

Obez ve Non-Obez Postmenopozal Kadınlarda Tibolon Kullanımının Serum Lipid Profili Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması

THE EFFECTS OF TIBOLONE ON SERUM LIPID PROFILE IN POSTMENOPAUSAL OBESE AND NON-OBESE WOMEN

Mert GÖL*, Fatih ŞENDAĞ**, Sevinç ÜRETİMEN***, Kemal ÖZTEKİN****

* Uz.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
** Yrd.Doç.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
*** Asist.Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Dahiliye Kliniği,
**** Prof.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İZMİR

Özet

Amaç: Non-obez ve obez postmenopozal dönemdeki kadınlarda tibolone kullanımının, serum lipid profili üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması.

Çalışmanın Yapıldığı yer: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.

Materyal – Metod: Postmenopozal dönemdeki sağlıklı 20 hasta çalışmaya alındı. Hastalar vücut kitle indeksi (VKİ) değerlerine göre Grup-1 şişman obez olmayan ($VKİ < 30 \text{ kg/m}^2$) ve Grup-2 şişman olanlar ($VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$) olarak iki gruba ayrıldı. Olgulara 6 ay boyunca 2.5 mg tibolone tedavisi verildi. Her iki grupta tedavi öncesi, tedavinin 3. ayında ve tedavi sonrasında serum Total-Kolesterol, Trigliserit, Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL), Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL) ve Apolipoprotein A1 (Apo A1) değerleri ölçülerek karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup-1 de tedavi boyunca ve tedavinin sonunda serum Total-Kolesterol, Trigliserit ve LDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamsız bir azalma saptanırken ($p > 0.05$), HDL ve Apo A1 serum düzeylerinde istatistiksel olarak anlamsız bir artış saptandı ($p > 0.05$). Grup-2 de tedavi boyunca ve tedavinin sonunda serum total-kolesterol, trigliserit ve LDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamsız bir azalma saptanırken ($p > 0.05$), yine serum HDL seviyelerinde de istatistiksel olarak anlamsız bir azalma saptandı. Özellikle Grup-2 de Apo A1 düzeylerinde tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p < 0.05$).

Sonuç: Tibolon tedavisi postmenopozal obez hastalardaki serum lipid profilini non-obez hastalardan farklı olarak daha olumsuz etkileyebilmektedir. Özellikle grup – 2 olgularda Apo A1 düzeyleri olumsuz etkilenmekte, bu da ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı açısından bir risk faktörü oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tibolone, Serum lipid profili, Vücut kitle indeksi

T Klin Jinekolo Obst 2002, 12:466-470

Summary

Objective: The effects of tibolone on serum lipid profile in obese and non-obese postmenopausal women.

Institution: Ege University Faculty of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology.

Materials and Methods: Twenty healthy postmenopausal women were recruited into the study. According to their body mass indexes patients were divided into 2 groups, Group-1 non-obese ($BMI < 30 \text{ kg/m}^2$) and Group-2 obese ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) which containing 10 patients in each group. Tibolone 2.5 mg was given for six months. Serum total-cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL) and Apolipoprotein A1 (Apo A1) levels were measured and compared in both of the groups, before, at the 3rd month and at the end of the therapy.

Results: Serum total-cholesterol, triglyceride, LDL levels decreased insignificantly ($p > 0.05$) in Group-1 during and at the end of the treatment, but serum HDL and Apo A1 levels increased insignificantly ($p > 0.05$) during and at the end of the treatment. In Group-2, serum total-cholesterol, triglyceride, LDL levels decreased insignificantly ($p > 0.05$) during and at the end of the treatment, but serum HDL levels decreased in contrast with Group-1. Especially, Apo A1 levels decreased significantly ($p < 0.05$) in Group-2 at the end of the therapy.

Conclusion: Tibolone treatment may have negative effects on serum lipid profile in obese postmenopausal patients in comparison with non-obese patients. Especially Apo A1 levels have been effected negative in group -2 cases, and this constitutes a risk factor for atherosclerosis and coronary heart diseases.

Key Words: Tibolone, serum lipid profile, Body mass index

T Klin J Gynecol Obst 2002, 12:466-470

Postmenopozal dönem serum glukoz intoleransının ve dislipidemi prevalansının hızla arttığı bir dönemdir. Postmenopozal dönemde östrojenin ve östrojen / androjen

oranının azalmasına bağlı olarak lipid ve lipoprotein metabolizmasında önemli değişimler meydana gelir. Menopozdan 2 –3 yıl sonra total kolesterol (Total-K) %6,

trigliserit (TG) %11, düşük dansiteli lipoprotein- kolesterol (LDL-K) %8 oranında artar iken, yüksek dansiteli lipoprotein – kolesterol (HDL-K) düzeyleri ise % 7 oranında azalır (1-4). Lipoprotein metabolizması içinde en önemli olan ve ölümcül kardiovasküler hastalıklar (KVH) için risk faktörü olarak değerlendirilen parametre HDL-K deki azalmadır (5). LDL-K, (TG) ve (Total-K) düzeylerindeki yükselmeler de bir risk faktörü olmasına rağmen, KVH açısından belirleyiciliği yüksek olan HDL-2 deki azalmadır. Apo A1 HDL' nin kandaki taşıyıcı apoproteini olmasından dolayı, Apo A1 deki azalma HDL de azalmaya neden olur.

Son yıllarda özellikle östrojen içeren HRT kombinasyonlarının kontrendike olduğu olgularda, östrojenin yararlı etkilerini gösteren, aynı zamanda da zararlı etkilerine sahip olmayan ilaçların bulunması için çalışılmıştır. Tibolon östrojenik, progestajenik ve zayıf androjenik özelliklere sahip gonadotropik bir steroiddir. Tibolon çeşitli dokulardaki etkilerini miks bir hormon profili ile gösterir (6). Çeşitli çalışmalar postmenopozal dönemde kullanılan tibolon tedavisinin lipid profili üzerine farklı etkilerinin olduğunu belirtmişlerdir (7,8). Farish ve ark'ları (7) tibolon kullanan postmenopozal kadınlarda, 18 aylık tedavi sonucunda HDL düzeylerinde azalmanın olduğunu ve bu azalmanın Total-Kolesterol, Trigiliserid ve lipoprotein (a) da görülen olumlu azalmayı maskeleydiğini belirtmişlerdir. Fakat Cagnacci ve ark'ları (8) postmenopozal 3 aylık sürede kullanılan tibolone tedavisinde HDL düzeylerinde azalma olmadığını ve lipid profilinde olumlu etkilerin görüldüğünü vurgulamışlardır. Yalnız her iki çalışma da tedavi süresi açısından oldukça farklı süreleri içermektedir.

Bunun dışında tibolonun vücut kitle indeksi, kilo alımı ve serbest yağ kitlesi üzerine çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Ginsburg ve ark' ları (9) 8 yıllık tibolon ile ilgili deneyimlerinde, en önemli yan etkinin kilo alımını olduğunu belirtmektedir. Fakat buna karşıt bir çalışmada ise 1 yıl tibolon kullanımı sonucunda, kilo ve yağ kütlelerinde değişiklik olmadığını belirtmişlerdir (10). Fakat yine her iki çalışmada süre açısından farklılık göstermektedir.

Tibolonun lipid profili üzerine olan etkilerini kapsayan literatürdeki çalışmalar incelediğimizde, çalışmaların bu etkileri hastaların vücut kitle indeksi değerlerinden bağımsız olarak değerlendirdiklerini saptadık. Tibolonun vücut kitle indeksi ve lipid profili üzerindeki farklı etkilerinin, olguların vücut kitle indeksi değerlerindeki farklılıktan da kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Özellikle obez olgularda tibolonun lipid profili üzerine olan yararlı etkilerine karşı bir direnç gelişebileceğini ve olumsuz etkilerinin daha erken ve belirgin şekilde ortaya çıkabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın amacı tibolon kullanımının obez ve obez olmayan postmenopozal kadınlarda serum lipid profili üzerine farklı etkilerinin olup, olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Şubat 2001 ve Temmuz 2001 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Menopoz Polikliniği'ne başvuran ve doğal menopozda olduğu saptanan 20 kadın hasta ile çalışma grubu oluşturuldu. Tüm hastalar postmenopozal dönemde (2 yıl - 10 yıl arasında) ve 40 yaşın üzerinde idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü 60 yaşın altında idi. Postmenopozal durum hormon profili ile (FSH, LH, E2) konfirme edildi. FSH'nin 40 m / ml'nin üzerinde ve E2 nin 20 pg / ml nin altında olması postmenopoz olarak kabul edildi. Koroner arter hastalığı için risk faktörü olarak, özgeçmişinde diabetes mellitus, hipertansiyon ve sigara öyküsü olmayan hastalar seçildi. Hastaların hiç birisi lipid metabolizmasına etki eden ilaç almıyordu ve son 6 aydır herhangi bir gonadal steroid (implant veya oral) kullanmıyorlardı ve HRT için bir risk faktörü içermiyorlardı.

Her hasta için vücut kitle indeksi (VKİ = ağırlık / boy²) değerleri hesaplandı. İki grup olmak üzere VKİ < 30 olan 10 hasta (Grup-1) ve VKİ > 30 olan 10 hasta (Grup-2) olacak şekilde toplam 20 hasta çalışmaya dahil edildi. Her iki gruba oral olarak kesintisiz 6 ay süresince 2.5 mg /gün dozunda Tibolon (Livial® tablet, tek tablet 2.5 mg, Organon) verildi. Tedaviye başlamadan önce olguların sabah açlık kanında (gece 12 den sonra aç kalmak koşulu ile), Total-K, TG, HDL-K, LDL-K ve Apo AI düzeyleri ölçüldü. Tedavinin 3. ayında ve tedaviye başladıktan 6 ay sonra (tedavi sonunda) yukarıdaki parametreler tekrar ölçüldü. Serum total-K, TG, HDL-K, LDL-K, Apo A1 düzeyleri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Biyokimya laboratuvarında, mg / dl birimi cinsinden ölçüldü. Serum total-K düzeyleri, kolesterol oksidaz-trinder yöntemi ile ve serum TG düzeyleri, gliserol fosfat oksidaz – trinder yöntemi ile Technicon DAX48 otoanalizöründe çalışıldı. HDL-K düzeyi, fosfotungistik asit MgCL çöktürüsü ile HDL dışındaki lipoprotein fraksiyonları çöktürülerek süpernatanttan kolesterol oksidaz – trinder yöntemi ile Hitachi 704 otoanalizöründe ölçüldü. LDL-K düzeyi ise Friedewald formülü ile hesaplandı. Apo AI düzeyi immünötürbidimetrik yöntem ile Hitachi 704 otoanalizöründe çalışıldı. Total- K için CV (coefficient of variation) %2-4-3, TG için %1.7 –2.4 idi. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi, Ege Üniversitesi Bilgisayar Araştırma ve Uygulama Merkezinde, VM/XA Conversational Monitor System (9301), SPSS for Windows Release 10.0 ile, Mann – Whitney U testi kullanılarak elde edildi. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Değerlendirmeye alınan toplam 20 olgunun demografik özellikleri (Tablo 1) de sunulmaktadır. Her iki grupta, olguların ortalama yaşları, menopoz süreleri, menopoz yaşları ve lipid profili arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildi ($p>0.05$). Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında ki (tedavi sonunda) serum lipid profili değerlerinin ortalamaları Tablo 2'de gösterilmektedir.

Grup-1'de tedavi süresince ve sonrasında total-K düzeylerinde yaklaşık %5'lik bir azalma saptanmasına rağmen bu azalma İO anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Grup-2'de ise tedavi sırasında ve sonrasında total-K düzeylerinde yaklaşık olarak %10 değerinde bir azalma saptadık, fakat bu azalma yine İO anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Grup-1'de TG düzeylerinde tedavinin 3. ayında çok hafif düzeyde bir azalma saptandı, bu düzey tedavinin sonunda aynı seviyede kaldı ($p>0.05$). Grup-2 de ise TG düzeyleri tedavinin 3. ayında ve tedavinin sonunda, tedavi öncesi değerlerle benzer sonuçlar elde edildi ($p>0.05$).

HDL-K seviyelerinde Grup-1'de tedavinin 3. ayında hafif bir azalma saptadık, fakat tedavinin sonunda, tedavi öncesi değerlere nazaran İO anlamsız bir yükselme elde edildi ($p>0.05$). Grup-2'de, Grup-1'deki hastalardan farklı olarak HDL-K seviyelerinde özellikle tedavinin 3. ayında İO anlamsız bir azalma saptadık ve tedavinin sonunda aynı düzeyler devam etti ($p>0.05$).

LDL-K düzeylerinde her iki grupta tedavinin 3. ayında ve tedavi sonrası çok hafif bir azalma saptandı ve İO anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Grup-1 de Apo A1 düzeylerinde tedavi süresince ve tedavinin sonunda İO anlamlı bir değişim saptamadık ($p>0.05$). En önemli değişim Grup-2 olgularda Apo A1 düzeylerinde tedavinin 3. ayında yaklaşık olarak %20 oranında saptadığımız azalma ve bu düzeylerin tedavinin sonunda da devam etmesiydi. Grup-2 hastalarda Apo A1 düzeylerindeki azalma İO anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Şekil 1).

Tartışma

Reproduktif dönemdeki kadınlarda, kardiovasküler hastalıklarda morbidite ve mortalite riski, aynı yaş grubundaki erkeklerden daha az iken, postmenopozal dönemdeki kadınlarda bu risk premenopozal kadınlara göre belirgin olarak artmaktadır (11,12). Menopoz ile birlikte östrojen eksikliğine bağlı olarak lipid profilindeki olumlu kardiyoprotektif etki kaybolmakta ve LDL-K / HDL-K oranı artmaktadır (13). Yüksek LDL-K düzeyi ise KVH için ciddi bir risk faktörüdür ve bu lipoproteinin aterosjenik etkisi için bir çok mekanizma ileri sürülmüştür (14). Yüksek HDL-K düzeyi ise KVH için koruyucu bir faktördür (5).

Tablo 1. Her iki tedavi grubunun demografik verilerinin karşılaştırılması

	Grup- 1	Grup- 2	P
Hasta sayısı	10	10	
Yaş (yıl)	51.70 ± 1.18	51.40 ± 1.08	0.84
Menopoz süresi (yıl)	4.60 ± 0.80	3.10 ± 0.50	0.132
Kilo (kg)	65.40 ± 2.38	75.40 ± 1.58	0.003*
Boy (cm)	156.90 ± 1.31	151.30 ± 1.21	0.006 *
VKİ (kg / m ²)	26.58 ± 0.97	32.93 ± 0.61	0.005*

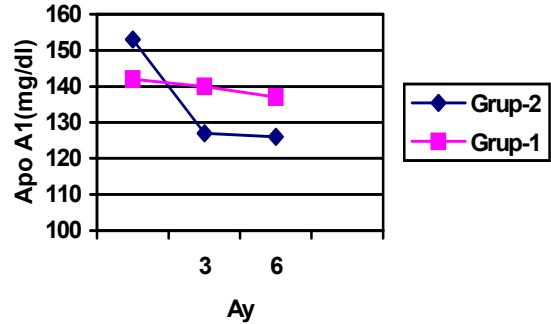
* İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$), VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Tablo 2. Her iki grupta, tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum lipoprotein düzeylerinin ortalamaları

		Grup 1 (n=10)	Grup 2 (n=10)
Total-K (mg/dl)	TÖ	208.60 ± 10.12	237 ± 12.07
(ortalama± standart sapma)	TS	198.60 ± 22.04	214 ± 9.48
TG (mg/dl)	TÖ	119 ± 39.81	130 ± 13.47
(ortalama± standart sapma)	TS	116 ± 27.92	129 ± 22.15
HDL-K (mg/dl)	TÖ	51.90 ± 4.36	52.70 ± 3.63
(ortalama± standart sapma)	TS	53.00 ± 2.92	50.60 ± 3.87
LDL-K (mg/dl)	TÖ	136 ± 8.12	155 ± 9.93
(ortalama± standart sapma)	TS	133 ± 10.04	148 ± 8.68
Apo A1 (mg/dl)	TÖ	141.60 ± 6.46	153 ± 3.74
(ortalama± standart sapma)	TS	137.60 ± 6.93	126.70 ± 6.96 *

TÖ: tedavi öncesi, TS: tedavi sonrası

* $p<0.05$ (TS değerini, TÖ değerinden anlamlı farklılığını göstermektedir).



Şekil 1. Her iki grupta Apo A1 düzeylerinin değişimi.

Tibolonun LDL-K ve total kolesterol seviyelerinde uzun dönemde yaptığı azalmalar, daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (7,15). Fakat bazı çalışmalarda total - K ve LDL-K düzeylerinde düşüş saptanmamış ve herhangi bir değişikliğin olmadığı belirtilmiştir (8,16). Biz her iki grupta LDL-K ve total kolesterol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan azalmalar saptadık. Fakat total- K de %1'lik artışın MI riskinde %2'lik artışa yol açtığı göz

önüne alınır, hafif düzeyde de olsa bu azalmaların, KVH riskini azaltmada nedenli önemli olduğu ortaya çıkar (17).

Trigliserit düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda, 2 yıl süreli tibolon kullanımının TG düzeylerini anlamlı düzeyde azalttığı belirtilmektedir (7,8). Bu görüşün tersine Hanggi ve ark.'ları (18) postmenopozal dönemde 2 yıl boyunca tibolon kullanımının, TG düzeylerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda benzer olarak her iki grupta İstatiksel olarak anlamlı bir değişme gözlemedik, fakat enteresan olarak Grup-2 olgularda, Grup-1 den daha iyi sonuçlar elde ettik.

Tibolon lipid profilinde en olumsuz etkiyi HDL-K ve buna bağlı olarak da Apo A1 düzeylerinde göstermektedir (7,15,18). Apo A1, HDL-K'un major protein yapısını oluşturur. Epidemiyolojik çalışmalarda düşük seviyelerde ki Apo A1' in ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (19,20). Özellikle Farish ve ark.'ları (7) tibolon kullanan kadınlarda HDL-K de azalma saptanmasının, trigliserit, kolesterol ve lipoprotein (a) daki azalmanın yararlı etkilerini maskeleyeceğini belirtmektedirler. Biz de özellikle obez hastalarda tibolonun Apo-A1 üzerinde olumsuz etkisinin daha belirgin olduğunu ve HDL-K düzeylerinde de uzun dönem kullanımda belirgin azalmanın olacağını düşünmekteyiz. Çünkü HDL-K den önce, Apo A1 düzeylerinde azalma olmakta ve bunun sonucunda serum HDL-K düzeyleri de düşmektedir. HDL-K serum düzeylerinin geç olarak azalmasının muhtemel nedeni ise, HDL-K un biyokimyasal yapısından ve diğer bir fraksiyonu olan Apo A2 nin değişiminden kaynaklanabilir (21). Ayrıca Apo A 2 nin olumlu veya olumsuz etkileri net olarak belli değildir (20).

Sonuç olarak postmenopozal dönemde kısa süreli tibolon kullanımının non-obez hastalarda lipid profili üzerine, özellikle kolesterol düzeylerinde azaltıcı etkisine bağlı olarak yararlı olduğu kanısındayız. Fakat bu grup olgularda uzun dönemde, obez olgularda olduğu gibi Apo A1 üzerinde olumsuz etkilerinin ortaya çıkabileceği, ve yararlı etkilerinin uzun dönemde maskeleyeceğini de akılda tutmanın, diğer literatürler ışığı altında, yararlı olacağı kanısındayız.

Özellikle obez hastalarda tibolonun Apo A1 ve HDL-K düzeylerindeki olumsuz etkilerinin, serum kolesterol seviyelerinde görülen olumlu etkileri maskeleyeceğini düşünmekteyiz. Obez olgularda tibolonun lipid profili üzerine olan olumsuz etkisinin daha erken çıktığını düşünüyoruz. Tibolonun Apo A1 üzerindeki bu olumsuz etkisi muhtemelen androjenik kompartmanından kaynaklanmaktadır. Ayrıca obez hastalarda seks hormon bağlayıcı globulin düzeylerinde ki azalmanın, serum androjenlerinde arttırmaya neden olduğu bilinmekte ve her iki etkinin sinerjist olarak ApoA1 düzeylerini daha hızlı düşürdüğünü sanmaktayız. Kilo vermenin bu grup olgularda, tibolonun lipid

profilini üzerine olan olumsuz etkilerini azaltabileceği kanısındayız. Obez olgularda daha geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışmaların, tibolonun lipid profili üzerine olan etkilerini daha açık bir şekilde ortaya çıkaracağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Keisley SF, Cauggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *New Eng J Med* 1989; 321: 641-6.
2. Fahraeus L. Effects of estradiol on blood lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 18-22.
3. Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 1990; 12: 321-31.
4. Tikkanen JM. The menopause and hormone replacement therapy, lipids, lipoproteins, coagulation and fibrinolytic factors. *Maturitas* 1996; 23: 209-16.
5. Gordon T, Castelli WP, Hjortland ML, Kannel WB, Dawkar TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Med* 1977; 62: 707-14.
6. Kicovic PM, Cortes PJ et al. Effects of Tibolon in menopausal woman. *Reproduction* 1982; 6: 81-91.
7. Farish E, Barnes JF, Fletcher CD, Ekevall K, Calder A, Hart DM. Effects of tibolone on serum lipoprotein levels compared with a cyclical estrogen/progestogen regimen. *Menopause* 1999; 6(2): 98-104.
8. Cagnacci A, Mallus E, Tuveri F, Cirillo R, Setteneri AM, Melis GB. Effect of tibolone on glucose and lipid metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Jan; 82 (1): 251-3.
9. Ginsburg J, Prelevic G, Butler D, Okolo S. Clinical experience with tibolone (Livial) over 8 years. *Maturitas* 1995 Jan; 21(1):71-6.
10. Meeuwse IB, Samson MM, Duursma SA, Verhaar HJ. The effect of tibolone on fat mass, fat-free mass, and total body water in postmenopausal women. *Endocrinology* 2001 Nov; 142(11):4813-7.
11. William B, Kannel M.D, Marthara C. Et al, Framingham, Massachusetts and Bethesda, Maryland, *Annals of Internal Medicine* 1976; 85: 447-452.
12. Kannel W, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: The Framingham study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447-52.
13. Goldstein JL et al. Familial Hyperlipoproteinemia, In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. McGraw – Hill Book Co., Newyork., 1977. McGill H.Jr, Persistent problems in pathogenesis of atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1984; 4: 443-51.
14. McGill H.Jr. Persistent problems in pathogenesis of atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1984; 4: 443-51.
15. Castelo – Branco C, Casals E, Figueras F, Sanjuan A, Vicente JJ, Balasch J, Vanrell JA. Two – year prospective and comparative study on the effects of tibolone on lipid pattern, behavior of apolipoproteins A1 And B. *Menopause* 1999; 6(2): 92-7.
16. Kloosterboer HJ, Benedek – Jaszmann LJ, Kicovic PM. Long - term effects of tibolone on lipid metabolism in post – menopausal women. *Maturitas* 1990 Apr; 12(1): 37-42.
17. The Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention of trial results 1. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-64.
18. Hanggi W, Lippuner K, Riesen W, Jaeger P, birkhauser MH. Long-term influence of different postmenopausal women hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein (a).

- A randomised study. Br J Obstet Gynaecol 1997 Jun; 104 (6): 708-17.
19. Wallidius G, Jungner I, Aastveit A, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. Lancet 2001 Dec 15; 358(9298):2026-33.
20. Sharrett AR, Ballontyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, Patsch W. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation 2001 Sep 4; 104(10):1108-13.
21. Frost PH, Bersot TP. Lipid metabolism, handbook of clinical endocrinology. Prentice-Hall. Inc.Ed. Fitzgerald P.A. 2nd ed. 1992: 582- 487.

Geliş Tarihi: 25.01.2002

Yazışma Adresi: Dr.Mert GÖL
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
35100, Bornova, İZMİR