakit kardiovaskular (PKV) merupakan penyebab utama kematian perempuan (Roth *et al*, 2017). Tingkat kejadian PKV lebih tinggi pada perempuan pasca-MP dibandingkan perempuan pra-MP pada setiap kelompok umur pada perempuan di bawah 55 tahun (Kamińska *et al*, 2023), demikian halnya peningkatan kejadian penyakit jantung koroner (PJK) pasca-MP (Wellons *et al*, 2012).

Data dari *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) menunjukkan selama dua dekade terakhir, prevalensi infark miokard (*myocardial infarction*, MI) telah meningkat pada perempuan paruh baya (usia 35-54 tahun), meskipun terjadi penurunan pada laki-laki pada usia yang sama (Nichols *et al*, 2014). Usia terjadinya MI pertama pada perempuan adalah ~10 tahun lebih lambat dibandingkan pada laki-laki.

Insidensi dan prevalensi hipertensi berbeda antara laki-laki di bawah usia 60 tahun dari pada perempuan (Ahmad, & Oparil, 2017), namun, di atas usia 60 tahun, lebih sering terjadi pada perempuan (Yoon *et al*, 2015). Pada rentang usia lain, prevalensi pada orang berusia 18-39 tahun (9,2% laki-laki vs. 5,6% perempuan) dan 40-59 tahun (37,2% laki-laki vs. 29,4% perempuan), dan usia lebih dari 60 tahun (58,5% laki-laki vs. 66,8% perempuan) (Fryar *et al*, 2017).

Resiko hipertensi pada perempuan bervariasi pada setiap fase kehidupan, dengan karakteristik spesifik berkaitan dengan faktor risiko dan penatalaksanaan pencegahan primer hipertensi pada remaja dan dewasa muda, hipertensi pada kehamilan, hipertensi selama penggunaan kontrasepsi oral dan teknologi reproduksi berbantuan, menyusui, MP, atau penggantian hormon, hipertensi pada perempuan lanjut usia, dan masalah ras dan etnis (Wenger *et al*, 2018). Perempuan mengalami peningkatan tekanan darah yang lebih tajam dibandingkan laki-laki seiring bertambahnya usia, kejadian ini meningkat pasca-MP (Ji *et al*, 2020). Hipertensi merupakan faktor risiko utama kejadian PKV (Roger *et al et al*, 2012), kerusakan organ target (*target organ damage*, TOD), dan kematian dini serta kecacatan di seluruh dunia (Fryar *et al*, 2017).

Data epidemiologis dan eksperimental menunjukkan bahwa estrogen dapat menyebabkan vasodilatasi karena efeknya pada sistem renin angiotensin (renin angiotensin system, RAS), sistem NO, endotelin, dan sistem kekebalan tubuh (Ramirez & Sullivan, 2018). Estradiol (E-2) meningkatkan ekspresi gen angiotensinogen karena modulasi promotor gen, mengurangi ekspresi gen reseptor angiotensin-1 (AT-1), menekan enzim pengubah angiotensin (*angiotensin converting enzymes*, ACE) dan aktivitas renin plasma (Di Giosia *et al*, 2018). Selanjutnya merangsang produksi sintase NO endotel yang menghasilkan NO yang merupakan faktor penting untuk vasodilatasi. Kurangnya E-2 juga dapat mempengaruhi bioavailabilitas NO karena berkurangnya aktivitas SOD (Ferreira-Campos *et al*, 2022).

Peningkatan kadar endotelin, agen vasokonstriktor kuat, tercatat pada wanita pasca-MP. Pengobatan dengan 17 β -estradiol mengurangi NO plasma dan endothelin-1 pada wanita pasca-MP. Estrogen menghambat sintesis endotelin dan menurunkan ekspresi reseptor endotelin ET-1A (Song *et al*, 2020).

Berdasarkan bukti anatomi yang ditemukan oleh Marques-Lopes *et al*, (2017), dan bukti fisiologis, dan gen oleh Xue *et al*, (2013) menunjukkan bahwa sinyal reseptor Er β dalam nukleus paraventrikular (*paraventricular nucleus*, PVN) hipotalamus terlibat secara signifikan dalam hipertensi. Secara khusus, ER α diekspresikan dalam sel endotel dan berperan dalam memediasi efek estrogen pada endotel vaskular, sedangkan ER β merangsang pembentukan vasodilator NO dalam sel endotel. Kontribusi pensinyalan *G protein-coupled estrogen receptor* (GPER) dalam aktivasi pembentukan NO endotel yang bergantung pada E-2 dan vasodilatasi selanjutnya (Fredette *et al*, 2018). Aktivasi kedua reseptor memiliki efek hipotensi menguntungkan yang disebabkan oleh pelebaran dinding pembuluh darah atau vasodilatasi.

Adlanmerini *et al*, (2014) menunjukkan bahwa fraksi non-nuklir ER α , yang terkait dengan membran plasma, secara selektif bertanggung jawab atas aksi vaskular yang ditimbulkan oleh estrogen, seperti dilatasi cepat, percepatan perbaikan endotel, dan produksi NO endotel. Mekanisme perlindungan mencakup efek hormon seks serta efek independen hormon pada kromosom seks di jaringan seluruh tubuh. Efek perlindungan dari estrogen yang diproduksi secara endogen sehubungan dengan PKVAS didukung oleh peningkatan risiko ketika tingkat siklus estrogen dan progesterin alami menurun seiring dengan MP. Estrogen memiliki efek pada banyak sistem organ, termasuk pengaturan

metabolisme lipid hati dan kadar lipoprotein serum (Palmisano *et al*, 2018).

Estrogen menurunkan resiko PKV dengan menurunkan regulasi penanda inflamasi, seperti kemokin dan molekul adhesi sel, untuk melawan aterosklerosis (Pelekanou *et al*, 2016). Selain itu, dapat menstabilkan plak aterosklerotik dengan mengurangi ekspresi matriks metalloproteinase dan produksi *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) (Liu *et al*, 2019). Konsentrasi estrogen yang tinggi mendorong vasodilatasi dengan memproduksi prostasiklin, menghambat sintesis endotelin dan memblokir saluran kalsium (Somani *et al*, 2019). Selain manfaatnya terhadap sistem kardiovaskular, estrogen juga mempunyai efek pada biomarker aktivitas pembuluh darah (Arnal *et al*, 2017).

Selain E-1 dan E-2, globulin pengikat hormon seks (*sex hormone binding globulin*, SHBG) dan testosteron juga dapat dikaitkan dengan resiko PKV di masa depan. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa profil hormon androgenik yang lebih tinggi (yaitu, kadar testosteron bebas yang lebih tinggi dan kadar SHBG yang lebih rendah) dikaitkan dengan perkembangan *calcium artery coroner* (CAC) yang lebih besar hingga 10 tahun pada perempuan pasca-MP (Subramanya *et al*, 2019).

Terapi Sulih Hormon

Banyak terapi yang menargetkan penurunan hormonal estrogen dan juga mencakup modifikasi gaya hidup, seperti pola makan dan olah raga. Akibat defisiensi estrogen endogen setelah MP dan pentingnya estrogen pada PKV, maka terapi berbasis estrogen eksogen bermanfaat untuk PKV yang secara teori terkait dengan faktor resiko tinggi. Estrogen diketahui memainkan peran protektif dengan mengatur metabolisme lipid. Efek MP menunjukkan bahwa penipisan kadar E-2 yang bersirkulasi dalam darah menghasilkan peningkatan akumulasi lipid hati, melemahnya penghambatan lipogenesis dan inflamasi jaringan adiposa (Sun *et al*, 2016), dan efek ini dapat dibalik dengan pemberian E-2 eksogen.

Pada manusia, empat estrogen telah diidentifikasi: estron (E-1), estradiol (E-2, yang memiliki dua isomer: 17 α -E-2 dan 17 β -E-2), estriol (E-3), dan estetrol (E-4). E-2 merupakan estrogen dominan pada perempuan selama reproduksi. Setelah MP, digantikan oleh E-1 yang disintesis di jaringan adiposa dari dehidroepiandrosteron adrenal. E-3 terbentuk dari E-1 melalui 16 α -hidroksilasi, merupakan estrogen utama yang bersirkulasi selama kehamilan. E-4 merupakan estrogen yang diproduksi oleh hati janin dan oleh karena itu, hanya terdeteksi selama kehamilan. Tingkat E-3 dan E-4 dapat diabaikan pada laki-laki dewasa dan perempuan tidak hamil (Buscato *et al*, 2021).

Estrogen mengerahkan efek fisiologisnya melalui dua subtipe reseptor estrogen, ER α dan ER β , yang termasuk dalam keluarga reseptor inti dari faktor transkripsi yang diaktifkan ligan. ER α terutama diekspresikan di jaringan reproduksi, ginjal, tulang, jaringan adiposa putih, dan hati, sedangkan ER β diekspresikan di ovarium, prostat, paru-paru, saluran pencernaan, kandung kemih, sel hematopoietik, dan sistem saraf pusat (Paterni *et al*, 2014).

Terapi sulih hormon MP (TSH) dapat menurunkan konsentrasi TC, LDL-C, dan Lipoprotein (Lp)(a) secara signifikan. Lp(a) merupakan faktor resiko independen untuk PKV dan stroke iskemik berulang, penelitian sebelumnya menunjukkan hasil yang serupa dari TSH pada Lp(a) (van Dam-Nolen *et al*, 2021), dan meningkatkan kadar TG secara signifikan (Stevenson *et al*, 2015), namun, tidak ada perbedaan signifikan pada TG antar kedua kelompok pada penelitian lain.

Uji coba TSH yang dilakukan oleh *Women's Health Initiative* menunjukkan hasil utama adalah mencegah aterosklerosis dan PJK, namun hasil sekundernya meliputi stroke, tromboemboli vena (*venous thromboembolism*, VTE), kanker, dan osteoporosis pada perempuan pasca-MP sehat (di bawah usia 60 tahun), namun tidak bermanfaat, dan mungkin berbahaya, pada wanita berusia lebih tua dengan aterosklerosis klinis atau subklinis (Davey, 2012).

Meta-analisis menunjukkan bahwa TSH memainkan peran positif dalam profil lipid

pada perempuan pasca-MP. TSH oral lebih efektif menurunkan kadar LDL-C dibandingkan TSH transdermal, sekaligus meningkatkan kadar TG (Nie *et al*, 2022). Penelitian Nii *et al*, (2016) menunjukkan bahwa TSH berdampak negatif terhadap tingkat TG. Demikian halnya penelitian Ki *et al*, (2016) menunjukkan kadar TG lebih rendah pada kelompok TSH dibandingkan pada kelompok non-TSH. Terapi dengan 17β -estradiol memberikan lebih banyak manfaat dalam menurunkan kadar TG, sedangkan *conjugated equine estrogen* (CEE) menunjukkan efek yang lebih baik terhadap menurunkan kadar HDL-C dan LDL-C (Pu *et al*, 2017).

Terapi sulih hormon MP sejauh ini merupakan pengobatan yang paling efektif, dan sangat meningkatkan kualitas hidup wanita dengan gejala MP, tetapi tidak diindikasikan untuk pencegahan penyakit kronis dan harus digunakan pada perempuan muda dengan atau tanpa rahim untuk menghilangkan gejala MP dengan dosis serendah mungkin untuk jangka waktu singkat (Howard & Rossouw, 2013).

Pada dosis terapeutik, estrogen menurunkan kadar Lp(a) plasma hingga 30% pada perempuan pasca-MP dengan kelebihan Lp(a) plasma dan dapat memodulasi dislipidemia terkait MP. Penambahan progestin dapat mengurangi atau bahkan menghilangkan efek estrogen pada HDL-C (Eraikhuemen *et al*, 2021). Lp(a) merupakan faktor risiko kardiovaskular yang tidak bergantung pada faktor risiko tradisional, dan berperan dalam proses protrombotik dan aterogenik, dan hal ini diyakini konsentrasi dalam plasmanya meningkat setelah MP. Peningkatan Lp(a) merupakan faktor risiko bahkan pada kadar LDL-C yang sangat rendah, sedangkan kadar yang tinggi dikaitkan dengan mikrokalsifikasi dan makrokalsifikasi katup aorta. Lp(a) terdiri dari dua komponen: partikel mirip LDL-C dan apolipoprotein(a) (Apo(a)) (Kronenberg *et al*, 2022).

Penurunan kadar LDL-C mungkin disebabkan oleh percepatan konversi kolesterol hati menjadi asam empedu, penurunan sintesis kolesterol, dan penurunan absorpsi kolesterol intestinal dan peningkatan ekspresi reseptor LDL-C pada permukaan sel, sehingga meningkatkan pembersihan LDL dari plasma (Feingold, 2024), sebaliknya peningkatan kadar HDL-C disebabkan oleh peningkatan produksi Apo-A1 dan penurunan aktivitas lipase hati (Rosenson *et al*, 2012). Efek yang meningkatkan kadar HDL₂, subpartikel HDL, dianggap paling aktif dalam pengangkutan kolesterol terbalik

Data mendokumentasikan penurunan kadar TC dan LDL-C, peningkatan HDL-C, dan meningkatkan atau mempertahankan kadar TG plasma setelah terapi estrogen. Estrogen dengan penambahan progestin, kadar TC, LDL-C dan TG plasma menurun. Estrogen yang diberikan secara oral mengurangi kadar LDL-C dan meningkatkan kadar HDL-C pada perempuan pasca-MP dengan kadar lipid awal normal atau tinggi (Barton, 2013).

Peningkatan kadar apoA-I setelah sulih estrogen saja disebabkan oleh peningkatan produksi apoA-I dan penambahan progestin melawan peningkatan kadar dan laju produksi apoA-I yang dimediasi oleh estrogen. ApoA-I merupakan faktor utama komponen protein HDL-C, memediasi ekskresi kelebihan kolesterol, sehingga mengurangi beban lipid di dinding pembuluh darah (Rhee *et al*, 2017).

Terapi sulih estrogen dan kombinasi estrogen+progesteron menunjukkan efek yang konsisten pada PKV, namun kombinasi ini memiliki dampak yang lebih besar pada PJK, dan VTE. Studi *Women's Health Initiative* (WHI) menunjukkan bahwa *conjugated equine estrogen* (CEE) dengan *medroxyprogesterone acetate* (MPA) memiliki peningkatan risiko PJK sebesar 18%, sedangkan CEE tidak dikaitkan dengan peningkatan risiko PJK (Manson *et al*, 2017).

Selain TSH, makanan yang kaya antioksidan telah terbukti memberikan manfaat besar pada wanita yang mengalami gejala MP dengan membantu menghilangkan OS dalam tubuh, karena stres akibat radikal bebas (ROS), dan defisiensi antioksidan, yang keduanya berperan dalam patogenesis MP (Li *et al*, 2012).

Simpulan dan Saran

Estrogen memainkan peran penting dalam pengaturan sistem kardiovaskuler. melalui reseptor estrogen dengan menghasilkan peningkatan metabolisme lipid, efek pada biomarker aktivitas pembuluh darah dengan mengaktifasi jalur vasodilator dan menghambat jalur vasokonstriktor yang dimediasi oleh sistem saraf simpatis dan angiotensin. Dari perspektif stres oksidatif memberikan strategi untuk pengobatan penyakit kardiovaskular pada wanita MP

Daftar Pustaka

- Adlanmerini M, Solinhac R, Abot A, Fabre A, Raymond-Letron I, Guihot AL, *et al.* (2014). Mutation of the palmitoylation site of estrogen receptor α in vivo reveals tissue-specific roles for membrane versus nuclear actions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(2), E283–E290.
- Ahmad, A., & Oparil, S. (2017). Hypertension in Women: Recent Advances and Lingering Questions. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 70(1), 19–26.
- Ambikairajah A., & Walsh E., C. N. (2019). Lipid Profile Differences during Menopause: a Review with Meta-Analysis. *Menopause* 26 (11), 1327–1333.
- Anagnostis, P., Stevenson, J. C., Crook, D., Johnston, D. G., & Godsland, I. F. (2016). Effects of gender, age and menopausal status on serum apolipoprotein concentrations. *Clinical Endocrinology*, 85(5), 733–740.
- Anagnostis P, Bitzer J, Cano A, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F, *et al.* (2020). Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide,. *Maturitas*, 135, 82-88.
- Arnal, J. F., Lenfant, F., Metivier, R., Flouriot, G., Henrion, D., Adlanmerini, M., *et al.* (2017). Membrane and Nuclear Estrogen Receptor Alpha Actions: From Tissue Specificity to Medical Implications. *Physiol. Rev*, 97(3), 1045–1087.
- Aryan, L., Younessi, D., Zargari, M., Banerjee, S., Agopian, J., Rahman, S., Borna, R., Ruffenach, G., Umar, S., & Eghbali, M. (2020). The Role of Estrogen Receptors in Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), 4314.
- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, *et al.* (2017). Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 135(10), E146–E603.
- Buscato, M.; Davezac, M.; Zahreddine, R.; Adlanmerini, M.; Métivier, R.; Fillet, M.; *et al.* (2021). Estetrol prevents Western diet–induced obesity and atheroma independently of hepatic estrogen receptor α . *Am. J. Physiol. Metab.* 320, E19–29.
- Cortés Yamnia I., Barinas-Mitchell E., Suder Egnot N., Bhasin S., Jasuja R., Santoro N., *et al.* (2020). Associations of Endogenous Sex Hormones with Carotid Plaque Burden and Characteristics in Midlife Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 105.
- Davey D.A. (2012). Update: estrogen and estrogen plus progestin therapy in the care of women at and after the menopause. *Women's Health (London, England)*, 8(2), 169–189.
- de Kat, A. C., Dam, V., Onland-Moret, N. C., Eijkemans, M. J., Broekmans, F. J., & van der Schouw, Y. T. (2017). Unraveling the associations of age and menopause with cardiovascular risk factors in a large population-based study. *BMC Medicine*, 15(1), 2.
- de Padua Mansur A., Silva T. C., Takada J. Y., Avakian S. D., Strunz C. M., Machado César L. A., *et al.* (2012). Long-term Prospective Study of the Influence of Estrone Levels on Events in Postmenopausal Women with or at High Risk for Coronary Artery Disease. *ScientificWorld Journal (-6-4)*, 363595.
- Di Giosia, P., Giorgini, P., Stamerra, C. A., Petrarca, M., Ferri, C., & Sahebkar, A. (2018). Gender Differences in Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Hypertension. *Current Atherosclerosis Reports*, 20(3), 13.
- Díaz A, López-Grueso R, Gambini J, Monleón D, Mas-Bargues C, Abdelaziz K, *et al.* (2019). Sex Differences in Age-Associated Type 2 Diabetes in Rats, Role of

- Estrogens and Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 1 - 13.
- Dong, J., Yang, S., Zhuang, Q., Sun, J., Wei, P., Zhao, X., *et al.* (2021). The Associations of Lipid Profiles With Cardiovascular Diseases and Death in a 10-Year Prospective Cohort Study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 745539.
- El Khoudary, S. R., Wang, L., Brooks, M. M., Thurston, R. C., Derby, C. A., Matthews, K. A. (2016). Increase HDL-C level over the menopausal transition is associated with greater atherosclerotic progression. *J. Clin. Lipidol*, 10(4), 962–969.
- El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, Avis NE, Brooks MM, Thurston RC, *et al.* (2019). The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause.*;26(10):1213–27.
- Eraikhuemen, N., Lazaridis, D., & Dutton, M. T. (2021). Emerging Pharmacotherapy to Reduce Elevated Lipoprotein(a) Plasma Levels. *American Journal of Cardiovascular Drugs : Drugs, Devices, and Other Interventions*, 21(3), 255–265.
- Fairweather, D. (2014). Sex Differences in Inflammation during Atherosclerosis. *Clin. Med. Insights: Cardiol.* 8, 49–59.
- Feingold KR. (2024). *Introduction to Lipids and Lipoproteins. [Updated 2024 Jan 14]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3055896/>*
- Fernandez ML, & Murillo, A. G. (2016). Postmenopausal Women Have Higher HDL and Decreased Incidence of Low HDL than Premenopausal Women with Metabolic Syndrome. *Healthcare (Basel).*;4(1):20.
- Ferreira-Campos, L., Gabrielli, L., Almeida, M. D. C. C., Aquino, E. M. L., Matos, S. M. A., Griep, R. H., & Aras, R. (2022). Hormone therapy and Hypertension in Postmenopausal Women: Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 118(5), 905–913.
- Fredette, N. C., Meyer, M. R., & Prossnitz, E. R. (2018). Role of GPER in estrogen-dependent nitric oxide formation and vasodilation. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 176, 65–72.
- Fryar CD, Osthega Y, Hales CM, Zhang G, & Kruszon-Moran, D. (2017). Hypertension Prevalence and Control Among Adults: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief*, (289), 1-8.
- Gómez EC & Mora QS. (2013). HRT decreases DNA and lipid oxidation in postmenopausal women. *Climacteric : The Journal of the International Menopause Society*, 16(1), 104–110.
- Gourdy, P., Guillaume, M., Fontaine, C., Adlanmerini, M., Montagner, A., Laurell, H., *et al.* (2018). Estrogen receptor subcellular localization and cardiometabolism. *Mol. Metab*, 15, 56–69.
- Howard, B. V., & Rossouw, J. E. (2013). Estrogens and cardiovascular disease risk revisited: the Women's Health Initiative. *Curr. Opin Lipidol*, 24(6), 493–499.
- Papaconstantinou J. (2019). The Role of Signaling Pathways of Inflammation and Oxidative Stress in Development of Senescence and Aging Phenotypes in Cardiovascular Disease. *Cells*. 8(11):1383.
- Ji, H., Kim, A., Ebinger, J. E., Niiranen, T. J., Claggett, B. L., Bairey Merz, C. N., & Cheng, S. (2020). Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. *JAMA Cardiol*, 5(3), 19–26.
- Kamińska, M. S., Schneider-Matyka, D., Rachubińska, K., Panczyk, M., Grochans, E., & Cybulska, A. M. (2023). Menopause Predisposes Women to Increased Risk of Cardiovascular Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 12(22), 7058.
- Kander MC, & Cui Y, L. Z. (2017). Gender difference in oxidative stress: a new look at the mechanisms for cardiovascular diseases. *J. Cell. Mol. Med.*, 21(5), 1024–1032.
- Keck, C., & Taylor, M. (2018). Emerging Research on the Implications of Hormone

- Replacement Therapy on Coronary Heart Disease. *Curr. Atheroscler Rep*, 20(12), 57.
- Ki, E. Y., Hur, S. Y., Park, J. S., Do Han, K., & Park, Y. G. (2016). Differences in the Lipid Profile and Hormone Replacement Therapy Use in Korean Postmenopausal Women: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2010-2012. *Arch. Gynecol. Obstet.* 294 (1), 165–173.
- Kronenberg, F., Mora, S., Stroes, E. S. G., Ference, B. A., Arsenault, B. J., Berglund, L., et al. (2022). Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *European Heart Journal*, 43(39), 3925–3946.
- Lee, J. S., Chang, P. Y., Zhang, Y., Kizer, J. R., Best, L. G., & Howard, B. V. (2017). Triglyceride and HDL-C Dyslipidemia and Risks of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke by Glycemic Dysregulation Status: The Strong Heart Study. *Diabetes Care* 40 (4), 529–537.
- Li, Q., Geng, X., Zheng, W., Tang, J., Xu, B., & Shi, Q. (2012). Current understanding of ovarian aging. *Sci. China. Life Sci.*, 55(8), 659–669. *Sci. China. Life Sci.*, 55(8), 659–669.
- Liu S, Anamika Bajpai A, Hawthorne EA, Bae Y, Castagnino O, Monslow J, et al. (2019). Cardiovascular protection in females linked to estrogen-dependent inhibition of arterial stiffening and macrophage MMP12. *JCI Insight*, 4,1.
- Barton M. (2013). Cholesterol and atherosclerosis: modulation by oestrogen. *Current Opinion in Lipidology*, 24(3), 214–220.
- Manson J. E., Aragaki A. K., Rossouw J. E., Anderson G. L., Prentice R. L., LaCroix A. Z., et al. (2017). Menopausal Hormone Therapy and Long-Term All-Cause and Cause-specific Mortality: The Women’s Health Initiative Randomized Trials. *Jama* 318 (10), 927–938.
- Marques-Lopes, J., Tesfaye, E., Israilov, S., Van Kempen, T. A., Wang, G., Glass, M. J., et al. (2017). Redistribution of NMDA Receptors in Estrogen-Receptor- β -Containing Paraventricular Hypothalamic Neurons following Slow-Pressor Angiotensin II Hypertension in Female Mice with Accelerated Ovarian Failure. *Neuroendocrinol*, 104(3), 239–256.
- Matthews, K. A., El Khoudary, S. R., Brooks, M. M., Derby, C. A., Harlow, S. D., Barinas-Mitchell, E. J., et al. (2017). Lipid Changes Around the Final Menstrual Period Predict Carotid Subclinical Disease in Postmenopausal Women. *Stroke*, 48(1), 70–76.
- May-Panloup P, Boucret L, Chao de la Barca JM, Desquiere-Dumas V, Ferré-L’Hotellier V, Morinière C, et al. (2016). Ovarian ageing: the role of mitochondria in oocytes and follicles. *Hum. Reprod. Update*, 22(6), 725–743.
- Nair, A. R., Pillai, A. J., & Nair, N. (2021). Cardiovascular Changes in Menopause. *Curr. Cardiol. Rev.*, 17(4), E230421187681.
- Nakamura, T., Naguro, I., & Ichijo, H. (2019). Iron homeostasis and iron-regulated ROS in cell death, senescence and human diseases. *Bioch Biophys Acta. Gen. Subj*, 1863(9), 1398–1409.
- Nichols, M., Townsend, N., Scarborough, P., & Rayner, M. (2014). Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *European Heart Journal*, 35(42), 2929.
- Nie, G., Yang, X., Wang, Y., Liang, W., Li, X., Luo, Q., et al. (2022). The Effects of Menopause Hormone Therapy on Lipid Profile in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pharmacol*, 13, 850815.
- Nii S., Shinohara K., Matsushita H., Noguchi Y., & Watanabe K., W. A. (2016). Hepatic Effects of Estrogen on Plasma Distribution of Small Dense Low-Density Lipoprotein and Free Radical Production in Postmenopausal Women. *J. Atheroscler. Thromb.* 23 (7), 810–818.
- Palmisano, B. T., Zhu, L., & Stafford, J. M. (2017). Role of Estrogens in the Regulation of

- Liver Lipid Metabolism. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1043, 227–256.
- Palmisano BT, Zhu L, Eckel RH, & S. J. (2018). Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. *Molecular Metabolism*, 15, 45–55.
- Paterni, I., Granchi, C., Katzenellenbogen, J. A., & Minutolo, F. (2014). Estrogen receptors alpha (ER α) and beta (ER β): subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids*, 90, 13–29.
- Pelekanou, V., Kampa, M., Kiagiadaki, F., Deli, A., Theodoropoulos, P., Agrogiannis, G., et al. (2016). Estrogen anti-inflammatory activity on human monocytes is mediated through cross-talk between estrogen receptor ER α 36 and GPR30/GPER1. *J. Leukoc. Biol*, 99(2), 333–347. *J. Leukoc. Biol*, 99(2), 333–347.
- Prokai, L.; Rivera-Portalatin, N.M.; & Prokai-Tatrai, K. (2013). Quantitative Structure-Activity Relationships Predicting the Antioxidant Potency of 17 β -Estradiol-Related Polycyclic Phenols to Inhibit Lipid Peroxidation. *Int. J. Mol. Sci.*, 14, 1443-1454.
- Prossnitz, E.R., & Barton, M. (2023) The G protein-coupled oestrogen receptor GPER in health and disease: an update. *Nat Rev Endocrinol* 19, 407–424
- Pu, D., Tan, R., Yu, Q., & Wu, J. (2017). Metabolic Syndrome in Menopause and Associated Factors: a Meta-Analysis. *Climacteric* 20 (6), 583–591.
- Qureshi R, Picon-Ruiz M, Aurrekoetxea-Rodriguez I, Nunes de Paiva V, D’Amico M, Yoon H, et al. (2020). The Major Pre- and Postmenopausal Estrogens Play Opposing Roles in Obesity-Driven Mammary Inflammation and Breast Cancer Development. *Cell Metab.*, 31(6), 1154–1172.E9.
- Ramirez, L. A., & Sullivan, J. C. (2018). Sex Differences in Hypertension: Where We Have Been and Where We Are Going. *American Journal of Hypertension*, 31(12), 1247–1254.
- Rhee, E. J., Byrne, C. D., & Sung, K. C. (2017). The HDL cholesterol/apolipoprotein A-I ratio: an indicator of cardiovascular disease. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 24(2), 148–153.
- Roger, V. L., Go, A. S., Lloyd-Jones, D. M., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Borden, W. B., Bravata, D. M., et al. (2012). Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 125(1), E2–E220.
- Rosenson, R. S., Brewer, H. B., Jr, Davidson, W. S., Fayad, Z. A., Fuster, V., Goldstein, J., et al. (2012). Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport. *Circulation*, 125(15), 1905–1919.
- Roth, G. A., Johnson, C., Abajobir, A., Abd-Allah, F., Abera, S. F., Abyu, G., et al. (2017). Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(1), 1–25.
- Savva, C., & Korach-André, M. (2020). Estrogen Receptor beta (ER β) Regulation of Lipid Homeostasis-Does Sex Matter?. *Metabolites*, 10(3), 116.
- Segarra, T. J., Ritchie, M., & Zehtabchi, S. (2018). Hormone Therapy for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women. *American Family Physician*, 98(7), .
- Shen, D.; Tian, L.; Shen, T.; Sun, H.; Liu, P. (2018). Alpha-Lipoic Acid Protects Human Aortic Endothelial Cells against H₂O₂-Induced Injury and Inhibits Atherosclerosis in Ovariectomized Low Density Lipoprotein Receptor Knock-out Mice. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018, 47, 2261–2277.
- Somani, Y. B., Pawelczyk, J. A., De Souza, M. J., Kris-Etherton, P. M., & Proctor, D. N. (2019). Aging women and their endothelium: probing the relative role of estrogen on vasodilator function. *Am. J. Physiol. Heart Cir. Physiol.*, 317(2), H395–404.
- Song, J. J., Ma, Z., Wang, J., Chen, L. X., & Zhong, J. C. (2020). Gender Differences in Hypertension. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 13(1), 47–54.
- Stepniak, J., & Karbownik-Lewinska, M. (2015). 17 β -estradiol prevents experimentally-

- induced oxidative damage to membrane lipids and nuclear DNA in porcine ovary. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 62(1), 17–21.
- Stevenson, J. C., Chines, A., Pan, K., Ryan, K. A., & Mirkin, S. (2015). A Pooled Analysis of the Effects of Conjugated Estrogens/Bazedoxifene on Lipid Parameters in Postmenopausal Women from the Selective Estrogens, Menopause, and Response to Therapy (SMART) Trials. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100 (6), 2329–2338.
- Subramanya V., Zhao D., Ouyang P., Ying W., Vaidya D., Ndumele C. E., *et al.* (2019). Association of Endogenous Sex Hormone Levels with Coronary Artery Calcium Progression Among post-menopausal Women in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr* 13, 41–47.
- Sun, Y., Yu, Q., Shen, Q., Bai, W., & Kang, J. (2016). Black Cohosh Ameliorates Metabolic Disorders in Female Ovariectomized Rats. *Rejuvenation Research*, 19(3), 204–214.
- Thurston R. C., Bhasin S., Chang Y., Barinas-Mitchell E., Matthews K. A., Jasuja R., *et al.* (2018). Reproductive Hormones and Subclinical Cardiovascular Disease in Midlife Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 103, 3070–3077.
- van Dam-Nolen D. H. K., van Dijk A. C., Crombag G. A. J. C., Lucci C., Kooi M. E., Hendrikse J., *et al.* (2021). Lipoprotein(a) Levels and Atherosclerotic Plaque Characteristics in the Carotid Artery: The Plaque at RISK (PARISK) Study. *Atherosclerosis* 329, 22–29.
- Wellons, M., Ouyang, P., Schreiner, P. J., Herrington, D. M., & Vaidya, D. (2012). Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause (New York, N.Y.)*, 19(10), 1081–1087.
- Wenger, N. K., Arnold, A., Bairey Merz, C. N., Cooper-DeHoff, R. M., Ferdinand, K. C., Fleg, J. L., *et al.* (2018). Hypertension Across a Woman's Life Cycle. *J Am Coll Cardiol*, 71(16), 1797–1813.
- Woo, C. Y., Jang, J. E., Lee, S. E., Koh, E. H., & Lee, K. U. (2019). Mitochondrial Dysfunction in Adipocytes as a Primary Cause of Adipose Tissue Inflammation. *Diabetes Metab. J.* 43, 247–256.
- Xu, T., Ding, W., Ji, X., Ao, X., Liu, Y., Yu, W., & Wang, J. (2019). Oxidative Stress in Cell Death and Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev*, 9030563.
- Xue, B., Zhang, Z., Beltz, T. G., Johnson, R. F., Guo, F., Hay, M., & Johnson, A. K. (2013). Estrogen receptor- β in the paraventricular nucleus and rostroventrolateral medulla plays an essential protective role in aldosterone/salt-induced hypertension in female rats. *Hypertens. (Dallas, Tex. : 1979)*, 61(6), 1255–1262.
- Yoon, S. S., Carroll, M. D., & Fryar, C. D. (2015). Hypertension Prevalence and Control Among Adults: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief*, (220), 1–8.