

Sağlıklı Postmenopozal Kadınlarda Konjuge Equine Östrojen ve Nomegestrol Asetat Kullanımının Serum Lipid ve C-Reaktif Protein Düzeyleri Üzerine Olan Etkileri

EFFECTS OF CONJUGATED EQUINE ESTROGEN AND NOMEGESTROL ACETATE ON SERUM LIPID AND C-REACTIVE PROTEIN LEVELS IN HEALTHY POSTMENOPAUSAL WOMEN

Dr. Çiğdem KARAS,^a Dr. Mert GÖL,^a Dr. Serkan GÜÇLÜ,^a
Dr. Erbil DOĞAN,^a Dr. Uğur SAYGILI,^a Dr. Ata ÖNVURAL^a

^a Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İZMİR

Özet

Amaç: Postmenopozal sağlıklı kadınlarda konjuge equine östrojen (CEE) ve nomegestrol asetat (NA) kullanımının serum lipid profili ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri üzerine olan etkilerinin araştırılması.

Gereç ve Yöntemler: Toplam 44 postmenopozal, sağlıklı kadın çalışmaya dahil edildi. Olgular 3 gruba randomize edildi. Birinci grubu CEE ve medroksiprogesteron asetat (MPA) kullanan 21 hasta; 2. grubu CEE ve NA kullanan 12 hasta ve 3. grubu plasebo alan 11 hasta oluşturdu. Tüm gruplarda tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında serum total kolesterol (TK), HDL kolesterol (HDL-K), LDL kolesterol (LDL-K), trigliserid (TG) ve CRP düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Tedavi süresince CEE + MPA, CEE + NA ve plasebo gruplarında serum TK düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. CEE + MPA serum LDL-K düzeylerini 6. ayda %15 oranında (p= 0.03) azaltırken, CEE + NA ve plasebo gruplarında herhangi bir değişiklik saptanmadı. CEE + MPA serum HDL - K düzeylerini 3. ayda %7 (p= 0.02), 6. ayda %11 oranlarında (p= 0.003) arttırdı. Tedavi sonunda TG düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Tedavi sonunda CEE + NA serum CRP düzeylerini anlamlı olarak azalttı (%38, p= 0.04). CEE + MPA ise 3. ve 6. ay sonunda serum CRP düzeylerini anlamlı olarak arttırdı (% 75, p= 0.006). Plasebo grubunda ise anlamlı bir değişim gözlenmedi.

Sonuç: Postmenopozal sağlıklı kadınlarda CEE ve NA kullanımı serum CRP düzeyleri üzerine olumlu etki gösterirken, bu tedavi rejimi lipid profili üzerine belirgin bir etki göstermemektedir. CEE ve MPA'nın serum CRP düzeyleri üzerine olumsuz etkisi vardır.

Anahtar Kelimeler: Postmenopozal, konjuge equine östrojen, medroksiprogesteron asetat, nomegestrol asetat, C-reaktif protein

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2005, 15:57-62

Geliş Tarihi/Received: 26.07.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 24.12.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Mert GÖL
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İnciraltı, İZMİR
mert.gol@deu.edu.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2005, 15

Abstract

Objective: To examine the effects of conjugated equine estrogen (CEE) and nomegestrol acetate (NA) on serum lipid and C-reactive protein (CRP) levels in healthy postmenopausal women.

Material and Methods: A total of 44 healthy postmenopausal women were recruited in the study. Patients were randomized into 3 groups. The first group consisted of 21 patients taking CEE and medroxyprogesterone acetate (MPA); the 2nd group consisted of 12 patients taking CEE and NA; and the 3rd group consisted of 11 patients taking placebo. Serum total cholesterol (TC), HDL-cholesterol (HDL-C), LDL cholesterol (LDL-C), triglyceride (TG), and CRP levels were examined before, at the 3rd and 6th months of the treatment in all groups.

Results: There were no significant alterations in serum TC levels during the treatment in all groups. At 6 months, CEE + MPA decreased serum LDL-C levels by 15%, whereas CEE + NA and placebo did not affect LDL-C levels. At three and 6 months, CEE + MPA increased serum HDL - C levels by 7% (p= 0.02) and by 11% (p= 0.003), respectively. There were no significant differences in serum TG levels between the groups at the end of the treatment.

At the end of the treatment, CEE + NA significantly decreased serum CRP levels (38%, p= 0.04). Serum CRP levels increased significantly in the CEE + MPA group during and after the treatment (75%, p= 0.006). No significant change was observed during the treatment in the placebo group.

Conclusion: CEE and NA use has beneficial effect on serum CRP levels in health postmenopausal women, whereas this regimen shows no significant effect on serum lipid levels. CEE and MPA combination has detrimental effect on serum CRP levels.

Key Words: Postmenopausal, conjugated equine estrogen, medroxyprogesterone acetate, nomegestrol acetate, C-reactive protein

Kardiyovasküler sistem hastalıkları (KVH) postmenopozal kadınlarda görülen en sık ölüm nedenidir. Buna karşın aynı yaştaki menopoza girmemiş kadınlar ile menopoza giren

kadınlar karşılaştırıldığında, KVH riski menopoza girmemiş kadınlar için ihmal edilebilir düzeydedir.¹ Bu gözleme dayanarak postmenopozal kadınlarda östrojen tedavisinin KVH riskini azalttığı rapor edilmiştir.^{2,3} Ancak son yıllarda yapılan “Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS)” ve “Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA)” çalışmalarında postmenopozal hormon replasman tedavisinin (HRT) oluşmuş KVH riskini azaltmadığı gösterilmiştir.^{4,5} Bunun dışında, “Womens Healty Initiative (WHI)” çalışması sonucunda HRT’nin sağlıklı postmenopozal kadınlarda da KVH’dan korumadığı, tam tersine serebrovasküler hastalık sıklığında artışa neden olduğu belirtilmiştir.⁶ Ancak bu çalışmaya dahil edilen hastaların %45’i 60-69 yaş, %24’ü 70-79 yaşları arasında olduğundan KVH açısından zaten riskli bir konuma sahiptirler. Ayrıca bu sonuçların elde edildiği çalışmalarda konjuge equine östrojen (CEE) ve medroksiprogesteron asetat (MPA) dışındaki HRT rejimleri kullanılmadığı için, diğer ajanların KVH üzerine olan etkileri ile ilişkili olarak bilgiler mevcut değildir.

İleri yaştaki kadınlarda meydana gelen ateroskleroza bağlı KVH’ların patogenezinde inflamatuvar mekanizmalar santral bir role sahiptir.⁷ Birçok çalışmada kronik inflamasyon ve trombozun, aterosklerozun başlaması ve ilerlemesinde, ayrıca sessiz aterosklerotik plağın potansiyel oklüziv lezyona dönüşümünde majör bir rol oynadığı gösterilmiştir.^{8,9} Bu çalışmaların sonucunda sağlıklı kadınlarda ileride oluşabilecek KVH riskini belirlemek amacıyla serum inflamasyon markerlarının kullanımı ilgi çeken bir alan oluşturmuştur. Bu potansiyel markerlardan en önemlisi C-reaktif protein (CRP)’dir. Yapılan çalışmalarda HRT’nin postmenopozal kadınlarda serum CRP düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir.^{10,11}

Postmenopozal dönemde östrojen ve östrojen/androjen oranının azalmasına bağlı olarak lipid metabolizmasında önemli değişimler olmaktadır. Menapozdan 2-3 yıl sonra total kolestrol (TK) %6, trigliserid (TG) %11, LDL kolesterol (LDL-K) %8 oranında artarken, HDL kolesterol (HDL-K) %7 oranında azalır. Lipoprotein metabolizması için

önemli olan ve KVH için risk faktörü olarak değerlendirilen parametre HDL-K’daki azalmadır.

Postmenopozal dönemde kullanılan farklı HRT rejimlerinin lipid profili ve özelliklede CRP düzeylerini farklı yönlerde etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın amacı postmenopozal dönemde en sık kullanılan HRT rejimlerinden biri olan MPA ile birlikte farklı bir hormon replasman tedavi rejimi olan CEE ve nomegestrol asetat (NA)’ın serum lipid düzeyleri ve CRP üzerine olan etkilerini araştırmak ve karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Şubat 2003 ve Temmuz 2004 tarihleri arasında DEÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum AD menopoza polikliniğine başvuran ve doğal menopoza olduğu saptanan 44 kadın hasta ile prospektif ve plasebo kontrollü çalışma grubu oluşturuldu. Tüm hastalar postmenopozal dönemde idi ve yaş dağılımları 45-55 arasında idi. Postmenopozal durum hormon profili ile (FSH, LH, E2) doğrulandı. FSH’nin 40 IU/L’nin üzerinde, E2’nin 20 IU/L’nin altında olması postmenopoz olarak kabul edildi. Koroner arter hastalığı için risk faktörü olarak özgeçmişinde DM, HT ve sigara öyküsü olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların hiçbirisi lipid metabolizmasına etki eden ilaç almıyordu ve ayrıca son 6 aydır herhangi bir gonadal steroid kullanmıyor ve HRT kullanımı için herhangi bir risk faktörü içermiyorlardı (Hastalara bilgilendirilmiş onam formu dolduruldu).

Değerlendirmeye alınan histerektomi olmamış 44 kadın randomize edilerek 3 gruba ayrıldı.

Bu grupları;

21 hasta: 0.625 mg CEE/gün ve MPA 2,5 mg \ gün.

12 hasta: 0.625 mg CEE/gün ve NA 5 mg/gün.

1 hasta: Plasebo, oluşturuyordu.

Kan Örneklemesi

Tedavinin başlangıcı, 3 ve 6. aylarda; TK, HDL-K, LDL-K, TG ve CRP düzeylerine bakıldı. Kan örneklemesi bir gece önceki açlığı takiben sabah 08:30 ve 11:00 arasında alındı.

Serum lipidleri ve CRP düzeylerini ölçmek için düz ve EDTA'lı tüplere vacutainer sistemi ile kan alındı. Serum CRP seviyeleri çok hassas bir yöntem olan house enzim immünassay ile tespit edildi. Kadınlardaki başlangıç CRP düzeyleri 10 mg/dL'nin üzerinde ise, akut inflamatuvar olaylar için eşik düzey olarak kabul edilerek bu değerlerin üzerindeki kadınlar tespit edildi ve çalışmadan çıkarıldı.¹² Bunlar 2'si CEE + MPA grubunda, 3'ü plasebo grubunda, 2'si CEE + NA grubunda olmak üzere toplam 7 kişidir. Sonuç analizi bu kadınlar çalışmadan çıkarıldıktan sonra yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tüm değerlendirmeler SPSS (Ver. 10.0, Chicago, IL) programı ile yapıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırma ANOVA yöntemi, grup içi karşılaştırmalar ise paired sample Student *t* testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel olarak anlam $p < 0.05$ olarak kabul edildi. İstatistiksel analiz, üniversitemiz bünyesindeki istatistik kurslarına katılmış olan uzman doktor Mert Göl tarafından yapıldı.

Bulgular

Değerlendirmeye alınan 44 olgunun demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmaktadır. Her 3 gruptaki kadınların ortalama yaşları, menopoz süreleri, menopoz yaşları, vücut kitle indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Lipidler

Altı aylık izlemde CEE + MPA, CEE + NA ve plasebo gruplarında serum TK düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. CEE + MPA serum LDL-K düzeylerini 6. ayda (%15, $p = 0.03$) anlamlı olarak azaltırken, CEE + NA ve plasebo gruplarında herhangi bir değişiklik saptanmadı. CEE + MPA ile CEE + NA ve plasebo karşılaştırıldığında, CEE + MPA'nın serum HDL-K düzeylerini anlamlı arttırdığı saptandı (3. ayda %7, $P = 0.02$, 6. ayda %11 $p = 0.003$). Altıncı ay sonunda TG düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

CRP

Şekil 1'de 3 gruptaki 6 aylık ortalama CRP değerlerinin değişimi gösterilmiştir. Plasebo ve CEE + MPA ile karşılaştırıldığında, 6. ayda CEE + NA'nın serum CRP düzeylerini anlamlı olarak azalttığını gözlemledik (%38, $p = 0.04$). CEE + MPA ise 3. ve 6. ay sonunda serum CRP düzeylerini anlamlı olarak arttırmıştır (%75, $p = 0.006$). Plasebo grubunda ise anlamlı bir değişim gözlenmemiştir.

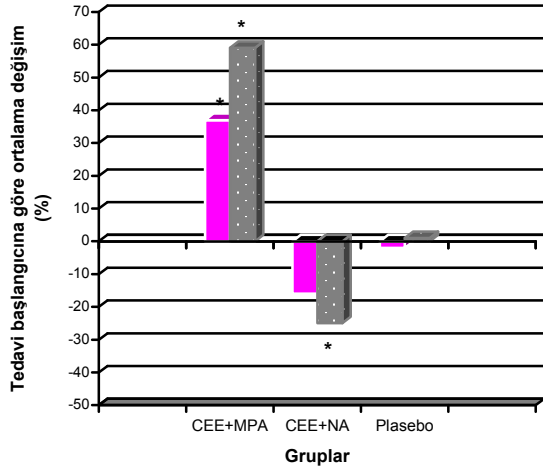
Tartışma

Reproduktif dönemdeki kadınlarda kardiyovasküler hastalıklarda morbidite ve mortalite riski, aynı yaş grubundaki erkeklerden daha az iken, postmenopozal dönemdeki kadınlarda bu risk

Tablo 1. Gruplar arası klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişken	CEE + MPA (N=21)	CEE + NA (N=12)	Plasebo (N=11)
Yaş	49.6 ± 3.5	50.7 ± 3.6	50.9 ± 3.2
Menopoz süresi	2.9 ± 3.3	5.3 ± 5	4.2 ± 3.6
VKİ (kg/m ²)	25.6 ± 2.5	24.2 ± 2.5	23.7 ± 2.8
Estradiol (pmol/L))	12 (14-21)	11 ± 4 (8-20)	16 ± 3 (9-27)
FSH (IU/L)	86 ± 32.2	80 ± 26.2	78 ± 24.8
TK (mg/dL)	211 ± 41	219 ± 32	199 ± 20
HDL-K (mg/dL)	52 ± 10	49 ± 11	54 ± 13
LDL-K (mg/dL)	134 ± 35	147 ± 29	121 ± 12
TG (mg/dL)	133 ± 55	125 ± 33	115 ± 56
CRP (mg/L)	2.2 ± 1.9	2.8 ± 1.7	2.4 ± 1.7

VKİ: Vücut kitle indeksi TK: Total – kolesterol; HDL-K: HDL kolesterol; LDL – K: LDL kolesterol; TG: Trigliserid; CRP: C reaktif protein. Değerler ortalama ± SD veya ortalama (min – max) olacak şekilde gösterilmiştir.



Şekil 1. Gruplar arası ortalama serum CRP düzeylerinin karşılaştırılması.

Üç aylık sonuçlar açık renkli kutularla, 6 aylık sonuçlar koyu renkli kutularla gösterilmiştir.

* p<0.05

premenopozal kadınlara göre belirgin olarak artmaktadır.^{13,14} Menopoz ile birlikte östrojen eksikliğine bağlı olarak lipid profilindeki olumlu kardiyoprotektif etki kaybolmakta ve LDL -K \ HDL-K oranı artmaktadır.¹⁵ Postmenopozal dönemde östrojen kullananlarda TK'un LDL fraksiyonu azalırken, HDL fraksiyonu artar. HDL-K'de 1 mg/dL artış koroner hastalık riskini %3 azaltırken, LDL-K'de 1 mg/dL azalma riski %2 azaltmaktadır.

Progesteronların lipid metabolizması üzerindeki negatif etkileri progesteronun tipine, dozuna, kullanım süresine bağlı olarak değişmektedir. Androjenik aktiviteleri çok düşük olan ya da olmayan progesteronların lipid metabolizması üzerine negatif etkisi yoktur. İki yüz mg mikronize progesteronun 12 gün/ay kullanımının, 0.625 mg CEE'nin HDL üzerindeki iyileştirici etkisini bozmadığı gösterilmiştir.¹⁶ On mg dydrogestron 14 gün/ay ve 2 mg 17 beta estrodiol'un 1-25 gün/ay kullanımı ile, 0.625 mg CEE ve 1.25 CEE kullanımlarının lipid metabolizması üzerine farklı etkilerinin olmadığı gösterilmiştir.¹⁷ Bunun dışında, günde 10 mg MPA alanlarda HDL-K düzeyinde azalma gözlenirken, dozu 5 mg/gün olarak düşü-

rülmesi halinde lipid metabolizması üzerine zararlı etkilerinin azaldığı gösterilmiştir.¹⁸ Demogestrol, nemogestrol gibi yeni nonpregnan progesteron derivelerinin lipid metabolizması üzerine negatif etkileri olmadığı bilinmektedir.¹⁹

Bu çalışmada 6 aylık izlemde her 3 grupta da TK ve TG düzeyleri açısından bir farklılık saptanmadı. CEE + MPA grubunda LDL-K düzeyinde 6. ayda azalma saptanırken, placebo ve CEE + NA grubunda herhangi bir değişiklik bulunmadı.

Yine CEE + MPA grubunda 3 ve 6. ay HDL-K düzeylerinde artma gözlenirken, placebo ve CEE + NA grubunda bir değişiklik saptanmadı. Bu bulgular MPA'nın, NA'a göre lipid profili üzerine daha olumlu etkilerinin olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamız da 6 ay sonunda CEE + NA tedavisi ile postmenopozal kadınlarda serum CRP düzeylerinde anlamlı azalma saptandı. Buna karşılık CEE + MPA serum CRP düzeylerini anlamlı olarak arttırmıştır. Bugüne kadar ki bulgular HRT tedavisi sonrası CRP yükselmesini desteklemiştir.^{20,21} Bu çalışmalar postmenopozal kadınlarda HRT kullanımının akut kardiyovasküler durumu oluşturan artmış inflamatuvar cevapla ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Deneysel çalışmalarda karşılanmamış östrojen ve oral kontraseptif kullanımı sonrası CRP artışı rapor edilmiştir.^{20,21} Artış mekanizması açık değildir. WHI çalışmasına göre HRT'ye bağlı CRP yükselmesi oral östrojenin sistemik inflamatuvar etkisine bağlı değil; östrojenin karaciğerden ilk geçiş etkisine bağlı olduğu ileri sürülmüştür.²² Silvestri ve ark.nın yaptığı çalışmada WHI çalışmasını destekler şekilde, HRT alan kadınlarda CRP düzeylerinin arttığı fakat diğer inflamatuvar markerlarda azalma olduğu rapor edilmiştir.²³

Progesteronların serum CRP düzeylerine olan etkileri pek bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada MPA'nın androjenik etkisi ile CEE'nin proinflamatuvar etkisini inhibe ettiği gösterilmiştir.²⁴ Başka bir çalışmada MPA'dan androjenik etki olarak daha düşük olan mikronize progesteron kullanımıyla östrojenin bu etkisi azalmamıştır.²⁵

Bu çalışmada CEE + MPA alanlarda CRP düzeyleri anlamlı olarak artmıştır. Bu bulgu önceki çalışmaları destekler niteliktedir.^{21,23} İlginç olarak CEE + NA kombinasyonu diğer gruplarla karşılaştırıldığında CRP düzeyleri anlamlı olarak azalmıştır. Bu farklı etki progesteronların farklı steroid reseptörlerine bağlanma profilinden kaynaklanıyor olabilir. On dokuz norprogesteron grubundan olan NA, pür progesteron olarak adlandırılır ve yalnızca progesteron reseptörlerine bağlanır.

MPA ise glukokortikoid etki gösterirken, NA bu etkiyi göstermez. Bu mekanizma NA ve MPA'nın CRP üzerindeki farklı etkilerini açıklayabilir. Androjenik etkilerin dışında diğer kompleks mekanizmalar progesteronların serum CRP düzeyleri üzerine olan etkilerini açıklayabilir.

Sonuç olarak CEE ve NA serum CRP düzeyleri üzerine olumlu etki gösterirken, lipid profili üzerine belirgin bir etki göstermemektedir. CEE ve MPA'nın serum CRP düzeyleri üzerine olumsuz etkisi vardır. Sağlıklı postmenopozal kadınlarda farklı HRT rejimlerinin serum CRP düzeyleri üzerinden kardiyovasküler sistem hastalıklarının gelişip, gelişmediğini gösterecek daha fazla prospektif ve randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Wenger NK, Speroff L, Packard BN. Cardiovascular health and disease in women. *Engl J Med* 1993;329:247-56.
2. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 1991;325:756-62.
3. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;335:453-61.
4. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13.
5. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-9.
6. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
7. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
8. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al. Relationship of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study: Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996;144:537-54.
9. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
10. Yilmazer M, Fenkci V, Fenkci S, et al. Hormone replacement therapy, C-reactive protein, and fibrinogen in healthy postmenopausal women. *Maturitas* 2003;46:245-53.
11. Stauffer BL, Hoetzer GL, Smith DT, DeSouza CA. Plasma C-reactive protein is not elevated in physically active postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *J Appl Physiol* 2004;96:143-8.
12. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: Implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem* 1991;43:52-8.
13. William B, Kannel MD, Marthara C, et al. Framingham, massachusetts and bethesda, maryland. *Ann Intern Med* 1976;85:447-52.
14. Kannel W, Hjortland MC, Mc Namara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: The Framingham study. *Ann Intern Med* 1976;85:447-52.
15. McGill H Jr. Persistent problems in pathogenesis of atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1984;4:443-51.
16. Birkhauser Rozenbaum H. How to choose the correct progestogen. In: Menopause M, Rozenbaum H, eds. Editions ESKA 1996. p.243-56.
17. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1995; 273:199-208.
18. Gallagher JC, Kabpe WT. Effect of progestin therapy on cortical and trabecular bone: Compression with estrogen. *Am J Med* 1991;90:171-8.
19. Metka M, Hanes V, Heytmanek G. Hrt: Lipid responses to continuous combine O + P versus O monotherapy. *Maturitas* 1992; 15:53-9.
20. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002;288:980-7.
21. Frohlich M, Muhlberger N, Hanke H, et al. Markers of inflammation in women on different hormone replacement therapies. *Ann Med* 2003;35:353-61.

22. Froehlich M, Doering A, Imhof A, Hutchinson WL, Pepys MB, Koenig W. Oral contraceptive use is associated with systemic acute phase response. *Circulation* 1998;98:2240-4.
23. Silvestri A, Gebara O, Vitale C, et al. Increased levels of C-reactive protein after oral hormone replacement therapy may not be related to an increased inflammatory response. *Circulation* 2003;107:3165-9.
24. Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, Watanabe K, Fukaya T. Effect of lower dosage of oral conjugated equine estrogen on inflammatory markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:571-6.
25. Gerhard M, Walsh BW, Tawakol A, et al. Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Circulation* 1998 22;98:1158-63.