

# EFECTOS DE DOS ESQUEMAS DE TH COMBINADA CÍCLICA SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL, LIPOPROTEÍNAS, ÍNDICES DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y COCIENTE TG/C-HDL EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS HIPERTENSAS

Elsy M. Velázquez-Maldonado<sup>1</sup>, Soaira Mendoza<sup>1</sup>, Gabriela Arata de Bellabarba<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología del Hospital Universitario de Los Andes. <sup>2</sup>Laboratorio de Neuroendocrinología, Dpto de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

## RESUMEN

**Objetivos:** Comparar el efecto de dos esquemas de terapia hormonal (TH) combinada cíclica, sobre la presión arterial (PA), índices de resistencia a la insulina y cociente Tg/C-HDL en mujeres postmenopáusicas hipertensas.

**Métodos:** Estudio clínico realizado en 19 posmenopáusicas hipertensas. Todas iniciaron la TH con estrógenos equinos conjugados (Premarin®: 0,625mg) durante 8 semanas (TH-O). Después de un periodo de 4 semanas sin tratamiento se inició TH transdérmica (TH-TD) con 17β estradiol (Estraderm®, 50mg,) durante el mismo período de tiempo. Acetato de medroxiprogesterona (5mg, Provera®) fue administrado durante las semanas 3<sup>a</sup>-4<sup>a</sup> y 7<sup>a</sup>-8<sup>a</sup> de cada esquema de tratamiento. Se registró la PA y se tomaron muestras de sangre en condición basal y después de cada período de tratamiento para determinación de lípidos, glucemia, insulina, FSH, estradiol, androstenediona y DHEAS.

**Resultados:** La TH disminuyó la PA significativamente ( $p<0,05$ ), la TH-TD tuvo un efecto más favorable. La TH-O disminuyó significativamente el Ct, C-LDL, apoB, índices Tg/C-HDL, Ct/C-HDL y aumentó significativamente el C-HDL. El C/C-LDL no fue modificado por la TH. La concentración de Tg disminuyó significativamente durante ambos esquemas de tratamiento, con un efecto mayor durante la TH-TD. La glucosa e insulina en ayunas y en respuesta a la carga de glucosa oral fueron similares en ambos grupos; la TH-TD aumentó significativamente los índices de sensibilidad (ISI y QUICKI) y disminuyó el índice HOMA-IR. La androstenediona disminuyó ( $p<0,05$ ) con ambos esquemas.

**Conclusiones:** La TH combinada, cíclica tiene efectos favorables sobre la PA, dislipidemia, índice Tg/C-HDL e índices de acción insulínica, lo cual podría disminuir el riesgo de ECV en la mujer posmenopáusica hipertensa. Se sugiere que en pacientes postmenopáusicas con hipertrigliceridemia e hipertensión arterial la TH-TD debería ser considerada como primera opción terapéutica.

**Palabras clave:** Terapia hormonal, presión arterial, lipoproteínas, índices de acción insulínica, postmenopáusicas hipertensas.

## ABSTRACT

**Objectives:** To compare the effect of two routes of hormonal therapy (HT) on blood pressure, insulin resistance indexes, Tg/HDL-C ratio in postmenopausal hypertensive women.

**Methods:** A clinical study was performed in 19 postmenopausal women. All women were treated with equine conjugated estrogens (Premarin®: 0,625mg) for 8 weeks (O-HT). After 4 weeks period without treatment, patients were switched to transdermal estrogen therapy (TD-HT) using 17β estradiol (Estraderm®, 50mg). Medroxyprogesterone (5mg, Provera®) acetate was administered during 3<sup>rd</sup>-4<sup>th</sup> week and seventh-eighth week in each treatment cycle. Blood pressure and blood samples were taken at baseline and after each period o treatment. Laboratory protocol included determinations of FSH, estradiol, androstendione, DHEAS and glucose and insulin during a standard oral glucose test.

**Results:** HT caused a significant decrease in BP but TD-HT was more efficient ( $p<0,05$ ). Oral treatment was associated with a significant decrease in Tg/C-HDL, Ct/C-HDL indexes and a significant increase in HDL-C. Plasma Tg decreased significantly after both routes of treatment with more pronounced effect during TD-HT. No significant differences between groups were observed in plasma glucose and insulin during fasting and post oral glucose load. TD-HT showed a significant decrease in HOMA-IR and a significant increase in sensitivity indexes QUICKI and ISI. Serum androstenedione levels were decreased after both routes of treatment ( $p<0,05$ ).

**Conclusions:** Combined cyclical HT has beneficial effects on blood pressure, lipoproteins, Tg/C-HDL ratio and insulin action indexes leading to a lower risk of cardiovascular disease in postmenopausal hypertensive women. We suggest that in this population, transdermal HT should be considered as a first therapeutic option.

**Key words:** hormonal therapy, blood pressure, lipoproteins, insulin action indexes, postmenopausal hypertensive.

Artículo recibido en: Diciembre 2006. Aceptado para publicación en: Febrero 2007.

Dirigir correspondencia a: Dra Elsy Velázquez Maldonado. Email:elsy.velazquez@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La resistencia a la insulina y las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas, particularmente, la presencia del fenotipo  $\beta$  de la lipoproteína de baja densidad (LDL) se asocia a un riesgo alto para el desarrollo de enfermedad cardiovascular<sup>1</sup> sin embargo, no son fácilmente cuantificables en la clínica. En asociación a la resistencia insulínica y a este fenotipo $\beta$ , las concentraciones de triglicéridos (Tg) y colesterol de la lipoproteína de alta densidad (C-HDL) representan un instrumento sencillo para la identificación de individuos con riesgo alto para enfermedad cardiovascular (ECV)<sup>2-4</sup>. El uso potencial del cociente Tg/C-HDL fue puntualizado por Gaziano y cols<sup>5</sup> quienes demostraron que este cociente era un predictor de ECV al igual que los cocientes C-LDL/C-HDL y colesterol total/C-HDL. Comparado con éstos, también se ha demostrado que el cociente Tg/C-HDL es mejor predictor tanto de la resistencia a la insulina como del fenotipo LDL $\beta$ , lo cual es útil para identificar en forma sencilla a los individuos con alto riesgo de ECV<sup>6</sup> y posiblemente, para evaluar los efectos metabólicos de tratamientos que modifiquen el metabolismo de lipoproteínas y/o carbohidratos.

El riesgo de ECV aumenta después de la menopausia, lo cual puede estar relacionado con los cambios metabólicos importantes que ocurren en la transición entre premenopausia y postmenopausia. Diversos meta-análisis de estudios observacionales han sugerido que la terapia hormonal (TH) se asocia a un menor riesgo de ECV<sup>7,8</sup>, este efecto cardioprotector puede en parte, ser explicado por los cambios favorables sobre la concentración plasmática de lipoproteínas, glucosa, insulina, factores hemostáticos, presión arterial<sup>9</sup> y función endotelial<sup>10</sup>, sin embargo, estos efectos metabólicos dependen del tipo de estrógeno, dosis y ruta de administración. Los estrógenos orales aumentan la concentración de HDL, y disminuyen la concentración de LDL<sup>11,12</sup> y Lipo (a)<sup>13</sup> mientras que la ruta transdérmica se asocia con una disminución de la concentración de C-HDL y triglicéridos<sup>14-16</sup>.

Estudios observacionales que han evaluado el efecto de la TH sobre el metabolismo glucídico en mujeres no diabéticas han mostrado tanto efectos beneficiosos<sup>17,18</sup> como deletéreos<sup>19</sup>. La terapia transdérmica ha sido asociada básicamente con un efecto beneficioso<sup>20</sup>. Además de las alteraciones metabólicas, muchas mujeres postmenopáusicas presentan hipertensión, la cual, es también un factor de riesgo para el desarrollo de ECV. El efecto de la TH sobre la presión arterial es controversial; algunos estudios han mostrado incremento, reducción o efectos neutrales<sup>21-23</sup>.

En este trabajo se evaluó el efecto de dos esquemas de

TH combinada sobre la presión arterial, índices de resistencia a la insulina y cociente Tg/C-HDL en mujeres postmenopáusicas hipertensas.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio clínico en 19 mujeres postmenopáusicas hipertensas que acudieron a la consulta de Endocrinología del Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: amenorrea secundaria al menos durante el año previo al estudio, concentración plasmática de estradiol < 30pg/mL y FSH>30 UI/L; hipertensión arterial diagnosticada previamente, bajo tratamiento anti-hipertensivo. Ninguna de las pacientes había recibido TH al menos durante los 6 meses previos al estudio. Después de obtener el consentimiento informado, cada paciente fue objeto de una evaluación clínica general y ginecológica incluyendo la mamografía y exploración ultrasonográfica ginecológica. Se excluyeron todas las pacientes con condiciones médicas que contraindicasen el uso de estrógenos.

Todas las pacientes iniciaron la TH con estrógenos equinos conjugados (Premarin®: 0,625mg, Wyeth. Venezuela) durante 8 semanas. Después de 4 semanas sin tratamiento se inicio TH transdérmica con 17 $\beta$  estradiol (Estraderm®, 50mg, Novartis. Venezuela) durante el mismo período de tiempo. Acetato de medroxiprogesterona (5mg, Provera®, Uphjon, Venezuela) fue administrado durante las semanas 3<sup>a</sup>-4<sup>a</sup> y 7<sup>a</sup>-8<sup>a</sup> de cada esquema de tratamiento. Se tomaron muestras de sangre venosa en condición basal y después de cada periodo de tratamiento. Se registró la presión arterial semanalmente durante cada periodo de tratamiento por método auscultatorio con manómetro de mercurio, después de 10 minutos de reposo en decúbito dorsal. Las presiones sistólica (PAS) y diastólica (PAD) se registraron a los 5 mmHg mas cercanos a las respectivas fases I y V de los sonidos de Korotkoff; se calculó la presión arterial media (PAM). Se calculó el índice de masa corporal (IMC, Kg/m<sup>2</sup>).

Las muestras de sangre se tomaron después de un ayuno de 10-12 horas entre 7.00 y 9.00 am. El plasma y suero obtenido por centrifugación se almacenó a -70 °C hasta el momento de su análisis. Se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa oral (75g) (PTGO) después de 3 días bajo dieta contentiva de 300 g de carbohidratos/día. Se tomaron muestras de sangre a los 0, 30, 60 y 120 minutos posterior a la carga de glucosa para la determinación de glucosa e insulina plasmática. Con los resultados de glucosa e insulina durante la PTGO se calcularon por método trapezoidal las áreas bajo la curva de glucosa (AUC-G) e insulina (AUC-I),

los índices HOMA-IR (*Homeostatic Model Assesment*), QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*) y el ISI (*Insulin Sensitivity Index*).

La concentración plasmática de colesterol total (CT), triglicéridos y C-HDL se cuantificaron por técnicas enzimáticas con reactivos de Boehringer Mannheim, Alemania). El C-HDL se cuantificó después de precipitación del plasma con cloruro de manganeso 2M/L y heparina. El C-LDL se calculó con la fórmula de Friedewald (Ct-Tg/5+C-HDL) si la concentración de triglicéridos era <300 mg/dL. La apolipoproteína B (ApoB) fue medida por inmunoensayo turbidimétrico (Sigma Diagnostics, USA). Se calcularon los índices C-LDL/C-HDL, y CT/C-HDL y Tg/HDL<sup>5</sup>

Las concentraciones plasmáticas de FSH, estradiol, androstenediona, DHEAS e insulina se cuantificaron por radioinmunoensayo utilizando productos DPC (Diagnostic Procedures Corporation, LA, USA). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron 8-9% para DHEAS, 4-11% para androstenediona, 6-8% para estradiol y 4-8% para FSH e insulina.

Los datos fueron analizados mediante el programa SPSS, versión 12,0. La diferencia entre los grupos fue analizada con el análisis de varianza; la prueba de t Student para datos pareados fue realizada si en el análisis de varianza indicaba alguna diferencia estadística entre los grupos. Se consideró valor significativo una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

La edad media de las pacientes fue de  $55 \pm 4$  años, con un IMC de  $29,3 \pm 5,47$  Kg/m<sup>2</sup>, el cual no mostró cambios significativos posterior a la TH (Oral:  $29,6 \pm 5,47$ ; TD:  $29,29 \pm 1,08$ ).

Independientemente de la vía de administración, la TH disminuyó significativamente tanto la presión arterial sistólica como la diastólica, sin embargo, la vía transdérmica tuvo un efecto más favorable sobre la presión arterial (Fig 1).

La TH-O causó un descenso significativo del Ct, C-LDL, apoB, índices Tg/C-HDL, Ct/C-HDL y un aumento significativo del C-HDL. La TH-TD disminuyó significativamente la concentración de Tg y el cociente Tg/C-HDL. El Ct/C-LDL no fue modificado por la TH. La concentración de triglicéridos disminuyó significativamente durante ambos esquemas de tratamiento, con un efecto mayor durante la TH-TD (Tabla I).

Aun cuando la concentración plasmática de glucosa e insulina en ayunas y en respuesta a la carga de glucosa oral fueron similares en ambos grupos de tratamiento, la TH-TD causó un aumento significativo de los índices de sensibilidad y una disminución significativa del índice HOMA-IR (Tabla II).

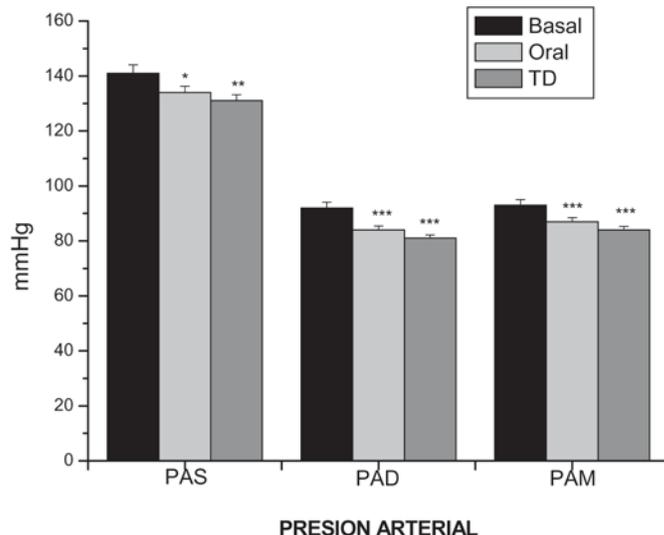


Fig. 1. Efectos de la TH combinada sobre la presión arterial en mujeres hipertensas postmenopáusicas.

Tabla I. Efectos de la TH combinada cíclica sobre lípidos y lipoproteínas en mujeres postmenopáusicas hipertensas.

	Basal	TH-O	TH-TD
Colesterol total (mg/dL)	251 ± 9	217 ± 11 <sup>†</sup>	227 ± 9
Tg (mg/dL)	196 ± 18	153 ± 16 <sup>†</sup>	132 ± 9*
C-HDL (mg/dL)	54 ± 3	60 ± 3 <sup>†</sup>	50 ± 3
C-LDL (mg/dL)	160 ± 9	130 ± 10 <sup>†</sup>	129 ± 8
Tg/C-HDL	4,1 ± 0,5	2,7 ± 0,3 <sup>†</sup>	2,8 ± 0,27*
C/C-HDL	5,0 ± 0,3	3,7 ± 0,2 <sup>†</sup>	4,7 ± 0,3
C-LDL/C-HDL	4,1 ± 0,5	2,7 ± 0,3	2,8 ± 0,27
ApoB (mg/dL)	79,42 ± 3,65	69,18 ± 4,97 <sup>†</sup>	75,18 ± 3,70

\* $p < 0,05$  TD vs Basal    <sup>†</sup> $p < 0,05$  Oral vs Basal

Tabla II. Efectos de la TH combinada cíclica sobre la concentración de glucosa, insulina e índices de acción insulínica.

	Basal	Oral	TD
Glucosa basal (mg/dL)	85 ± 2	76 ± 3	79 ± 4
G-30 min	136 ± 8	129 ± 7	120 ± 8
G-60 min	141 ± 1	128 ± 11	122 ± 11
G-120 min	121 ± 8	103 ± 9	103 ± 9
Insulina basal (mUI/mL)	15 ± 2	13 ± 2	10 ± 2
I-30 min.	88 ± 11	82 ± 12	81 ± 10
I-60 min.	134 ± 21	102 ± 14	105 ± 25
I-120 min	127 ± 26	97 ± 17	91 ± 19
HOMA-IR	3,12 ± 0,75	2,49 ± 0,51	2,13 ± 0,51*
QUICKI	0,335 ± 0,001	0,3526 ± 0,01	0,3682 ± 0,01*
ISI	6,39 ± 1,17	8,44 ± 1,25	8,89 ± 1,09 <sup>†</sup>

\* $p < 0,05$  vs basal

La tabla III muestra la concentración plasmática de los esteroides sexuales. La concentración plasmática de estradiol fue significativamente más alta con la terapia oral; la concentración plasmática de androstenediona disminuyó significativamente con ambos esquemas. También se observó una disminución en la concentración de DHEAS con la terapia oral.

Tabla III. Concentración plasmática de hormonas sexuales. Efectos de la TH combinada en mujeres postmenopáusicas hipertensas.

	Basal	TH-O	TH-tD
FSH (mUI/mL)	50 ± 2,7		
Estradiol (pg/mL)	23,8 ± 1,86	203,35 ± 9,44*	80,03 ± 0,62†
Androstenediona (ng/mL)	1,06 ± 0,21	0,65 ± 0,18	0,67 ± 0,17†
DHEAS (mg/mL)	189,11 ± 22,33	136,41 ± 20,55*	170,8 ± 27,07

\*p<0,05 TH-O vs basal; † p<0,05 TH-tD vs basal.

## DISCUSIÓN

El cociente Tg/C-HDL además de ser un buen predictor de eventos cardiovasculares, permite identificar individuos dislipidémicos con concentraciones altas de LDL pequeña, densa y resistencia a la insulina<sup>6</sup>. Diversos estudios observacionales han demostrado que la TH de reemplazo en las mujeres postmenopáusicas tiene efectos favorables sobre el metabolismo de las lipoproteínas por favorecer un aumento en la concentración plasmática del C-HDL; sin embargo, estos cambios metabólicos difieren dependiendo de la vía de administración de los estrógenos. La administración oral se asocia con un aumento en la concentración plasmática de triglicéridos y del C-HDL mientras que la administración transdérmica tiene un efecto neutral sobre los mismos. En el presente trabajo, similar a estudios previos, la TH indujo cambios favorables en el metabolismo de las lipoproteínas, favoreciendo una disminución del colesterol total y un aumento del C-HDL. La terapia oral indujo un aumento significativo de C-HDL y una disminución de la apoproteína B, mientras que la terapia transdérmica indujo una disminución significativa de la concentración de triglicéridos, lo cual confirma que la vía de administración tiene efectos diferentes sobre el metabolismo lipoproteico. El hallazgo más importante del presente estudio fue la disminución significativa del cociente Tg/C-HDL observada tanto con la vía oral como la transdérmica, lo cual podría indicar indirectamente no solo una disminución en la concentración de la molécula de LDL pequeña o fenotipo b, sino también, un incremento en la sensibilidad a la insulina inducida por la TH. Como expresión del efecto de la TH sobre los índices de resistencia y sensibilidad a la insulina, se observó que la terapia transdérmica induce un cambio más efectivo tanto en el HOMA como en los índices de sensibilidad a la insulina.

Contrario a lo observado en diversos estudios previos<sup>24</sup>, en este estudio la TH oral se asoció con un descenso significativo, no esperado, en la concentración de triglicéridos. Es bien conocido que el efecto favorable de los estrógenos sobre el metabolismo lipoproteico puede ser comprometido por los progestágenos<sup>25</sup> sin embargo, Chang y cols<sup>26</sup> demostraron que tanto la

medroxiprogesterona como la dihidrogesterona administradas en forma cíclica tienen un efecto favorable sobre la concentración de C-HDL y colesterol total pero causan un aumento de los triglicéridos. El descenso de Tg observado en este estudio no puede ser explicado por el efecto progestacional.

A pesar de los efectos benéficos observados en el metabolismo lipoproteico, los resultados en este estudio deben ser interpretados con cautela. El estudio WHI<sup>27</sup> demostró que mujeres postmenopáusicas sanas que recibían TH podrían tener más eventos cardiovasculares y tromboembólicos; por lo que el reducir el riesgo para ECV es más complejo que el obtener cambios beneficiosos en el metabolismo lipoproteico. Es interesante señalar que en el estudio WHI las mujeres tenían un promedio de edad de 64 años y el esquema de tratamiento era oral combinado continuo y no se evaluó el efecto de la administración cíclica de progesterona y de otras rutas de administración. El efecto de la TH ha sido muy controversial, y en algunos países las autoridades sanitarias han replanteado la discusión sobre el uso de la TH en mujeres hipertensas. En la revisión realizada por Mueck, y cols<sup>28</sup> 2004, se demostró que las mujeres postmenopáusicas hipertensas tienen un riesgo muy bajo de aumentar la PA durante la TH, incluso en algunos estudios, la TH transdérmica se asocia con una mayor reducción de la PA. En este trabajo, la TH resultó beneficiosa para el control de la PA, viéndose un efecto mayor con la vía transdérmica. Debe señalarse que en algunas pacientes puede haber predisposición para desarrollar una reacción anormal a la TH, por lo que se requiere una evaluación cuidadosa de otros factores de riesgo cardiovascular que permitan identificar precozmente estas pacientes.

Es bien conocido que la resistencia a la insulina se relaciona con hiperandrogenismo<sup>29</sup>. Similar a lo reportado por otros autores<sup>30,31</sup> el descenso de los andrógenos observado en este trabajo, se asoció con cambios favorables en los índices HOMA, QUICKI e ISI, lo que podría sugerir que la TH al mejorar la sensibilidad a la insulina podría secundariamente reducir también los efectos metabólicos de los andrógenos en mujeres postmenopáusicas.

En conclusión, la TH combinada, cíclica tiene efectos favorables sobre la PA, dislipidemia e índices de acción insulínica lo cual podría disminuir el riesgo de ECV en la mujer postmenopáusica hipertensa; siendo la vía transdérmica más efectiva que la oral, se recomienda su uso preferencial en este grupo de pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reaven GM, Chen YD-I, Jeppessen J, Meaux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense, low density lipoproteins particles. *J Clin Invest* 1993;92:141-6.

2. Miller GJ, Miller NE. Plasma high-density-lipoprotein concentration and development of ischemic heart disease. *Lancet* 1975;1:169-173.
3. Carlson LA, Bottiger LE, Ahfeldt PE. Risk factors for myocardial infarction in the Stockholm prospective study: a 14-year-follow-up focusing on the role of plasma triglycerides and cholesterol. *Acta Med Scand* 1979;206:351-360.
4. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level in a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of 'population-based prospective studies. *J Cardio Risk* 1996;3:213-219.
5. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Reslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:2520-2525.
6. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, Simon J, Krauss RM. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease?. *Am J Cardiol* 2005;96:399-404.
7. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991;20:47-63.
8. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-1037.
9. Notelovitz M. Estrogen replacement therapy: indications, contraindications, and agent selection. *Am J Obstet* 1989;161:1832-1841.
10. Wilcox JG, Hatch IE, Gentschein E, Stanczyk FZ, Lobo RA. Endothelin levels decrease after oral and non oral estrogen in postmenopausal women with increase cardiovascular risk factors. *Fertil Steril* 1997;67:273-277.
11. Knopp RH. Estrogen replacement therapy for reduction of cardiovascular risk in women. *Curr Opin Lipidol* 1991;2:240-247.
12. Kushwaha RS. Female sex steroids hormones and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1992;3:167-172.
13. Mendoza SG, Velazquez E, Osuna A, Hamer T, Glueck CJ. Postmenopausal cyclic estrogen-progestin therapy lowers lipoprotein (a). *J Lab Clin Med* 1994;123:837-841.
14. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991;20:47-63.
15. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-37.
16. Sendag F, Karadadas N, Ozsener S, Bilgin O. Effects of sequential combined transdermal and oral replacement therapies on serum lipid and lipoproteins in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2002;266:38-43.
17. Brown MD, Korytkowski MT, Zmuda JM, McCole SD, Moore GE, Hagberg JM. Insulin sensitivity in postmenopausal women: independent and combined associations with hormone replacement, cardiovascular fitness, and body composition. *Diabetes Care* 2000;23:1731-176.
18. Ryan AS, Nicklas BJ, Berman DM. Hormone replacement therapy, insulin sensitivity, and abdominal obesity in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2002;25:127-133.
19. Espeland MA, Hogan PE, Fineberg SE, Howard G, Schrott H, Waclawiw MA, Bush TL. Effects of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations. PEPI investigators. *Postmenopausal Estrogen/Progestin interventions. Diabetes Care* 1998;21:1589-1595.
20. Shakir YA, Samsioe G, Nerbrand C, Lidfeldt. Combined hormone therapy in postmenopausal women with features of metabolic syndrome. Results from a population-based study of Swedish Women's Health in the Lund Area Study. *Menopause* 2004;11:549-555.
21. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Charlton SK. Estrogen use, hypertension and stroke in postmenopausal women. *J Chron Dis* 1978;31:389-392.
22. Mueck AO, Seeger H. Effects of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas* 2004;49:189-203.
23. Lokkegaard E, Eplöv LF, Koster A, Garde G. Cardiovascular risk factors in a cohort of Danish women born in 1936 prior to use of hormone therapy. *Maturitas* 2005;51:221-226.
24. Gosland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril* 2001;75:898-915.
25. The Writing Group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995;273:199-208.
26. Chang TC, Lien YR, Chen M, Cheng SP, Chen RJ, Chow SN. Effect of conjugated equine estrogen in combination with two different progestogens on the risk factors of coronary heart disease in postmenopausal Chinese women in Taiwan: a randomized one-year study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004 Jul;83:661-6.
27. Writing Group for the Women's health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-333.
28. Mueck AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas* 2004;49:189-203.
29. Maturana MA, Spritzer PM. Association between hyperinsulinemia and endogenous androgen levels in peri- and postmenopausal women. *Metabolism* 2002;51:238-243.
30. Christodoulakos G, Lambrinouadaki I, Panoulis C, Sioulas V, Rizos D, Caramalis G, Botsis D, Creatas G. Serum androgen levels and insulin resistance in postmenopausal women: association with hormone therapy, tibolone and raloxifene. *Maturitas* 2005;50:321-330.
31. Andersson B, Mattsson LA, Hahn L, Marin P, Lapidus L, Holm G, Bengtsson BA, Bjorntorp P. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:638-643.