

POSTMENAPOZAL HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNİN LİPİD PROFİLİNE ETKİSİ *

Önder ÇELİK¹, Nilüfer ÇELİK², Ata ÖNVURAL¹, Banu Önvural³

THE EFFECTS OF POSTMENOPAUSAL HORMONE REPLACEMENT THERAPY TO SERUM LIPPROTEIN A LEVELS AND ITS RELATION WITH THE CORONARY ARTERY DISEASES

Summary: 43 healthy postmenopausal patients were included to evaluate the effects of postmenopausal hormone replacement (HRT) and multivitamin therapy on serum lipoprotein-a (Lp-a) and risk factors of cardiovascular diseases such as LDL cholesterol (LDL-C), HDL cholesterol (HDL-C), total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) levels. In the first group, 19 patients were given cyclic conjugated equine oestrogen (0,625 mg/day for 21 days and 5 mg/day medroxyprogesterone acetate for the last 10 days of the menstrual cycle), in the second group, 10 patients were given multivitamin therapy and the last group was the control group. Serum Lp-a, LDL-C, HDL-C, TC and TG levels were determined initially and 6 months after the beginning of the therapy.

The mean baseline Lp-a levels of HRT group, multivitamin group and control group were calculated as 24.9±21.7, 15.2±10.1, 23.4±21.3 respectively. After the 6th month of the therapy mean serum Lp-a levels were calculated as 20.7±18.3, 17.3±10.8, 22.9±21.2 respectively. Only in HRT group decrease in serum Lp-a, LDL-C and TC levels and increase in HDL-C levels after the treatment was statistically significant ($p<0.05$). Other parameters of HRT group, multivitamin group and control group did not show any statistically significant differences. According to this study HRT decreases serum Lp-a, TC and LDL-C and increases the HDL-C levels. HRT may be beneficial to reduce the risk factors of cardiovascular diseases for postmenopausal women.

Key Words: Hormone replacement therapy, Conjugated equine oestrogene, Lipoprotein (a).

Özet: Postmenapozal hormon replasman tedavisi (HRT) ve multivitamin tedavisinin, majör kardiyovasküler hastalık risk faktörleri olan; serum lipoprotein a (Lp(a)), LDL kolesterol (LDL-C), HDL kolesterol (HDL-C), total kolesterol (TC) ve trigliserid (TG) düzeyleri üzerine olan etkisini araştırmak amacıyla, 43 postmenapozal sağlıklı hastadan, 19 hastaya 21 gün siklik konjuge equin östrojen (0.625 mg/gün ve siklusun son on günü 5 mg/gün medroksiprogesteron asetat), 10 hastaya polivitamin tedavisi verildi. 14 hastada kontrol grubu olarak belirlendi. Tedavi öncesi ve altı ay süren tedavi sonrası serum Lp (a), LDL-C, HDL-C, total kolesterol ve TG düzeyleri ölçüldü.

HRT, vitamin tedavisi alan ve kontrol grubundaki hastaların tedavi öncesi serum Lp(a) düzeyleri sırasıyla; 24.9±21.7, 15.2±10.1, 23.4±21.3 olarak bulunmuştur. Tedavi sonrası serum Lp(a) değerleri ise sırasıyla; 20.7±18.3, 17.3±10.8, 22.9±21.2 olarak ölçülmüştür. Yalnızca HRT grubunda serum Lp(a), LDL-C ve TC düzeylerindeki düşüş, HDL-C düzeylerindeki artış anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). HRT grubu, vitamin grubu ve kontrol grubundaki diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu çalışma HRT'nin postmenapozal kadınlarda Lp(a), LDL-C ve TC düzeylerini düşürerek, HDL-C düzeylerini yükselterek kardioprotektif etkisi olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Hormon replasman tedavisi, Konjuge equin östrojen , Lipoprotein (a)

1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

2 SSK İzmir Eğitim Hastanesi Buca Dispanseri Biyokimya Bölümü

3 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

* Bu çalışma '5 th International Congress of Obstetrics and Gynecology', İzmir, 5-8 Mayıs 1999'da poster olarak sunulmuştur.



GİRİŞ

Kadınlarda reproduktif yaşamları boyunca koroner arter hastalığı (KAH) insidansı erkeklere göre daha düşüktür ve daha ileri yıllarda görülür. Bunun nedenleri çok değişik olsa bile; genç kadınlarda östrojene bağlı olan yüksek HDL düzeyleri, bu koruma için belirgin bir faktördür. Yetişkinlik dönemi süresince kadınlarda HDL-C düzeyleri daha yüksek olup, postmenopozal yıllarda da devam eder. LDL-kolesterol düzeyleri, premenopozal kadınlarda erkeklerden daha azdır; ancak menopozdan sonra aniden yükselir. Menopozdan sonra aterosklerotik lipidler 60 yaşına kadar arttığı için koroner kalp hastalığı riski kadınlarda iki katına çıkar. Bununla birlikte; tüm yaşlar gözönüne alınırsa HDL-kolesterol değerleri kadınlarda erkeklere nazaran 10 mg/dL daha fazladır. Bu yüksek HDL düzeyleri, kadınlarda östrojenin (HDL arttırıcı) etkisini, erkeklerde ise androjenlerin (HDL azaltıcı) etkisini net bir şekilde yansıtmaktadır. Kabaca menopoz yaşlarında (48-55 yaşlar), ortalama kolesterol düzeyi kadınlarda erkeklere göre daha fazla yükselir. Özellikle bu yaşlarda HDL-C düzeyinin düştüğü, LDL-C düzeyinin ise arttığı gösterilmiştir (1). İki büyük prospektif çalışmadan elde edilen sonuçlar, kadınlarda HDL-kolesterolün, LDL-kolesterolle göre kardiovasküler hastalıkla daha yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (2).

Lp(a) düşük dansiteli lipoproteinlerin LDL reseptörlerine bağlanan bir alt sınıfıdır. Lp(a)'nın ateroskleroz ve arteriyel tromboza eğilimli kadınların belirlenmesinde önemli bir gösterge olduğu kanıtlanmıştır (3). Lp(a)'nın bir alt fraksiyonu olan apolipoprotein(a) yapısal olarak fibrinolitik bir enzim olan plazminojene büyük bir benzerlik göstermektedir. Bu nedenle apolipoprotein(a) fibrine bağlanıp, doku plazminojenini inhibe ederek ya da fibrinin

plazmin tarafından eritilmesini engelleyerek, fibrinolizi bloke edebilir. Lp(a), fibrinden zengin pıhtıların oluşumuna da yardımcı olarak, hasara uğramış kan damarlarının onarımına destek olur. Ancak, aşırı miktarda Lp(a), plazminojen gibi fibrini çözme yeteneğine sahip olmadığı için aterosklerozu hızlandırır. Lp(a)'nın koroner kalp hastalığında (KKH) önemli rolü olduğu gösterilmiştir (4) Lp(a), özellikle prematür KKH aile öyküsü olan kişilerde yüksektir. Yüksek lipoprotein düzeyleri bir şekilde myokard infarktüsü (MI) ve inmede rol oynamakla birlikte, rollerinin ne olduğu tam olarak bilinmemektedir. Hormonal, metabolik ve sex hormon düzeyleri tarafından etkilenmekle birlikte, Lp(a)'nın serum kosantrasyonları esas olarak apolipoprotein(a) gen lokusu tarafından kontrol edilir (5-6).

Niacin, neomicine ve omega-3 yağ asitleri Lp(a) düzeylerinde orta derece bir düşüş sağlarken, gemfibrozil dışında birçok konvansiyonel hiperlipidemi tedavisi kaydedeğer bir düşüşe neden olmaz (7-8). Anabolik-androjenik bir steroid olan Stanozol, Lp(a) düzeylerinde anlamlı bir azalmaya neden olur (9). Prostat kanseri nedeniyle östrojen tedavisi alan erkek hastalarda tedavi süresince serum Lp(a) düzeylerinde düşme saptanır (10). Postmenopozal semptomların tedavisinde kullanılan sentetik anabolik-androjenik bir madde olan Tibolon'da Lp(a) düzeylerinde %48'lik bir düşüşe neden olur (11).

MATERYAL VE METOD

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı menopoz polikliniğine 1997-1998 yılları arasında başvuran, yaşları 45 ile 64 arasında değişen ve aşağıda belirtilen kriterlere uyan 43 sağlıklı postmenopozal kadın üzerinde yapıldı. Bir yıldan uzun süren sekonder amenoreli hastalar, yüksek FSH, LH düzeyleri (> 50 mIU/mL) ve düşük

östradiol düzeylerine (< 20 pg/mL) sahip hastalar ve son iki ay içerisinde herhangi bir medikasyon almayanlar çalışmaya dahil edildi. Bu kriterlerin dışında diyabetik ve diğer endokrinopatileri olan hastalar ile ailesel hiperkolesterolemisi olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya katılan bütün hastalar tedavi öncesi, jinekolojik muayene, meme muayenesi, abdominal ultrasonografi ve servikal sitoloji ile değerlendirildi.

43 postmenapozal hastanın 19'una 21 gün siklik equin-konjuge östrojen 0.625mg/gün ve siklusun son on günü 5mg/gün medroksiprogesteron asetat, 10 hastaya polivitamin tedavisi verildi. 14 hasta kontrol grubu olarak seçildi.

Plazma lipid determinantlarının ölçümü: 12 saatlik açlığı takiben tedavi ve kontrol grubundaki hastalardan düz kan ve etilendiamintetraasetikasit (EDTA) içeren tüplere kan örnekleri alındı. Örnekler +4°C de 1500 g'de 10 dk. süreyle santrifüj edilip plazmaları ve serumları ayrıldı. Daha sonra elde edilen plazmalarda; total kolesterol, trigliserid, HDL-C, LDL-C, serumlarda ise Lp(a) düzeyleri ölçüldü. HDL-C düzeyleri direkt olarak, kolesterol esteraz ve kolesterol oksidazın katalizlediği enzimatik yöntemle, Randox (Antrim, United Kingdom) kiti ile, Hitachi 747 - 200 (Japan) otoanalizöründe çalışıldı. LDL-C düzeyleri; Biocon (Burbach, Germany) ticari kiti ile enzimatik olarak çalışıldı. Lp(a) analizi, Lp(a)

ELISA (Boehringer Mannheim) kiti kullanılarak fotometrik yöntemle yapıldı. Total kolesterol ve trigliserid konsantrasyonları Randox (Antrim, United Kingdom) ticari kitleri ile Hitachi 747 - 200 (Japan) otoanalizöründe çalışıldı. Tedaviden 6 ay sonra alınan kan örneklerinde yukarıdaki biyokimyasal analiz yöntemleriyle her üç grupta da parametreler yeniden çalışıldı.

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analizler Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi, Mann Whitney-U testi ve Kruskal Wallis tek yönlü varyans analizi kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

HRT grubu, multivitamin ve kontrol grubundaki bireylerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası Lp(a), HDL-C, LDL-C, TC, TG düzeyleri ve p değerleri Tablo I'de gösterilmiştir.

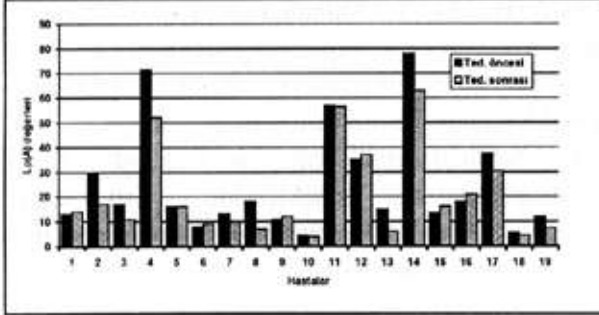
HRT alan grupta tedavi öncesi serum Lp(a) düzeylerinin ortalaması 24.92 ± 21.72 olup tedavi sonrası serum Lp(a) düzeylerinin ortalaması ise 20.74 ± 18.34 'tür. Tedavi sonrası serum Lp(a) düzeylerindeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.03$) (Şekil 1).

Multivitamin grubu ve kontrol grubundaki bireylerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum Lp(a) ve plazma HDL-C, LDL-C, TC ve TG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Şekil 2).

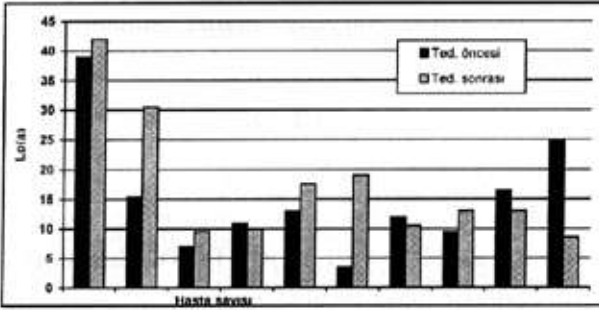
Tablo 1. HRT, multivitamin ve kontrol grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası parametrelerinin istatistiksel analizi.

	HRT Grubu			Multivitamin Grubu			Kontrol Grubu		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
Lp(a)	24.9 ± 21.7	20.7 ± 18.3	0.038*	15.2 ± 10.2	17.4 ± 10.7	0.359	23.4 ± 21.3	22.9 ± 21.3	0.944
HDL-C	39.2 ± 8.7	42.5 ± 8.5	0.026*	48.0 ± 10.6	49.4 ± 10.4	0.798	35.1 ± 6.9	37.0 ± 8.0	0.271
LDL-C	138.2 ± 31.9	126.4 ± 32.6	0.012*	132.2 ± 41.2	133.3 ± 34.0	1.000	139.2 ± 29.1	139.0 ± 35.8	0.925
TC	231.1 ± 45.8	213.5 ± 49.1	0.000*	237.5 ± 43.2	244.0 ± 39.8	0.507	249.1 ± 37.7	246.9 ± 42.8	0.753
TG	158.1 ± 70.9	149.5 ± 66.2	0.055	152.5 ± 64.7	163.9 ± 54.4	0.202	163.3 ± 74.7	163.2 ± 60.6	0.925

*: Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Testine göre istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 1. HRT alan hasta grubunun (Grup I) tedavi öncesi ve tedavi sonrası plazma Lp(a) değerlerinin grafiksel olarak karşılaştırılması



Şekil 2. Multivitamin grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası Lp(a) değerlerinin grafiksel olarak karşılaştırılması.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Pubertenin başlangıcından menopoza kadar olan dönemde kadınlar erkeklere göre daha düşük LDL-C fakat daha yüksek HDL-C düzeylerine sahiptir. Bu durum menopoza kadar kadınları koroner arter hastalığına karşı koruyucu bir faktördür (12-13).

Menopoz sonrası ise LDL-C düzeyleri artarken HDL-C düzeylerinde düşme ortaya çıkar ve KAH'a karşı eğilim artar (14-15). Ayrıca menopoz sonrası aterojenik bir lipoprotein olan Lp(a) düzeyleride yükselir (16).

Genetik olarak belirlenen Lp(a)'nın serum düzeyleri yaş, diyet, hayat tarzı ve diğer lipoprotein risk faktörlerinden etkilenmez (17). Toplumun büyük kısmında düzeyi 20 mg/dl'nin altındadır (18). Lp(a) ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür (17). Lp(a) düzeyinin 30 mg/dl'nin

üstüne çıkması koroner arter hastalığı riskini iki kat veya daha fazla artırır (18). Örem ve ark.(19) ülkemizde yaptıkları bir çalışmada normal kişilerde plazma Lp(a) düzeylerini 21 ± 17 mg/dl; koroner arter hastalığı olanlarda 41 ± 21 mg/dL, iki grup ortalaması arasındaki farkı ise $p < 0,001$ düzeyinde bulmuşlardır. Bu istatistiksel olarak anlamlıdır.

Oral östrojen kullanımı HDL-C'ün plazma düzeylerinde %15'lik bir artış ve LDL-C'ün plazma düzeylerinde %15'lik bir azalma yapar (19). HDL-C'deki 1 mg/dL artış, KAH riskinde %3-5'lik bir azalmaya yol açarken, LDL-C'deki 1 mg/dL azalış KAH'da %2'lik bir risk azalmasına neden olmaktadır. Ayrıca oral östrojen tedavisi HDL-C'ün majör proteini olan apo A-I de artışa neden olurken, muhtemelen LDL-C'deki düşüşü yansıtan apo B düzeylerinde azalmaya neden olur (15). Fakat oral östrojen tedavisi yukardaki olumlu etkilerine karşı plazma trigliserit düzeylerinde belirgin artışa neden olur. Trigliserit artışıyla KAH arasındaki ilişki çok açık değildir (15-20). Östrojenin kan basıncını ve açlık kan glukozu düzeylerini düşürücü etkisi kardioprotektif etkisine katkıda bulunmaktadır (6-15-20). Bazı hayvan çalışmalarında östrojenin lipoprotein metabolizmasından bağımsız olarak vasküler duvarda ateroskleroz gelişimini engellediğine dair bilgiler vardır (15).

HRT verdiğimiz hastalarda altı aylık tedavi sonrası, ortalama serum Lp(a) düzeylerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı ve literatürle de uyumludur. HRT verdiğimiz hastalarda serum Lp(a) düzeylerindeki düşüş bazal Lp(a) düzeylerinden bağımsızdı, ancak bazal Lp(a) düzeyleri çok yüksek olanlarda bu düşüş çok belirgindi.

Yine hormon replasman tedavisi verdiğimiz hastalarda LDL-C ve TC düzeylerindeki düşüş, HDL-C değerlerindeki artış literatürle uyumludur. Ancak TG düzeylerindeki değişiklik literatürle uyumlu olmadığı gibi, tedavi sonrası plazma TG

düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir. Biz bunu oral östrojen tedavisinin karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrayarak TG metabolizmasını olumsuz yönde etkilemesine bağladık. Oral östrojen tedavisinden sonra, portal sistemdeki östrojen konsantrasyonu periferedekinden 5-6 kat daha yüksektir. Portal sistemdeki bu yüksek değerler ilk geçiş etkisine neden olmakta; LDL katabolizmasını artırırken TG'lerin kullanımını azaltmakta ve TG seviyelerinin artmasına neden olmaktadır.

Vitamin tedavisi verdiğimiz hastalarda ve kontrol grubunda; Lp(a), LDL-C, HDL-C, TC ve TG parametrelerinden hiçbirinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Bu çalışmada açık olmayan nokta Lp(a) plazma düzeylerindeki azalmanın östrojen, progesteron veya her ikisinin toplam etkisinden mi kaynaklandığıdır. Tek başına östrojen tedavisi, plazma Lp(a), LDL-C ve TC düzeylerini düşürürken, HDL-C seviyelerini artırmaktadır. Oral östrojen tedavisi rejimlerinde görülen karaciğerden ilk geçiş etkisi ve buna bağlı olarak TG düzeylerinde saptanan olumsuzluklar, transdermal tedavilerde ortaya çıkmamaktadır. Öte yandan 19 karbonlu progesteronların HDL-C ve LDL-C seviyelerinde yaptıkları olumsuz etkiler 21 karbonlu progesteronlarda görülmemektedir. Ayrıca progesteronlar hem tek başına hemde östrojenlerle birlikte plazma Lp(a) düzeylerinde azalmaya yol açarlar. Progesteronlar, östrojenlerin aksine plazma TG düzeyleri üzerine olumlu etkiye sahiptir. Bu bilgiler ışığında, Lp(a) düzeylerindeki azalmanın, östrojen ve progesteronun hem tek tek, hemde kombine etkilerine bağlı olduğu düşünüldü.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, anabolik-androjenik steroidler Lp(a)'da ve HDL-C düzeylerinde belirgin bir düşüşe neden olurken, LDL-C düzeylerini artırır. Östrojen ise plazma Lp(a) ve LDL-C düzeylerini düşürürken, HDL-C seviyelerinde artışa neden olur. Ancak oral

östrojen tedavisi TG düzeylerinde istenen olumlu etkiyi sağlayamayabilir. Bu olumsuz etkinin de karaciğerden ilk geçiş etkisine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. TG düzeylerinde anlamlı bir düşüş sağlayabilmek için ya transdermal terapötik sistemin kullanılması ya da östrojenin, progesteronla kombinasyonunun uygun olacağı düşünüldü (12-13-14-15).

Endometriumu koruyan ancak, lipidler ve lipoprotein profili üzerinde önemli bir etki yaratmayan progestasyonel bir dozun elde edilebilir olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır (21). Ayrıca; östrojenin lipid ve lipoprotein profilinden bağımsız mekanizmalarla da etkisi olduğuna dair giderek artan bilgiler, tedavide progestin bulunmasından kaynaklanan endişeleri azaltmaktadır (22). Hormon tedavisinin, postmenopozal kadınların sağlıklı olmalarında önemli bir rolü olduğunu ve bu nedenle de kontrol altında ve güvenle kullanılabileceğini desteklemekteyiz. Östrojen tedavisine progesteron eklenmesinin, östrojenin yararlı etkilerini hafiflettiği yönündeki düşünceler önemini yitirmeye başlamıştır. Bununla birlikte progestinler yapısal olarak heterojendir. C-21 deriveleri (MPA) lipid profili üzerine, C-19 nor derivelerinden daha az olumsuz yan etkilere sahiptir. Bu çalışmada da konjuge östrojen tedavisine MPA eklememiz östrojenin lipid profili üzerine olan olumlu etkilerini değiştirmemiştir.

Seks hormonlarının plazma Lp(a) düzeylerini nasıl etkilediği bugüne kadar tam olarak anlaşılamamıştır. Lp(a), LDL reseptörlerinin katabolizmasından oluşan en küçük parça olabilir. Fakat alternatif yollarında olabileceği düşünülmelidir. Çünkü bu çalışmada da olduğu gibi, plazma Lp(a) düzeylerindeki azalma, LDL-C düzeylerindeki azalmadan daha belirgindir. Bu bilgi bize bu iki plazma lipoproteininin katabolizmasında farklı mekanizmaların rol alabileceğini düşündürmektedir.



İnsanlarda Lp(a)'nın hangi düzeylerinin ateroskleroz gelişimini engellediği veya bu süreci geri döndürdüğü, fibrinoliz ve trombozis üzerine hangi miktarlarda etkili olduğuna dair yeterli yayın yoktur. Bu durum ileride araştırmalara konu olabilir. Bu çalışma seks hormonlarının Lp(a) metabolizması üzerine olan direkt etkilerini desteklemiştir. HRT'nin postmenopozal kadınlarda Lp(a), apo B, LDL-C ve TC düzeylerini düşürürken, HDL-C ve apo AI düzeylerini yükselterek kardioprotektif etkisi olduğu ortaya konulmuştur. Koroner ilaç projesinde niacin 3g/gün'lük dozlarda kolesterolde %10, trigliseritte %28'lik bir azalma sağlamıştır. Bunun dışında HDL₂ kolesterol düzeylerinde artışa, Lp(a) seviyelerinde de orta derece bir düşüşe neden olmuştur (6-7).

Bu çalışmada, polivitaminlerin içerisinde niasin içermesine rağmen Lp(a) düzeylerinde düşüşe neden olmamasını, niasin dozunun düşüklüğüne bağladık. Bu bilgiler ışığında polivitamin tedavisinin; lipoprotein profili üzerinde herhangi olumlu veya olumsuz bir etkiye sahip olmadığını söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Matthews KA, Meilahn E, Kutler LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. (1989) Menopause and risk factors of coronary heart disease. *New Engl J Med.* 321: 641.
2. Jacobs DR Jr, Mebane IL, Bangdiwala SI, Criqui MH, Tyroler HA. (1990) High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol.* 131: 32.
3. Campos H, McNamara JR, Wilson PW, Ordovas JM, Schaefer EJ. (1988) Differences in low density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 67:30.
4. Wenger NK, Speroff L. (1993) Cardiovascular health and disease in women. *New Engl J Med.* 329: 247.
5. Nasr A, Breckwoldt M. (1998) Estrogen replacement therapy and cardiovascular protection: lipid mechanisms are the tip of an iceberg. *Gynecol Endocrinol.* 12(1):43-59.
6. Jay M. Sullivan, MD, Memphis, Tennessee. (1996) Estrogen Replacement Therapy. *Am J Med.* 101(suppl 4A):56S-60S.
7. Martin KA, Freeman MW. (1993) Postmenopausal hormone-replacement therapy (Editorial). *N Engl J Med.* 328:1115-7.
8. Kushwaha RS. (1992) Female sex steroid hormones and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 3:167-72.
9. Knopp RH. (1989) The effects of oral contraceptives and postmenopausal estrogens on lipoprotein physiology and atherosclerosis. In: Halbe HW, Rekers JI, eds. *Oral contraception into the 1990s.* New York: Parthenon. 31-45.
10. Knopp RH. (1990) Effect of sex steroid hormones on lipoprotein levels in pre and post menopausal women. *Can J Cardiol.* 6(suppl B):31B-5B.
11. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. (1991) Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the Nurses Health Study. *N Engl J Med.* 325:756-62.
12. Howard GC, Pizzo SV. (1993) Biology of disease: lipoprotein(a) and its role in atherothrombotic disease. *Lab Invest.* 69:373-86.
13. Henriksson P, Angelin B, Berglund L. (1991) Hormonal effects on serum Lp(a) levels: marked reduction during estrogen treatment in males with prostatic cancer (abstract). *Arterioscler Thromb.* 11:1423a.
14. Scanu AM, Gunter MF. (1990) Lipoprotein(a). *J Clin Invest.* 85:1709-15.
15. Rymer J, Crock D, Sidhu M, Chapman M, Stevenson JC. (1993) Effects of tibolone on serum concentrations of lipoprotein(a) in postmenopausal women. *Acta Endocrinol (Copenh).* 128:259-62.
16. Jones PH, Gotto AM Jr, Pownall HJ, et al. (1991) Effect of gemfibrozil on plasma lipoprotein(a) levels in type IIa hyperlipoproteinemic subjects (abstract). *Arteriosclerosis Thromb.* 11:1423a.
17. Sandkamp M, Assmann G. (1990) Lipoprotein(a) in PROCAM participants and young myocardial infarction survivors. In: Scanu AM, ed. *Lipoprotein(a): 25 years of progress.* Orlando, Florida: Academic Press, 205-10.
18. Knopp RH. (1991) Estrogen replacement therapy for reduction of cardiovascular risk in women. *Curr Opin Lipidol.* 2:240-7.
19. Örem A., Değer O., Kulan K., Önder E., Kiran E., Uzunosmanoğlu D. (1995) Evaluation of lipoprotein (a) as a risk factor for coronary artery disease in the Turkish population. *Clinical Biochemistry.* 28:171-173.
20. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993;269:3015-23.
21. Patsch W., Gotto A. M. (1996) Apolipoproteins: Pathophysiology and clinical implications. *Methods in Enzymology.* 263: 3-32.
22. Galle J., Bengen J., Schollmeyer P., Wanner C. (1995) Impairment of endothelium-dependent dilatation in rabbit renal arteries by oxidized lipoprotein(a): role of oxygen-derived radicals. *Circulation.* 92:1582-1589.