

Cerrahi Menopozda Kullanılan Konjuge Estrojen Transdermal Estradiol ve Tibolonun Lipid Profili ve Kardiyovasküler Risk Üzerine Etkileri

THE EFFECTS OF CONJUGATED ESTROGEN, TRANSDERMAL ESTRADIOL AND TIBOLON ON LIPID PROFILE AND CARDIOVASCULAR RISK WHICH WAS USED IN SURGICAL MENOPAUSE

Kader ŞAN*, Mehmet A. OSMANAĞAOĞLU*, Mesut UNSAL**, Birol CENGİZOĞLU**, Murat APİ*, Orhan ÜNAL***

Uz.Dr.Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

** Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Başasistan,

***Doe.Dr.Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Klinik Şefi, İSTANBUL

Özet

Amaç: Bu retrospektif randomize çalışmada değişik hormon replasman tedavilerinin lipid metabolizması ve kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Haziran 1995-Haziran 1996 tarihleri arasında çeşitli endikasyonlarla histerektomi ve bilateral salpingo-oopherectomi uygulanmış 91) olguda üç ayda bir kan lipid düzeyleri değerlendirilmiştir. Olgular üç gruba ayrılmış, birinci gruba 0.625mg. konjuge estrojen, ikinci gruba 5(mcg 17)- Estradiol, üçüncü grubu ise 2.5 ug. Tibolon verilmiştir. İler üç gruptaki hastaların lipid profili başlangıçta ve üç aylık aralıklarla incelenmiştir.

Bulgular: Uyguladığımız her üç tedavi rejimi sarnıcında olguların subjektif yılanmalarında azalma sa/ > tuuuuştir.

Sonuç: Hormon replasman amacıyla uygulanan bu tedavilerin tümünün de. bazal lipid profili değerlendirilerek uygulandığında, postmenopozal kadınlarda önde gelen ölüm nedeni olan kardiyovasküler hastalıkları önleme fırsat un sağlatığı görüşüdeyiz

Anahtar Kelimeler: Menopoz, Replasman tedavisi, Konjuge estrojen, Transdermal estradiol, Tibolon

T Klin Jineköl Obst 1909, 9:46-51

Postmenopozal dönemde en sık ölüm sebebi olarak kardiyovasküler hastalıklar gösterilmektedir.

Geliş Tarihi: 12,1 1.1997

Yazışına Adresi: Dr.Mehmet A. OSMANAĞAOĞLU
Uzuneayır Sok. No: 19/18
.81080 Göztepe, İSTANBUL

Summary

Objective: In this prospective randomised study It was designed that to compare the effects of different hortiou replacement therapies on lipoprotein meihaholism and car-dia vascular system.

Study Design: Between 1995-1996, in 90 cases who were undergone hysterectomy and bilateral salphingo-oopherectomy by variable indications, were evaluated the serum lipid levels with three months intervals. The cases were divided into three groups. It was given to Group I (n=30) 0.625 mg / day conjugated Preinarin. to Group II In--30) 50 ug /7(i-Estradiol. to Group III (n=30) 2,5 mg Tibolon. It was examined at initial visit and three months intervals.

Results: It was determined a diminution of subjective compli-ances of cases after these three medicaments.

Conclusion: We think that, when the basal lipid profile is eval-uated, all of these therapies applying for hormoiı replas-ment, can prevent the cardiovascular risk which are the most common reason of the death in postmenopausal women.

Key Words: Menopause, Replacement therapy, Conjugated estrogen, Transdermal estradiol, Tibolon

T Klin J Gynecol Obst 1999, 9:46-51

Özellikle genç yaşta cerrahi menopoza giren kadınlarda koroner kalp hastalık riskinin yedi kat arttığı tesbit edilmiştir (1). Postmenopozal hormon replasman tedavisinin (HRT) temel amaçlarından birisi, şüphesiz kardiyovasküler sisteme ait risklerin ortadan kaldırılmasıdır. Yapılan çalışmalarda HRT'nin kardiyovasküler hastalık riskini ve buna

bağlı ölümleri yaklaşık %50-55 oranında azalttığı tesbit edilmiştir.

Bilindiği gibi menopozla birlikte ateroskleroz lipit profiline doğru kayma mevcuttur. Menopoz yaşma doğru kadınlarda kolesterol düzeyi, erkeklerdeki ortalama değerden daha da yüksektir. Yüksek dansiteli lipoprotein düzeyi düşerken, düşük dansiteli lipoprotein düzeyi artar.

Estrojenin kardiyoprotektif mekanizması tam olarak açıklanmamıştır fakat en iyi incelenen ve kabul edilen mekanizma lipit profil üzerine olumlu etkisidir. Bazı çalışmalar bu olumlu etkileriyle %25-50 oranında kardiyovasküler hastalık riskinin azalmasını sağladığını göstermektedir (2).

Estrojen tipine, verilmiş yoluna ve dozuna göre lipit profil üzerine çeşitli olumlu etkiler yapmaktadır.

Bu çalışmada farklı hormonal replasman tedavilerinin (konjuge estrojen, transdermal estradiol, Tibolon) lipit metabolizması ve kardiyovasküler risk üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. Amaçlarımızın arasında hormonal replasmanın verilmiş yolunun tespitinde bazal lipit profili ve kardiyovasküler riski değerlendirerek en uygun bireysel yaklaşımı bulmak idi.

Materyel ve Metod

Çalışma Haziran 1995 ve Haziran 1996 tarihleri arasında Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın-Doğum Kliniği Menopoz Polikliniğinde yapılmıştır. Postoperatif 12 ay boyunca konjuge estrojen, transdermal estradiol ve Tibolon ile hormonal replasman tedavisi uygulanan, histerektomi ve bilateral salpingooforektomi geçirmiş olan 90 asemptomatik kadında, prospektif olarak kan lipit düzeyleri değerlendirilmiştir.

76 (%84.4) hastaya myonüteri, 8 (%8.88) hastaya tedaviye dirençli anormal uterus kanama ve 6 (%6.66) hastaya aipik adenomatöz hiperplazi endikasyonları ile total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooforektomi uygulanmıştır. Hastaların operasyon piyeslerinin patolojik tetkiklerinde maligniteye rastlanmamıştır.

Hastalar 30 kişilik üç gruba ayrılmıştır. Çift kör yöntemi ile randomize olarak birinci gruptaki 30 kişiye kesintisiz 0.625 mg konjuge eşitine estrojen (Premarin), ikinci gruptakilere (n=30) kesintisiz

50 ug 17B estradiol (Estraderm TTS 50). üçüncü gruptaki 30 kadına ise kesintisiz 2.5 mg Tibolon (Livial) verilmiştir. Tedaviler 12 ay boyunca uygulanmıştır. Olguların tedavi öncesi kan basınçları, vücut ağırlıkları, hemogramları, tam idrar tetkikleri, karaciğer fonksiyon testleri, üre, kreatinin değerlerine bakılmıştır. Mamografi, smear yapılmıştır. Hormonal replasman tedavisi için kontrendikasyonları olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Her üç gruptaki hastaların lipit profili (Total Kolesterol-TK, HDL-K, LDL-K, Trigliserid-TG) başlangıçta ve üç aylık aralıklarla incelenmiştir. Total kolesterol ve trigliseritler en az 8 saatlik açlık süresinden sonra enzimatik yolla ölçülmüştür.

LDL kolesterol Friedewald formülü [$LDL = Total\ kolesterol - (HDL-K + 1/5\ Trigliserid)$] ile hesaplanmıştır.

Elde edilen veriler student's t testi, one way anova testleri kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi.

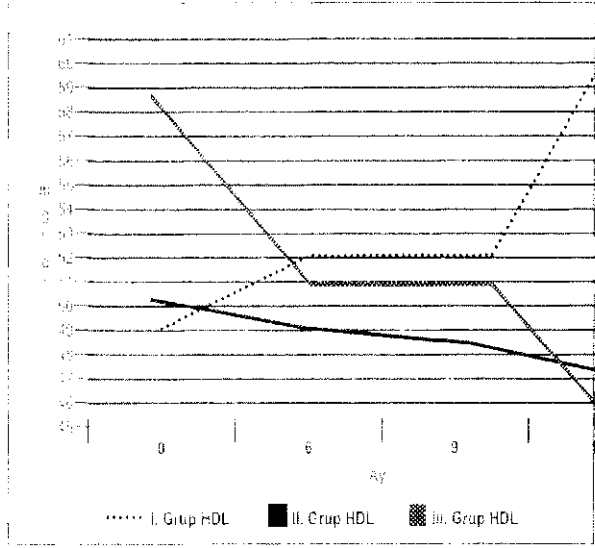
Bulgular

Çalışma 76 kişi ile tamamlandı. Çalıştığımızı tamamlamayanların başlıca nedenleri; cilt iritasyonu, göğüslerde ağrı, adres değişikliği ve takibe gelememeleridir. Başlangıçta her üç grubun bazal lipit profilleri incelendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

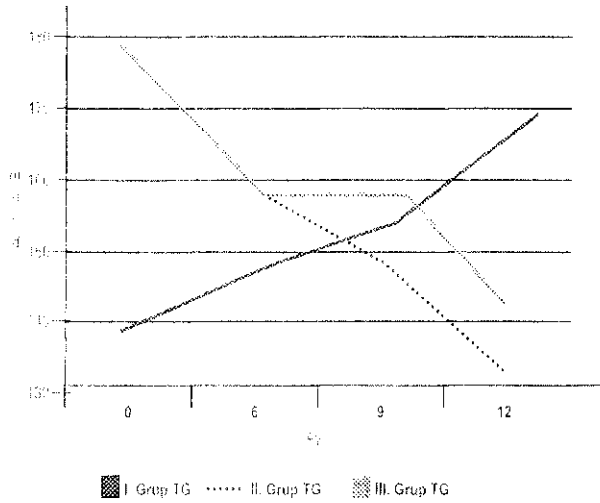
Premarin kullanan grupta yapılan sen Total kolesterol ölçümlerinde 12. ayın sonunda anlamlı düşüş bulunmuştur ($p < 0.0001$). Aynı grupta Trigliserid ölçümlerinde anlamlı artış saptanmıştır ($p < 0.0001$). HDL Ölçümlerinde Premarin kullanan grupta anlamlı artış bulunmuştur (Friedman, $p = 0.0000$) (Şekil 1). LDL ölçümlerinde anlamlı düşüş saptanmıştır ($p < 0.0001$).

Estraderm TTS kullanan ikinci gruptaki hastaların Total kolesterol ölçümlerinde anlamlı düşüş bulunmuştur (Friedman, $p = 0.0000$). Trigliseridlerde 12. ayın sonunda anlamlı düşüş kaydedilmiştir (Friedman, $p = 0.0000$). HDL ölçümlerinde bazal seviyelere göre minimal artış gözlenmiştir (Friedman, $p = 0.0078$). LDL ölçümlerinde grup içinde anlamlı düşüş bulunmuştur (Friedman, $p = 0.0124$).

Livial kullanan gruptaki hastaların 12. ayın sonunda Total kolesterol ölçümlerinde minimal düşüş



Şekil 1. Üç tip hormon replasman tedavisinin HDL üzerine etkisi.



Şekil 2. Üç tip hormon replasman tedavisinin Triglisridler üzerine etkisi.

kaydedilmiştir (p=0.0012). Triglisrid ölçümlerinde bazal seviyelere göre anlamlı düşüş saptanmıştır (Friedman, p=0.0000) (Şekil 2). HDL ölçümlerinde 12. ayın sonunda belirgin azalma tespit edilmiştir (p=0.0061). LDI. ölçümlerinde hafif artış gözlenmiştir (Friedman, $\chi^2=0.2369$).

Çalışma süresi boyunca menopozal şikayetlerin tedavisinde her üç tedavi rejimi de etkili idi. İler üç grupta da karaciğer fonksiyon testleri nor-

mal düzeyde kaldı. Tedavi öncesi değerleriyle karşılaştırıldığında, vücut ağırlıkları ve kan basınçları tedavi sırasında stabil kaldı ve tedavi sırasında diyet alışkanlıklarında hiçbir değişiklik olmadığı saptandı. Lipid profilleri altıncı dokuzuncu ve onikinci aylarda incelendi. Gruplar içinde ortalama değerler Tablo 1 'de gösterilmiştir.

Tartışma

Yüksek triglisrid değerlerin kardiyovasküler hastalık için risk faktörü taşıması açısından çok tartışma ortaya atılmış olmakla birlikte (3), son zamanlarda birçok araştırmacı, özellikle 50 yaşın üzerindeki kadınlarda, KVH için bağımsız bir risk faktörü olarak yüksek serum triglisrid düzeyleri üzerinde durmuşlardır (4, 5). Bizim çalışmamızda oniki aylık 0.625 mg konjuge estrojen kullanımdan sonra HDL kolesterolde %24.5 artış, LDL kolesterolde %32.2 düşüş. Total kolesterolde % 13.1 düşüş ve TG'lerde %21.2 artış bulduk.

Toplumsal çalışmalar estrojen ile tedavi gören postmenopozal kadınlarda estrojen almayan kadınlara kıyasla daha yüksek HDL kolesterol seviyelerinin olduğunu göstermişlerdir (6,7).

Estrojenle tedavi sırasında artmış HDL düzeylerinin hepatic lipazın inhibisyonu ile meydana geldiği ya da apoprotein A1 sentezinin artışı ile olduğu öne sürülmüştür (8,9).

Bolton ve ark. 1975'te ooforektomize kadınlarda konjuge equine estrojen ya da aynı estrojenik güçteki oral dozlarda etinil estradiol vermişler. Konjuge equine estrojenin plazma triglisrid üzerine hiçbir etkisi olmamıştır halbuiki etinil estradiol hipertriglisridemik bulunmuştur (10). Wahl ve ark. 1983'te yaptığı karşılaştırmalı bir çalışmada oral etinil estradiol almakta olan postmenopozal bir hasta sınıb grubun, 370 kontrol vakasından daha yüksek plazma triglisrid seviyelerine sahip olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte konjuge equine estrojen almakta olan 239 kadının triglisrid seviyeleri kontrol grubun ve etinil estradiol alan grubun seviyeleri arasında bulunmuştur (11).

Özetle, bizim çalışmamızda da olduğu gibi oral estrojenleric Total ve LDL-K seviyelerinde azalma, HDL-K. ve serum Triglisrid seviyelerinde artma ile belirlenen tipik bir estrojenik profil elde edilir (12).

Tablo 1. Lipid profil ölçüm sonuçları

	0 ay				6 ay			
	TK	TC	HDL	LDL	TK	TG	HDL	LDL
PRHMARİN*		137	49	152	215	146	52	133
Hstraderm 'ITS'**	230	177	50	144	219	158	49	138
Tibolon***	219	177	51	186	215	158	51	188
	9 ay				12 ay			
	TK	TG	HDL	LDL	TK	TG	HDL	LDL
PRI'M ARİN*	205	153	55	118	199	166	61	103
I'stradenn TPS**	210	150	48	186	200	136	48	171
Tibolon***	214	151	48	189	212	144	45	190

* L'remarin: TK 'de düşme ($t > \alpha, 0.0001$), TG 'de artma ($t > \alpha, 0.0001$), HDL 'de artma ($p = 0.0000$), LDL 'de düşme ($t > d, 0.0001$)

** Estroikrm ITS. TK 'de düşme ($t > \alpha, 0.0000$), TG 'de düşme ($p = 0.0000$), HDL 'de minimal artma ($p = 0.0075$), LDL 'de düşme ($t > \alpha, 0.0001$)

*** Lival: TK'de düşme ($p = 0.0012$), TG'de düşme ($p = 0.0000$), HDL 'de azalma ($p < -0.0001$), LDL 'de hafif artış ($p = 0.2369$)

Fahrcıus ve Wallentin 1983'te postmenopozal kadınlarda HDL sınıfraksıyonları üzerinde oral ve transdermal estradiol verilişinin etkilerini kıyaslamışlar. Bu her iki tedavinin benzer klinik etkileri olduğu ve plazma estradiol seviyelerinde artışlar aynı olmasına rağmen transdermal verilimin, plazma HDL düzeyleri üzerine etkisinin olmadığını, oysa ki oral verilimin özellikle HDL2 subgrupta artışa neden olduğunu tespit etmişlerdir (13).

Bizim çalışmamızda 50 ug transdermal estradiol veriliminden sonra HDL kolesterolde belirgin bir değişiklik gözlenmedi. Total kolesterolde %13.0 düşüş, LDL kolesterolde 6. ayda %4.2 azalma, 12. ayda ise %18.8 artış bulunmuştur. Trigliserid seviyelerinde ise %23.2 gibi belirgin bir azalma tesbit edildi.

Cerrahi menopoza eşlik eden endojen estrogen düzeylerindeki azalmayla birlikte olan plazma lipoproteinlerdeki değişiklikler henüz tam anlaşılmamıştır. Bilateral ooforektomize kadınların lipid profilleri daha yaşlı olan fakat doğal menopoza giren kadınlarla bir çalışmada karşılaştırılmış ve plazma total kolesterol ile LDL kolesterol seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (14).

Punnonen ve Rauramo 1976'da kısa süreli prospektif bir çalışmada bilateral ooforektomi geçirmiş kadınlarda postoperatif birinci ayda plazma trigliseridlerde geçici bir pik oluştuğunu saptamışlar (15).

Matthews ve ark. 1989'da menopoz döneminde over fonksiyonunun yavaş, yavaş kaybolmasının serum trigliserid konsantrasyonlarında artışa yol açtığı kaydetmişlerdir (16). Özellikle 50 yaşından büyük kadınlarda yükselmiş trigliserid düzeylerinin kardiyovasküler hastalığın bir habercisi olduğu bildirilmiştir ve özellikle düşük HDL kolesterol düzeyleri ile birlikte artmış bir risk taşıdığı Castelli tarafından 1986 yılında vurgulanmıştır.

Transdermal estradiolün total, LDL kolesterolün ve özellikle trigliseridleri düşürücü etkiye sahip olması kardiyovasküler hastalık açısından olumlu etkiler olarak değerlendirilmektedir. Transdermal estradiolün trigliseridleri azaltıcı mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır.

Oral ve transdermal estrogenin trigliseridler üzerindeki farklı etkilerinin kardiyovasküler hastalığın önlenmesi için herhangi bir (ineni taşıdığı konusunda hiçbir delil bulunmamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda transdermal estradiol kullanımından sonra HDL kolesterol seviyelerinde artış olduğu tesbit edilmiştir (13).

Yapılan başka bir çalışmada 6 aylık sürele. 50 mg subdermal pellet ile 0,1 mg'lık transdermal paten kullanımı kıyasladıktan sonra, her iki tedavi rejiminde de HDL kolesterolde önemli artış tesbit edilmiştir. Pellet ile artış 3. ve 6. ayda çok belirgin olup, patch ile artış 6. ayda daha anlamlı bulunmuştur. Total kolesterol düzeyi her iki tedavide düşük bulunmuş ve TK.HDL oranının anlamlı bir

biçimde düştüğü tespit edilmiştir (17).

Bu çalışmalarla HDL kolesterol artışının, günümüzdeki inanın tersine, sadece oral verilime özgü olmadığı ve yeterli dozlar ile yeterli zaman aralıklarla non-oral olarak verilen estrojenin de lipoprotein profilleri üzerine faydalı etkileri olduğu saptanmıştır (17).

1980 yılında sentezlenen ve sentetik bir steroid olan Tibolon, postmenopozal kadınların replasman tedavisi için kullanıldığından beri birçok araştırmacının ilgisini çekmiştir.

(İlasgovv'da yapılan kısa süreli çalışmada 6 ve 12 haftalık tedaviden sonra total kolesterol ve VLDL seviyelerinde belirgin değişiklik olmamış, LDL kolesterolde hafif artış ve HDL kolesterolde belirgin azalma tespit edilmiştir (18).

HDL kolesterolün azalmasının sebebi tam açıklanmamıştır, fakat androjenik komponentin hepatic lipaz seviyelerini artırarak HDL kolesterolü azalttığı düşünülmektedir (8).

Crona ve ark. 1986 yılında kısa süreli Tibolon uygulanmasından sonra HDL seviyelerinde düşüş rapor etmişlerdir (12).

1989'da yapılan uzun süreli (5 yıl) bir çalışmada Tibolon'un, LDL kolesterol ve trigliseridler gibi aterosklerik değişkenler üzerinde advers etkilerinin olmadığı, ayrıca trigliseridleri azalttığı için gerçekle yararlı bir etkiye sahip olduğu ve HDL kolesterol üzerine etkisinin geçici olduğu tespit edilmiştir. Genç ooforektomize kadınlarda, kısa zaman Tibolon kullananlarda HDL kolesterolde açık düşme kaydedilmiştir. Bununla birlikte uzun zaman kullanılırsa (5 yıl) kontrol grupla karşılaştırıldığında HDL kolesterolde belirgin değişiklik gözlenmemiş. Aynı zamanda trigliseridlerde belirgin azalma bulunmuştur. Çalışmaya göre 12. ayda HDL kolesterol seviyelerinde belirgin azalma kaydedilmiş, fakat bu seviye 36. ayda tekrar tedavi öncesi seviyesine ulaşmıştır (19).

1993'de yapılan başka bir çalışmada 6 aylık Tibolon uygulanımından sonra LDL kolesterolde belirgin değişiklik gözlenmemiş, trigliseridlerde belirgin bir azalma ve HDL kolesterolde %18 azalma bulunmuştur (20).

Bizim çalışmamızda total kolesterol seviyesinde 12. ayın sonunda % 3.2 azalma, LDL ko-

lesterolde %2.2 artış, HDL kolesterolde %23.7 gibi belirgin bir azalma, ve trigliserid seviyelerinde % 18.6 oranında yine belirgin bir azalma bulundu.

Tibolonun kardiyovasküler risk üzerinde etkilerini araştırdığımızda diğer parametreleri de gözönünde bulundurmalıyız. Yapılan çalışmalarda Tibolon'un lipoprotein A (LpA) seviyesini düşürdüğünü, antitrombin III ve plazminogen artışı ile fibrinogen azalması gibi, fibrinoliz ve koagülasyon üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu bulunmuştur. Trigliserid seviyelerini de azalttığını düşünürsek, HDL seviyesini düşürdüğünden dolayı kardiyovasküler sistem üzerine zararlı etkileri kısmen kompanse olduğunu kabul edebiliriz (20).

Sonuç

Postmenopozal estrojen kullanımının kardiyovasküler hastalık ve riski üzerinde belirgin etkiler gösterdiği ve bu etkilere çok sayıda mekanizmanın aracılık ettiği açıktır.

Tedavinin dozaj ve süresi, hangi tip steroidin seçileceği, verilme şekli ve gereken izleme yöntemleri gibi birçok soru halen gündemdedir.

Hormon replasman tedavisinin olguya göre bireyselleştirilerek verilirken, olgunun lipoprotein düzeylerinin gözönünde bulundurulması, seçilecek tedavinin bunlara göre başlatılması ve estrojenin verilme yolunun olguya göre saptanılması çalışmamızdan da görüldüğü gibi en uygun yaklaşım olabileceği düşüncesindeyiz.

Oral estrojenler özellikle LDL kolesterolü yüksek, HDL kolesterolü düşük lipid profiline sahip olan olgularda tercih edilebilir.

Yüksek trigliserid düzeyleri olan hastalarda, özellikle hiperkolesterolemi ile birlikte ise transdermal estradiolün trigliseridleri düşürücü etkilerinden yararlanılabilir.

Trigliseridler ve lipoprotein A'yı düşürücü ve koagülasyon profiline olumlu etkileri olan bir diğer ilaç Tibolon'dur. Uzun süreli çalışmaların sonuçları gösterdiği gibi Tibolonun HDL kolesterol üzerine etkisi geçicidir. Bizim bir yıllık çalışmamızın sonucunda HDL kolesterolde ve trigliserid seviyelerinde belirgin azalma tespit edildi.

Yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastalarda, koruyucu yüksek dansiteli lipoproteinleri belir-

gin bir şekilde arttırdıklarından dolayı oral estrogenlerin öncelikle kullanılması gerektiği düşünülmektedir.

Her üç hormon replasman tedavi rejimi, bazal lipid profili değerlendirilerek uygulandığında, postmenopozal kadınlarda önde gelen ölüm sebebi olan kardiyovasküler hastalıkları önleme ve tedavi etme fırsatını sağladığı görülmektedir.

KAYNAKLAR

- Rosenberg L, Heinkeens CH, Rosrier B, Belanger C, Rothman KJ, Speizer FE. Early menopause and the risk of myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol* 19X1; 139: 47-51.
- Whitehead M. Int. Consensus on URT and the (A'S, 1-ertil Steril 1994; 62: 161.
- Austin M, Plasma triglyceride as a factor for coronary heart disease. The epidemiologic evidence and beyond. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 249-59.
- Lapidus L, Bengtsson C, Einqvisi O, Sigurdsson JA, Rybo E. Triglycerides - Main Lipid Risk Factor for Cardiovascular Disease in Women. *Acta Med Scand* 1985; 217: 481-9.
- Castelli WP. The triglycerides issue: A view from Framingham. *Am Heart J* 1986; 112: 432-7.
- Knopp RLE, Walden CE, Wahl PW, Hoover JJ, Varnick GR, Albers JJ, Ogilvie JT. Oral contraceptive and postmenopausal estrogen effects on lipoprotein triglyceride and cholesterol in an adult female population: relationships to estrogen and progestin potency. *J Clin Endocr Metabol* 1981; 53: 1123-32.
- Wilson PWF, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1985; 313: 1038-43.
- Tikkanen MJ, Nikkili EA, Kimsi T, Sipinen S. Different effects of two progestins on plasma high density lipoprotein (HDL2) and postheparin plasma hepatic lipase activity. *Atherosclerosis* 1981; 40: 365-0.
- Schaefer EJ, Levy RE. Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. *N Engl J Med* 1985; 312: 1300-10.
- Bolton CH, Ellwood M, Hartog M, Martin R, Rowc AS. Comparison of the effects of ethinyl estradiol and conjugated equine oestrogens in oophorectomised women. *Clin Endo* 1975; 4: 131-8.
- Wahl PW, Varnick GR, Albers JJ, Hoover JJ, Walden CE. Distribution of lipoprotein triglyceride and lipoprotein cholesterol in an adult population by age, sex, and hormone use. *Atherosclerosis* 1981; 39: 111-24.
- Crona N, Enk L, Samsioe G. Progestogens and lipid metabolism. *Maturitas* 1986; 8: 141-58.
- Fahreus L, Wallentin L. High density lipoprotein subfractions during oral and cutaneous administration of 17 β -estradiol to menopausal women. *J Clin Endo Med* 1983; 56: 797-801.
- Ritterband AB, Jaffe IA, Densen PD, Magagna JF. Gonadal function and the development of coronary heart disease. *Circulation* 1963; 27: 237-51.
- Punnonen R, Rauramo L. Effect of bilateral oophorectomy and peroral estradiol valerate therapy on serum lipids. *J Gynaecol Obstet* 1976; 14: 13-6.
- Matthews K, Meilahn E, Ruller LH, Kelsey SE, Caggmla AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 641-6.
- Rogiero AL. Cardiovascular Implications of Estrogen Replacement Therapy. *Obstetrics & Gynecology* 1990; 4: 75.
- Isabel DW, Davidson JF, Richards A, Yates R, Mc Ewan HP. The Effect of the Synthetic Steroid ORG OD 14 on Fibrinolysis and Blood Lipids in Postmenopausal Women. *Thrombosis and Haemostasis* S.E.K. Schattauer Verlag GmbH (Stuttgart) 1985; 53: 303-5.
- Kjoosterboer HE, Benedek-laszniann L.I, Kicovic I'VE. Long-term effects of Org OD 14 on lipid metabolism in postmenopausal women. *Maturitas* 1990; 12: 37-42.
- Farish E, Barnes JF, Rolton HA, Spowart K, Fletcher CD, Hart DM. Effects of tibolone on lipoprotein(a) and HDL subfractions. *Maturitas* 1995; 20: 215-9.