

EFECTO DE LA TERAPIA ESTROGENICA Y COMBINADA ESTROGENO-PROGESTACIONAL SOBRE EL PERFIL LIPIDICO EN PACIENTES CON SUPLENCIA PARA SINDROME CLIMATERICO

Germán Barón Castañeda, MD* Jorge Arturo Piñeros Pachón, MD**

RESUMEN

A lo largo del presente siglo se han apreciado las complicaciones de la menopausia a largo plazo, especialmente en los sistemas óseo y cardiovascular. Se estudió un grupo de 289 mujeres postmenopáusicas sometidas a terapia de reemplazo hormonal en la Unidad de Endocrinología Ginecológica y Medicina Reproductiva del Hospital Infantil "Lorencita Villegas de Santos". La edad promedio de la menopausia fue 48 ± 4 años. El seguimiento en promedio fue de 44 meses, con un rango de 12 a 137 meses. Se estudió la diferencia en el perfil lipídico entre dos grupos de pacientes, el primero con terapia combinada estrógeno progestacional y el segundo con sólo estrógenos. Se observó disminución de las cifras de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad, mientras que aumentaron los niveles de lipoproteínas de alta densidad. En el grupo de terapia única hubo aumento progresivo de los triglicéridos sin llegar al límite de riesgo cardiovascular. Se concluye que con referencia al perfil lipídico la terapia combinada no altera el efecto benéfico cardioprotector brindado por los estrógenos y que los beneficios de la terapia de suplencia sobrepasan los potenciales riesgos.

Palabras claves: Menopausia, suplencia hormonal, estrógenos, perfil lipídico, riesgo cardiovascular.

ABSTRACT

During this century long-term effects of menopause have been known, specially on bone, cardiovascular system and central nervous system. A group of 289 post-menopausal women were included in this study; all of them had hormonal replacement therapy and were followed in a tertiary health center, in the Division of Gynecological Endocrinology, "Hospital Infantil Universitario Lorencita Villegas de Santos". The mean age of menopause was 49 ± 4 years. The mean follow-up period was 44 months, ranging between 12 and 137 months. We studied the differences on serum lipids between two groups of patients; the first one with a combination of conjugated natural estrogens and medroxyprogesterone acetate and the second with only conjugated estrogens. We found that total cholesterol and low density lipoproteins diminished, while high density lipoproteins increased. In the group receiving only estrogens we saw a progressive increase in tryglycerides, but below the level established for cardiovascular risk. We conclude that using progestins like medroxyprogesterone acetate does not decrease the beneficial effect seen with estrogens over the cardiovascular system. The benefits of hormone replacement therapy are greater than the possible risks.

Key words: Menopause, replacement therapy, estrogens, serum lipids, cardiovascular risk.

INTRODUCCION

El promedio de vida a medida que avanza el siglo aumenta, así como la expectativa de vida por encima de los 50 años, edad promedio de aparición de la menopausia. Esto se refleja en un aumento en la incidencia de las complicaciones que trae consigo la terminación de la función ovárica y por lo tanto el hipoestrogenismo, traducándose en un alto porcentaje de cardiopatías, osteoporosis y cambios metabólicos sistémicos, aumentando la morbimortalidad femenina.

Es claro que nuestro país no escapa a estos cambios y las cifras del DANE muestran que 18% de las mujeres están por encima de los 45 años. En Colombia 3'534.692 –según censo de 1993– son mayores de 40 años, representando en Santafé de Bogotá un total de 525.000 mujeres. Tres y medio millones de personas cuyas vidas, tanto desde el punto de vista biológico como social, merecen alcanzar un promedio de estabilidad en cada una de sus actividades, ameritando el apoyo y la dedicación de programas encaminados a prevenir las complicaciones, tratar los síntomas y educar sobre los cambios que genera la menopausia 1-4.

Estudios han demostrado la relación entre cardiopatías y perfil lipídico. Se le atribuye un porcentaje del 30% en la génesis del riesgo cardiovascular a los trastornos en las lipoproteínas, propiamente posterior al cese de la función ovárica, natural o quirúrgica 5-11. Las lipoproteínas son proteínas de bajo peso molecular que transportan lípidos en el plasma. Los lípidos polares forman un núcleo de triglicéridos en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y ésteres de colesterol en lipoproteínas de alta densidad (HDL) y baja densidad (LDL).

Ese núcleo es rodeado por una capa superficial de fosfolípidos hidrofílicos que incluyen en fracciones proteicas, apoproteínas (AI y AII en HDL; B-100 en LDL) que ayudan en la solubilidad de la partícula y a dirigir a un sitio específico las lipoproteínas, uniéndolas a receptores de membrana. El proceso se inicia con la absorción intestinal y formación de quilomicrones, posterior eliminación de triglicéridos progresivamente mayor, quedando una mayor concentración de colesterol. Esto deja en orden decreciente en tamaño y creciente en densidad, VLDL, LDL, IDL, HDL, HDL3a, HDL2a, HDL2b. Cada vez que se eliminan triglicéridos, los restos (lipoproteí-

nas de densidad intermedia y las LDL) retornan al hígado y se captan en los receptores correspondientes. La dieta puede aumentar estos “restos” de partículas circulantes en plasma. La oxidación de IDL y LDL produce acumulación de lípidos en macrófagos endoteliales, iniciando la arteriosclerosis. Las HDL participan en el “transporte inverso de colesterol” de los lípidos a células hepáticas para su excreción¹².

Las HDL parecen tener un efecto protector y las LDL efecto aterogénico, por la larga vida media circulante del colesterol, incrementando la posibilidad de oxidación de éste. Existen estudios que identifican una subdivisión en las LDL, llamada antígeno de lipoproteínas, aterogénica. Los estrógenos en general aumentan las HDL, por lo tanto, su efecto protector; también los triglicéridos y la apolipoproteína B, disminuyendo las LDL y su efecto aterogénico; también actúa sobre la Apo(a) por mecanismos de regulación.

La terapia hormonal de suplencia (THS) ha sido objeto de numerosos estudios, entre ellos el de Frammingham y el de enfermeras realizado por Colditz¹³⁻¹⁵. Existen estudios de más de 10 años como el de Lobo¹⁶ que en conjunto han tratado de valorar los posibles beneficios y riesgos que trae la administración de hormonas en un período postmenopáusico, encontrándose hallazgos muy importantes en la última década, cambiando notablemente el concepto que sobre dichos medicamentos se había fundado el consenso mundial médico^{1, 17-19}.

Escuelas modernas, aún en nuestro continente como la de Nilson de Melo en la Universidad de Sao Paulo - Brasil, han mostrado conceptos revolucionarios acerca del beneficio en la administración de una THS, específicamente a nivel de estrógenos, brindando en la protección de sistemas como el cardiovascular, óseo-músculo-articular y nervioso entre otros, aún en presencia de algunas patologías²⁰.

En general hemos visto cómo varios estudios muestran la acción directa de los estrógenos sobre la función y niveles plasmáticos de las lipoproteínas de larga duración (LDL y VLDL) disminuyendo sus concentraciones y su acción, aumentando su flujo y evitando en pacientes postmenopáusicas el efecto aterogénico de estas partículas.

Algunos estudios han evidenciado cómo aumenta el índice de patología coronaria y vascular en pacientes menopáusicas u ooforectomizadas, indicando una suplencia adecuada. En nuestra sociedad, después de la violencia, las afecciones cardiovasculares ocupan un segundo lugar en índices de mortalidad. Varios estudios han identificado cómo el control de los factores de riesgo aunado a una terapia de suplencia en la menopausia mejoran a la par el pronóstico de la mujer ante la enfermedad cardiovascular^{5, 8, 21-22}.

La THS ha ido evolucionando en los últimos 10 años en cuanto al tipo de hormonas, sus presentaciones, dosis, formas y vías de administración, tanto que las que hoy se implementan en países desarrollados, utilizan dosis mínimas y vías alternativas²³⁻²⁶.

La administración de estrógenos y progestágenos es la base de dicha terapia. Dentro de los estudios presentes en la literatura se ha concluido bastante acerca de sus indicaciones y contraindicaciones, así como de las ventajas de su combinación, especialmente en pacientes que no hayan sido histerectomizadas^{6, 27-28}. Sin embargo tanto estudios europeos como norteamericanos han detectado que el efecto protector a nivel sistémico, especialmente cardiovascular, se ve alterado por la presencia de progestágenos en terapias combinadas²⁹⁻³¹, así como su indicación en terapias en pacientes menopáusicas que, ante el estímulo estrogénico persistente y la presencia de útero, pueden generar hiperplasia y por lo tanto cáncer endometrial; también se han asociado en forma muy discutida al cáncer de seno^{14-15, 32}.

No existen estudios que clarifiquen el efecto benéfico de los progestágenos en la aparición de cáncer de seno ante una terapia de suplencia combinada, aunque existen autores que apoyan la teoría del efecto protector³³⁻³⁴ no se compara con la posible reversión cardioprotectora del progestágeno sobre el perfil lipídico.

MATERIAL Y METODOS

Para el presente estudio se tomó el grupo de pacientes que asistieron a la consulta de menopausia de la Unidad de Endocrinología Ginecológica y Medicina Reproductiva del Hospital Infantil Universitario “Lorencita Villegas de Santos”, Departamento de Ginecología y Obstetricia, que ingresaron en un programa de terapia hormonal de suplencia postmenopáusica, previa evaluación médica integral.

Se practicó un estudio descriptivo, analítico, longitudinal, retrospectivo y prospectivo, entre los años de 1985 y 1997 mediante implementación y desarrollo de un protocolo de manejo y revisión de historias clínicas, dividiendo el total de pacientes en dos grupos, pacientes histerectomizadas y no histerectomizadas, que cumplieran los siguientes criterios: mujeres con diagnóstico de menopausia, incluidas las ooforectomizadas por criterios médicos, sin importar límites de edad. Se excluyeron pacientes con patologías que contraindiquen la THS, a saber, accidentes tromboembólicos recientes y neoplasias dependientes de estrógenos (seno o útero), enfermedades hepáticas y dislipidemias diagnosticadas previo al THS.

Todas las pacientes se informaron dentro del complemento de recolección de datos y fueron incluidas previa autorización de cada una.

Se revisaron las historias clínicas del total de la población captada e incluida en el estudio y se dividieron en dos grupos, así:

GRUPO A: Pacientes menopáusicas no histerectomizadas con THS combinada de estrógenos conjugados (dosis = 0.625 mg/día sin interrupción) y acetato de medroxiprogesterona (5 mg/día sin interrupción) por vía oral.

Previo al inicio de la terapia de suplencia se obtuvieron cifras de colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL. Se hicieron controles a los 6 meses, 12 meses y posteriormente cada año. Las muestras se procesaron en laboratorio clínico del Hospital Infantil mediante las pruebas bioquímicas usuales ya estandarizadas. La evaluación médica integral se practicó previa al inicio de la THS y cada 3 meses, así como una mamografía inicial y controles periódicos de acuerdo al resultado inicial.

La edad promedio de presentación de la menopausia espontánea es de 48.6 ± 4.02 años con un rango de 40 a 59 años. El tipo de menopausia ha sido espontáneo en 191 mujeres (66%), quirúrgica en 76 (26.3%) y 22 (7.6%) mujeres han presentado una falla ovárica prematura. El lapso durante el cual han utilizado la terapia de sustitución hormonal es de 44.1 ± 30.3 meses, con rango de 12 a 137 meses; la distribución puede observarse en la figura 1.

Year	Reference	Infrastructure	Sample (thous)	Age (yr)	Reference P.A. (km/hg)	Atmospheric (%, TSP)	Ammonia per capita (kg)	Sample Size (thous)
1970	Steen & Smith	Transportation	6	25	100/12	54	2	10
1970	Steen & Smith	Industrial processes	6	25	100/12	54	5	10
1981	Steen & Smith	Electric power generation	2	35	11/16	59	0	10
1985	Steen et al.	Land use and agriculture	2	-	2/10	-	-	-
1987	Steen et al.	Transportation	2	32	100/12	60	13	10
1987	Steen et al.	Industrial processes	2	32	100/12	-	13	10
1987	Steen et al.	Electric power generation	2	32	100/12	-	13	10
1987	Steen et al.	Land use and agriculture	2	32	100/12	-	13	10
1987	Steen et al.	Transportation	2	32	100/12	-	13	10
1987	Steen et al.	Industrial processes	2	32	100/12	-	13	10
1987	Steen et al.	Electric power generation	2	32	100/12	-	13	10
1987	Steen et al.	Land use and agriculture	2	32	100/12	-	13	10
1987	Steen et al.	Transportation	2	32	100/12	-	13	10
1987	Steen et al.	Industrial processes	2	32	100/12	-	13	10
1987	Steen et al.	Electric power generation	2	32	100/12	-	13	10
1987	Steen et al.	Land use and agriculture	2	32	100/12	-	13	10

El tipo de suplencia utilizado ha sido combinada estrógeno progestacional en 231 mujeres y en las restantes 57 sólo estrógenos.

	TOTAL		COMBINADO		SOLO ESTROGENO	
	Valor	%	Valor	%	Valor	%
Basal	54 ± 26		55 ± 28		52 ± 22	
1 año	58 ± 21	7.4	56 ± 17	1.8	66 ± 29	26.9
3 años	58 ± 20	7.4	57 ± 20	3.6	60 ± 22	15.3
6 años	59 ± 181	9.3	60 ± 16	9.1	55 ± 30	5.8
10 años	60 ± 14	11.1	56 ± 12	1.8	71 ± 16	36.5

	TOTAL		COMBINADO		SOLO ESTROGENO	
	Valor	%	Valor	%	Valor	%
Basal	138 ± 49		140 ± 51		134 ± 42	
1 año	134 ± 43	-2.9	135 ± 42	-3.6	133 ± 47	-0.7
3 años	119 ± 48	-13.7	120 ± 49	-14.3	114 ± 50	-14.9
6 años	102 ± 38	-26.1	101 ± 40	-27.8	107 ± 34	-20.1
10 años	138 ± 7	0	135 ± 32	-3.6	146 ± 72	8.9

Tabla 3. Niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL)

	TOTAL		COMBINADO		SOLO ESTROGENO	
	Valor	%	Valor	%	Valor	%
Basal	138 ± 49		140 ± 51		134 ± 42	
1 año	134 ± 43	-2.9	135 ± 42	-3.6	133 ± 47	-0.7
3 años	119 ± 48	-13.7	120 ± 49	-14.3	114 ± 50	-14.9
6 años	102 ± 38	-26.1	101 ± 40	-27.8	107 ± 34	-20.1
10 años	138 ± 7	0	135 ± 32	-3.6	146 ± 72	8.9

Tabla 4. Niveles de triglicéridos

El cambio observado en el perfil lipídico con el transcurso del tiempo de la terapia de suplencia se encuentra en las siguientes tablas. En ellas se encuentra el nivel total, así como el porcentaje de cambio respecto al nivel basal.

Durante el seguimiento de las pacientes que han sometido a la terapia de suplencia hormonal no se han observado complicaciones mayores como la aparición de neoplasias hormono dependientes o accidentes trombóticos. En este grupo de pacientes no se encuentran registrados hasta el momento aparición de infarto del miocardio, accidente cerebrovascular o muerte súbita.

DISCUSION

Las pacientes que han sido vistas en la Unidad de Endocrinología Ginecológica y Medicina Reproductiva tienen un promedio de edad de la menopausia de 48 años, tres años menos que la mayoría de reportes mundiales. Esto sugiere que la altura sobre el nivel del mar de Santafé de Bogotá esté influyendo para que la menopausia aparezca de una forma más precoz. Es llamativo el alto porcentaje de cumplimiento que existe en estas pacientes, en las cuales cerca del 70% continúa utilizando la terapia de suplencia y asistiendo periódicamente a sus controles médicos. Este trabajo refuerza los datos observados en múltiples trabajos en los cuales se demuestra que no existe relación alguna entre la edad de la

menarquia o el uso de anticonceptivos orales con la edad a la cual aparece la menopausia³⁵⁻⁴⁰.

Consideramos que el número de pacientes que ha completado 10 años de seguimiento aún es pequeño, por lo cual no se pueden arrojar conclusiones definitivas respecto a la variación del perfil lipídico. En ambos grupos de estudio se observa hasta los seis años una disminución progresiva del colesterol total, así como de las lipoproteínas de baja densidad, mientras que hay una tendencia al aumento de las lipoproteínas de alta densidad. Respecto a los triglicéridos a largo plazo no se observa variación en el grupo de terapia combinada, mientras que la terapia única con estrógenos muestra un aumento significativo, sin sobrepasar el límite de 350 mg/dl que se ha propuesto como de riesgo cardiovascular.

Estos datos confirman que la suplencia hormonal en la paciente postmenopáusica ayuda a mejorar el perfil lipídico^{24, 26-27, 29}. Con el tipo de progestágeno utilizado en nuestro medio, el acetato de medroxiprogesterona, no hay ningún detrimento sobre el perfil lipídico a largo plazo en la terapia de sustitución.

No hay duda de la protección cardiovascular que ofrece la terapia de reemplazo hormonal. Esta no sólo está mediada por el efecto sobre el perfil lipídico sino por múltiples acciones a nivel del endotelio que escapan a la discusión de este trabajo^{8, 28, 34-}

35. Definitivamente los beneficios de esta terapia sobrepasan en gran medida los riesgos potenciales y debe ofrecerse a todas las mujeres que alcanzan esta etapa de la vida. Estos datos nos hacen pensar que no existe justificación alguna para suspender la terapia después de cinco años como lo han propuesto algunos autores.

Esta cohorte continuará su seguimiento para poder aumentar el número de pacientes que completen diez años de tratamiento y así poder arrojar conclusiones definitivas en un futuro próximo.

BIBLIOGRAFIA

1. Barón G, Posada E, Ramírez J. Suplencia hormonal durante el climaterio en el Hospital Infantil Universitario Lorencita Villegas de Santos. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 1994; 45 (4)5: 29-34.
2. Hurtado H. Perfil epidemiológico de la mujer menopáusica. Segundo Simposio Nacional sobre Menopausia Santiago de Cali, mayo 1993 Memorias Pág. 10.
3. Onatra W, Rodríguez KA. La menopausia un estado fisiológico complejo *Act Med Col* 1993; 18(5): 257-67.
4. Onatra W. et al. Epidemiología de la menopausia en Colombia, estudio cooperativo *Rev Col Obstet Ginecol* 1994; 45(4): 20-8.
5. Barret-Connor E, Bush TL. Estrogens and coronary heart disease in women. *JAMA*, 1991; 265: 1861-67.
6. Falkefom M, Persson I, Adami H, et al. The risk of acute myocardial infarction after o estrogen and oestrogen - progestogen replacement. *Brit J Obstet Gynecol* 1992; 99: 821-28.
7. Mattheys k Meilahn, E. Kuller L. et al. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 641-6.
8. Nabulsi A, Folsom A, White A, et al. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women *N Engl J Med* 1993; 329: 109.
9. Rich-Edwards J, Menson JE, Hennekens Ch, Buring JE. et al. The primary prevention of coronary heart disease in women *N Engl J Med* 1995; 332(26): 178-66.
10. Soma M, Osnado. Gadda I, Padetti R, Fumagalli R. et al. The lowering of lipoproteins induced by estrogen plus progesterone replacement therapy in postmenopausal moment *Arch Intern Med* 1993; 153: 1462-58.
11. Stampfer MJ, Willett W, Colditz G, Rosner B, Speizar FE. et al. A prospective study of postmenopausal estrogen *N Engl J Med* 1985; 313: 1044-9.
12. Wainhl P, Walder C, Knopp R et al. Effect of estrogen/progestin potency on lipid/lipoprotein cholesterol *N Engl J Med* 1983; 308: 862-7.
13. Vazirins, Evans JC, Larson M. et al. The impact of female hormone usage on the lipid profile, the Frammingham study. *Arch Int Med* 1993; 153: 2200-6.
14. Colditz G. The Nurses Health study; findings during 10 years of follow up of a cohort of U.S. Women. *Curr Prob Obstet Gynecol and Fertil* 1990, (4) July, Aug.
15. Colditz G, Hontenzon S, Hunter D. et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332(24): 1589-893.
16. Lobo R. Cardiovascular implications of estrogens replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1990; 75(4): s. 18-25.
17. Jensen J, Riis BJ, Strom V, Christiansen C. Continuous estrogens, progestogen treatment on serum lipoproteins in postmenopausal women. *Brit J Obstet Gynecol* 1987; 94: 130-5.
18. Jurgens R, Downey LJ. et al. A comparison of circulating hormone levels in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 459-60.
19. Limouzin Lamothe MA, Marron N, et al. Quality of life after the menopause, influence of hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 618-24.
20. Melo N. Lipoproteínas y su relación con enfermedad cardiovascular primer simposio internacional y quinto colombiano de menopausia Santafé de Bogotá, 1995, Resúmenes Pág. 115-8.
21. Berga SL. Tratamiento hormonal de la menopáusica enferma. *Clin Ginecol Obstet Temas Actuales*. 1994; 2: 231.
22. Lindheimns S, Noteloritiz M, Feldman E, Lobo R, et al. The independent effects of exercise and estrogens on lipids and lipoproteins in post menopausal women. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 167-72.
23. Adami S, Rossini M, Zamberlon N. et. al. Long-term effects of transdermal and oral estrogens on serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Maturitas* 1993;

- 17: 191-6.
24. Crook D, Cust M, Gangar K. et al. Comparisons of transdermal and oral estrogens - progestin replacement therapy; effects on serum lipids and lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 950-5.
25. Erenus M, Kutlag K, Kutlay LP. Comparisons of the impact of oral versus transdermal estrogen on serum lipoproteins. *Fertil Steril*, 61(2): 300-2.
26. Jensen J, Rii BJ, Strom V, Nilas L, Christiansen C. Long-term effects of percutaneous estrogen and oral progesterone on serum lipoproteins in postmenopausal women *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 66-71.
27. Christiansen BJ. Five years with continuous combined o estrogen/progestogen therapy effects on calcium metabolism, lipoproteins, and bleeding pattern. *Brit J Obstet Gynecol* 1997; 1087: 92.
28. Cambrell RD, Maier RC, Sanders BJ. Decreased incidence of breast cancer in postmenopausal estrogen-progestin users. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 435.
29. Hirvonen E, Malkonen M, Manninen V. Effects of different progestogens on lipoproteins during postmenopausal replacement therapy. *N Engl J Med* 1981; 304(10): 560-3.
30. Pang S, Greendale GA, Cedars MS, et al. Long term with out medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 1993; 59: 76-82.
31. Sobel N. Progestins in preventive hormone therapy including pharmacology of the new progestins, desogestrel, Noregestimate and Gestodene, Are there advantages? *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1994; 21(2): 299.
32. Bergvist L, Adami H, Persgöns I, et al. The risk of breast cancer after estrogens and estrogens-progestagen replacement. *N Engl J Med* 1989; 321: 293-7.
33. Hargrove J, Maxson W, Colston A, Bumett L. Menopausal Hormone Replacement Therapy with continuous daily oral micronized estradiol and progesterone, *Obstet Gynecol.* 1989; 73: 606-12.
34. Weinstein L. Efficacy of continuous estrogens - progestin regimen in the menopausal patient. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 929-32.
35. Showman DA. Lípidos, arterioesclerosis y menopausia. *Clin Obstet Ginecol. Temas Actuales.* 1994; 2: 337.
36. Session DR, Kelly A, Jewelewicz R. et al. Current concepts in estrogen replacement therapy in the menopause. *Fertil Steril* 1993; 59: 277-82.
37. Speroff L, Glass RH. Kase No. Menopause and postmenopausal hormone therapy in Williams & Wilkins eds, *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 5a ed. Baltimore, Maryland USA 9914 Pp. 583-649.
38. Walsh BR, Schiff I, Rosner B, Raunikaar V. et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325: 1996-1204.
39. Van Especom KJ, Vander RV. et al. Different hepatobiliary effects of oral and transdermal estradiol in postmenopausal women. *Gastroenterol.* 1994; 100: 482.
40. Wakatsuki A, Sogara Y. et al. Lipoprotein metabolism in postmenopausal and oophorectomized women. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 523-8.