

# Östrojenlerin Antiaterojenik Etkinliğinde Plazma Lipid Profilini Düzeltici ve Lipid Peroksidasyonunu Engelleyici Özelliklerinin Yeri

## THE ROLE OF ESTROGENS IN IMPROVING PLASMA LIPID PROFILE AND PREVENTING LIPID PEROXIDATION IN ANTIATHEROGENIC EFFECTS

Serdar YARDIMCI\*

\*Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, ANKARA

### Özet

Mevcut veriler menopoz sonrası östrojen yerine koyma tedavisinin aterosklerotik kalp-damar hastalıklarından korunmada önemli bir rol oynadığını açığa çıkarmıştır. Günümüze kadar östrojen tedavisine bağlı antiaterojenik etkiye aracılık eden çok sayıda mekanizma tarif edilmiştir. Bu derlemede östrojenlerin plazma lipid profili üzerindeki etkileri ve lipid peroksidasyonunu engelleyici özellikleri tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Östrojenler, Plazma lipid profili, Lipid peroksidasyonu

T Klin Tıp Bilimleri 2000, 20:47-53

### Summary

Present data revealed that post-menopausal estrogen replacement therapy played a crucial role in prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. Up to day, multiple mechanisms related to estrogen replacement therapy-induced antiatherogenic effect has been described. In this review, effects of estrogens on plasma lipid profile and preventive effects on lipid peroxidation has been discussed.

**Key Words:** Estrogens, Plasma lipid profile, Lipid peroxidation

T Klin J Med Sci 2000, 20:47-53

Bu derlemede; menopoz sonrası yapılan hormon yerine koyma tedavisinin kadınları aterosklerotik kalp-damar hastalıklarından koruyucu etkilerine aracılık eden ve başlıca iki önemli mekanizma olan östrojenlerin plazma lipid profilini düzeltici ve lipid peroksidasyonunu engelleyici özelliklerini güncel bilgilerin ışığında bir arada değerlendirmek amaçlanmıştır.

Menopoz sonrası yapılan östrojen tedavisinin osteoporozu yavaşlatıcı, menopozal semptomları düzeltici ve kalp-damar hastalıklarından koruyucu etkileri uzun zamandan beri bilinmektedir (1-10). Bu nedenlerle özellikle 1980'li yıllardan itibaren

menopoz sonrası dönemdeki kadınlarda östrojen kullanımı önemli derecede artış göstermiştir (11). Yine de östrojen yerine koyma tedavisine tüm dünyada hala gerekenden oldukça az sayıda kişiye başvurulduğu kabul edilmektedir (12). Kullanım oranındaki düşüklüğün yanısıra östrojen tedavisine başlayan kadınların önemli bir kısmı da tedavinin başlangıcından itibaren iki yıl içinde tedaviyi kendi kararlarıyla terketmektedirler (12). Tedaviyi terketmelerinin başlıca sebepleri unutkanlık veya kansere yakalanma korkusudur (12). Tedaviyi önemsemeleri veya korkularının altında çoğu kez östrojen yerine koyma tedavisinin sağlayacağı faydalar ve taşıdığı riskler hakkında yeterli bilgiye sahip olmamaları yatmaktadır (12).

**Geliş Tarihi:** 17.06.1999

**Yazışma Adresi:** Dr.Serdar YARDIMCI  
Yüksel Cad. No: 33/14  
Kızılay, ANKARA

### Östrojen Kullanımı ve Kalp-Damar Hastalıkları Arasındaki İlişki

Birçok geniş kapsamlı araştırma sonucu, östro-

jen yerine koyma tedavisinin menopoz sonrası dönemde kadınları koroner kalp-damar hastalıklarından koruyucu etkisine işaret etmektedir (3,5,7-11,16). Epidemiyolojik çalışmalar doğal östrojenler kullanılarak yapılan östrojen yerine koyma tedavisinin kalp-damar hastalıklarına yakalanma riskini %30 ile %50 civarında azalttığını ortaya koymuştur (7,10,14,17-19). Stampfer ve ark. menopoz sonrası dönemde östrojen kullananlardaki kalp hastalıklarından ölüm riskinin daha düşük oluşunu tıkaçıcı koroner hastalıklarının gelişimindeki azalmaya bağlamışlardır (20). Mamafih, menopoz sonrası östrojen kullanımının faydaları ve riskleri konusunda birbirleri ile çelişen çalışma sonuçları da mevcuttur (11). Wilson ve ark. menopoz sonrası östrojen yerine koyma tedavisi verilen kadınlarda kalp-damar hastalıklarına bağlı veya tüm ölüm nedenleri içinde östrojen tedavisi yapılmayanlar ile bir fark olmadığını bildirmişlerdir (21). Plasebo ve tedavi uygulanacak grupları oluştururken yapılan seçimler, başvuru kriterleri ve takip yöntemlerindeki farklılıklarının birbiri ile çelişkili gibi görünen verilerin nedeni olabileceği ileri sürülmüştür (11). Östrojen tedavisi alanlar içinde değerlendirilen kişilerin kullanıma ara vermeleri, kalp-damar hastalıkları açısından yüksek risk faktörlerini taşıyan kişilerin bir grupta toplanmaları veya gruplar arasında beslenme alışkanlıkları, sosyo-kültürel yaşam, hareketlilik düzeyleri ve etnik yönden farklılıklar bulunmasının sonuçları etkilemiş olabileceği düşünülmektedir (11). Yukarıda birer örnekle açıklanan çelişkili çalışma sonuçlarına rağmen toplanan verilerin büyük çoğunluğu menopoz sonrası östrojen kullanımının kalp-damar hastalıklarından ölümlere karşı koruyucu etkisi olduğuna işaret etmektedir (9-11). Kadınlardaki ölüm nedenleri arasında kalp-damar hastalıklarının birinci sırada yer aldığına dikkat edilirse bu konunun toplum sağlığı açısından önemi de çok daha belirgin biçimde ortaya çıkmaktadır (11).

### **Östrojenlerin Menopoz Sonrası Kadınlarda Sağlık Üzerindeki Olumlu Etkilerine Aracılık Eden Mekanizmalar**

Günümüzde östrojen yerine koyma tedavisinin faydalı sonuçlarında birden fazla mekanizmanın rol oynadığı kabul edilmektedir. Faydalı etkileri açıklamak için ileri sürülen hipotezler arasında en fazla

araştırma konusu yapılan ve kabul göreni östrojen kullanımının plazma lipid profilinde değişiklikler yapmasıdır (1,9,19,22). Östrojenlerin plazma lipid profili üzerindeki antiaterojenik etkileri düşük kalp-damar hastalığı riski ile yakından ilişkili gibi görünmektedir (8,10,11,23).

### **Östrojenlerin Vücut Yağ Dağılımına Etkileri**

Menopoz sonrası dönemdeki kadınlarda yaşın ilerlemesi ile birlikte kas ve kemik kitlesi giderek azalırken vücut yağ kitlesi giderek artmakta, özellikle de gövdede yağ birikimi olmaktadır. (24-26). Yüksek vücut yağ yüzdesine sahip olma ve özellikle de gövdede yağ birikimi kalp-damar hastalıkları açısından yüksek riskin en önemli belirtilerinden biri olarak kabul edilmektedir (24,25). Plazma aterojenik lipoprotein konsantrasyonlarındaki yükseklik ile gövdede yağ birikimi arasında pozitif yönde ilişki olduğu ortaya konmuştur (25,26). Östrojen yerine koyma tedavisinin aterojenik lipoproteinlerin kullanımını arttırıp bir taraftan plazmadaki konsantrasyonlarının düşmesine aracılık ederken diğer taraftan özellikle gövdede yağ birikiminin azaltılmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (24-26).

### **Östrojenlerin Plazma Lipid Profiline Etkileri**

Pek çok çalışma plazma total kolesterol düzeyinin menopoz sonrası kadınlarda menopoza girmemiş aynı yaş grubundaki kadınlara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir (27,28). Bu sonuçlar, overlerin östradiol ve progesteron sekresyonu kesildikten sonra plazma kolesterol düzeyinin arttığına işaret etmektedir (6). Yine menopoz yaşında östrojen düzeyindeki azalma ile birlikte plazma trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K) düzeylerinde de hızlı bir şekilde yükselme olmaktadır (27). Östrojen kullanan menopoz sonrası dönemdeki kadınlarda ise kullanmayanlara göre plazma LDL-K düzeyleri daha düşük ve yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) düzeyleri daha yüksek bulunmaktadır (1,6,9,11,16,22,23,28-30). Soler ve çalışma grubu plazma östron düzeyinin, plazma HDL-K düzeyi ile pozitif yönde ilişkili ve LDL-K düzeyi ile ters yönde ilişkili olduğunu göstermişlerdir (31).

Walsh ve arkadaşları ise oral yolla düşük doz konjuge equine estradiol (0.625 mg/gün) kullanan kadınlarda plazma LDL-K düzeylerinin yanısıra ve çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (VLDL-K) düzeylerinin de düştüğünü tarif etmişlerdir (1). Vaziri ve çalışma arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 0.625 mg'lık konjuge equine estradiol ve medroksiprogesteron asetat verilen menopoz sonrası kadınlarda apolipoprotein A1 düzeyi ile birlikte HDL-K düzeylerinde anlamlı artışların, LDL-K düzeyinde önemli düşüşün olduğunu tesbit etmişlerdir (30). Cano ve ark. menopoz sonrası kadınlarda 8 aylık oral estradiol + medroksiprogesteron tedavisi ile plazma total kolesterol düzeyinin tedavi öncesi değerlerine göre %9, plazma LDL-K düzeyinin %12 oranında düştüğünü, plazma HDL-K düzeyinin ise %13 oranında arttığını ifade etmişlerdir (13). Östrojenlerin plazma LDL-K düzeyini düşürücü etkisinin aksine VLDL-K düzeyini azaltıcı etkisinin doz artımı ile ortadan kaybolduğu hatta yüksek dozlar kullanıldığında VLDL-K düzeyinin arttığı bildirilmiştir (1,31).

Östrojen verilen sıçanların hepatositlerinde ve domuzların kültür ortamında çoğaltılmış granüloza hücrelerinde LDL reseptörlerinin sayıca arttığı ortaya konmuştur. Hayvan deneylerinden elde edilen bu sonuçlar, östrojenlerin plazmadan LDL-K moleküllerinin uzaklaştırılmasını hızlandırıcı etkisi olduğunu düşündürmektedir. Bugün için östrojenlerin plazma LDL-K ve VLDL-K düzeylerini düşürücü etkileri, bu moleküllerin tüketimini arttırmaları ve/veya karaciğerden sentezini azaltmaları ile açıklanmaya çalışılmaktadır (1).

Östrojenlerin hepatik stimülasyon ile plazma HDL-K düzeyini yükselttiği ileri sürülmüştür (11). Yakın tarihlerde yapılan bir çalışmada östrojenlerin plazmada HDL-2'yi HDL-3'e göre çok daha fazla arttırdıkları gösterilmiştir. HDL-2'nin aterosklerotik damar bölgelerini de içine alacak şekilde dokularda birikmiş lipid-kolesterol moleküllerinin karaciğere taşınımında rol aldığı kabul edilmektedir (1). Tüm bu sonuçlar östrojenlerin antiaterojenik etkisinde plazma lipoprotein profili değişikliklerinin rol oynadığını açıkça destekler niteliktedir (10).

Yukarıda sayılan araştırma sonuçlarına rağmen bazı çalışmalarda östrojenlerin total kolesterol ve trigliserid düzeyleri üzerinde antiaterojenik yönde

etkileri olduğu tesbit edilememiştir (11). Bir çalışmada plazma LDL-K ve HDL-K düzeylerinin verilen östrojen dozundan etkilenmediği sonucuna varılırken plazma trigliserid düzeyinin de kullanılan östrojen dozuna bağımlı olarak arttığı tarif edilmiştir (1). Ayrıca yakın tarihlerde yapılan çalışmalar ile menopoz sonrası östrojen kullanımının yüksek dozlar tercih edildiğinde plazma VLDL-K konsantrasyonlarını arttırabildiği ve trombotik komplikasyonların gelişimini hızlandırabildiği de anlaşılmıştır (32). Benzer şekilde civciv karaciğer hücre kültürlerinde östrojenlerin yüksek dozlarda VLDL sekresyonunu stimüle edici etkinliğinin gösterilmiş olması, östrojenlerin VLDL üretimini arttırarak hipertrigliseridemiye yatkınlık oluşturabileceğini düşündürmüştür. Bu değişiklikler bilindiği üzere aterogenezi hızlandıran etkiler içinde yer almaktadır (1).

Yukarıda açıklanan sebeplerden ötürü östrojenlerin kalp-damar hastalıklarından koruyucu etkisini basitçe plazma lipid profili değişiklikleri ile açıklamak günümüzde yeterince tatmin edici bulunmamaktadır. Bu nedenlerle östrojen yerine koyma tedavisinin olumlu etkilerine aracılık eden mekanizmaların birden fazla olduğu kabul görmektedir (1). Nitekim bu görüşü doğrulayan çalışma sonuçları giderek artmaktadır.

### Östrojenlerin Antioksidan Etkileri

Menopoz sonrası östrojen kullanımının faydalı etkilerini açıklamak için ileri sürülen bir diğer hipotez; östrojenlerin antioksidan gibi davranmalarına dayandırılmaktadır (22,33). Okside olmuş LDL moleküllerinin arter duvarında birikmesi ile aterosklerotik sürecin başlaması arasında yakın bir ilişki olduğu kabul edilmektedir (22,33,34). Bilindiği üzere doğal LDL molekülleri hücre membranlarında yer alan reseptörleri aracılığı ile hücre içine alınarak metabolize edilebilmektedirler. LDL moleküllerinde oluşan kimyasal değişiklikler onların reseptörleri aracılığı ile hücre içine alınmalarını engellemekte böylece doğal yolla metabolize edilme şansları azalmakta, hatta ortadan kalkmaktadır (22).

Yüksek kan basıncı ile birlikte arterlerin (özellikle çatallanma bölgelerinde) girdaplı kan akımına maruz kalan endotel tabakasında meydana gelen zedelenme plazma lipoproteinlerinin subendo-

telyal bölgeye geçişlerini kolaylaştırmaktadır. Subendotelyal bölgeye geçen LDL molekülleri arasında oksidasyona uğramış olanların doğal yolla metabolize edilmeleri pek mümkün olmayacağından geriye sadece makrofajlar üzerindeki temizlikçi reseptörler aracılığı ile damar duvarından temizlenmeleri yolu kalmaktadır. Ancak bu yavaş işleyen bir mekanizmadır. Makrofajlar okside olmuş LDL moleküllerini fagosite ederlerken köpük hücrelerine dönüşerek damar duvarında birikmektedirler. Böylece köpük hücreleri fonksiyonları gereği aterosklerotik lezyonların erken aşamalarında ortaya çıkabilmektedirler (22). Damar duvarında aktivite gösteren makrofajlar bir taraftan okside olmuş lipid-kolesterol bileşiklerini sindirirken diğer taraftan da serbest radikallerin üretimine aracılık etmektedirler. Üretilen oksijen radikalleri de damar duvarına geçmiş LDL moleküllerinde oksidasyona sebep olarak veya arttırarak aterosklerotik süreci hızlandırmaktadır. Nitekim estradiolün mononükleer fagositer hücrelerden süperoksit radikali üretimini azaltmadığı halde bu hücrelerin aracılık ettiği LDL oksidasyonunu etkin biçimde inhibe ettiği bildirilmiştir (36).

LDL moleküllerinin içerdiği yağ asitlerinin cinsi ve taşıdıkları antioksidanların düzeyleri ile besinlerle alınan okside olmuş kolesterol ve lipid miktarı; LDL içindeki okside olmuş lipid-kolesterol düzeylerini önemli ölçüde etkileyebilmektedir (22). LDL içindeki E vitamini düzeyi ve doymamış yağ asidi kompozisyonuna bağlı olarak oksidasyona eğiliminde önemli değişiklikler olduğu tahmin edilmektedir (34). Örneğin vitamin E'den zengin diyetin koroner arter hastalıklarına karşı koruyucu etkisinde plazma lipoproteinlerinin oksidasyonunu engelleyici etkinliğinin rolü olduğu ileri sürülmüştür. Yine kolesterolden zengin diyet ile beslenenlerde plazma LDL-K düzeyleri artarken aynı zamanda besinlerle daha fazla okside olmuş kolesterol moleküllerinin (oksisterollerin) alındığı ve plazmadaki okside olmuş LDL-K düzeylerinin de göreceli olarak yükseldiği kabul edilmektedir. Kolesterolün in vivo koşullarda da üretildiği bilindiğinden önceki senelerde diyetle alınan kolesterol miktarının (ılımlı düzeylerde kaldığı müddetçe) aterosklerotik kalp-damar hastalıklarının gelişimi üzerindeki etkisine bir dereceye kadar toleransla yaklaşmıştır. Mamafih gıdalarla alınan kolesterolün, besinlerin pişirilme ve saklanma yön-

temlerine bağlı olarak okside olma ihtimalleri daha fazladır. Bu nedenle eksojen yolla alınan kolesterol molekülleri ile birlikte oksisterollerin alımı da söz konusu olmaktadır. İn vivo koşullarda üretilen doğal kolesterolün ise oksidasyona uğrama riski daha az olduğu için kolesterolden fakir diyet önerilmesi bugün için en fazla rağbet gören yaklaşım olmaktadır. Günümüze kadar LDL'nin in vivo koşullarda oksidasyonuna neden olan mekanizmalar tam olarak aydınlatılabilmiş değildir (22). LDL'nin in vivo koşullarda oksidasyonuna neden olan mekanizmaları açıklamak için ileri sürülen hipotezlerden biri aşağıdadır.

Hücrelerde LDL'yi plazmadan uzaklaştıran yüksek afiniteli reseptörlerin yapımı azaldığı zaman, LDL molekülleri kolesterol ile dolu halde kalmakta, plazmadan LDL uzaklaştırma hızı düşerek sonuçta plazma LDL-K düzeyi artmaktadır. Plazmadan LDL'nin uzaklaştırma hızı azalırken sadece plazma LDL düzeyinde artış olmamakta, bununla beraber plazmada daha yaşlı LDL molekülleri de birikmektedir. LDL moleküllerinin plazmada kalış süreleri uzadıkça oksidatif değişiklikler artmakta, bu değişiklikler aterogenezi hızlandıran en önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (34).

İN vivo koşullarda LDL'nin oksidasyonunu açıklamak için ileri sürülen diğer bir hipotez de aşağıdaki şekilde açıklanmıştır. Damar duvarında (özellikle arter duvarının zedelenmiş olduğu bölgelerinde daha fazla miktarlarda biriktiği tesbit edilen)  $Fe^{++}/Fe^{+++}$  gibi redoks aktif metal iyonlarının subendotelyal tabakaya geçmiş olan plazma lipoproteinlerinin oksidasyonuna aracılık edebilecekleri ön görülmüştür (22). Tüm bu verilerden ulaşılan sonuç; gerek plazma lipoproteinlerinin turn-over hızlarında artışı sağlayacak, gerekse lipoprotein moleküllerinde oksidatif değişikliklerin oluşumunu azaltacak girişimlerin aterosklerotik lezyonların gelişim sürecini yavaşlatarak kalp-damar hastalıklarından koruyucu yaklaşımlara önemli bir temel oluşturduğudur. Östrojenlerin hem lipoprotein katabolizmasını arttırıcı etkileri hem de lipoprotein molekülleri üzerinde etkin bir antioksidan güce sahip olmaları onları kalp-damar hastalıklarından korunmak amacıyla kullanımını avantajlı hale getirmektedir. Aşağıda östrojenlerin antioksidan etkinliğini ortaya koyan çalışmaların sonuçları gözden geçirilmiştir.

Sach ve ark. östrojen tedavisi gören menopoz sonrası kadınlarda LDL'nin oksidasyona karşı direncinin arttığını bildirmişlerdir (35). Shwaery ve ark. da fizyolojik konsantrasyonlardaki 17-beta estradiol'ün LDL molekülünde oksidatif değişikliklerin oluşumunu baskıladığı sonucunu doğrulamışlardır (22). Estron ve estriol'ün de estradiol gibi LDL oksidasyonunu engelleyebildiği tarif edilmiştir (18). Nitekim Subbiah ve ark. equine estradiolün estron ve 17beta-estradiol'e göre daha kuvvetli bir antioksidan potansiyele sahip olduğunu ifade etmişlerdir (18). Yakın tarihlerde yapılan bir çalışmada estradiolün in vitro koşullarda da LDL moleküllerini oksidasyondan etkin biçimde koruduğu gösterilmiştir (22). Niki ve ark. katekol-östrojenlerin radikal temizleyici gibi fonksiyon yaparak hem in vivo hem de in vitro koşullarda lipid peroksidasyonu engelleyebildiklerine dikkati çekmişlerdir (37). Sack ve ark. tarafından yapılan bir çalışma fizyolojik düzeylerdeki 17-beta estradiolün, in vitro koşullarda da gösterdiği antioksidan yeteneğin anti-aterojenik etkinin bir kanıtı olduğu bildirilmiştir (35). Clemente ve ark. menopoz sonrası verilen östrojen tedavisinin lipid peroksidasyonunu azaltarak, sonuçta oksijen radikallerinin temizlenmesinde görev alan alfa-tokoferol ve beta-karoten gibi lipidlerde eriyen antioksidanların tüketimini de azalttıklarını ileri sürmüşlerdir. Alfa-tokoferol ve beta-karoten tüketimindeki azalmanın en önemli göstergelerinden biri olarak östrojen yerine koyma tedavisi ile LDL molekülleri içindeki alfa-tokoferol ve beta-karoten düzeyi artışına işaret edilmiştir (19). Ancak bu konuda bir fikir birliği oluşturacak şekilde yeterli veri mevcut değildir. Rifici ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 17-beta estradiolün LDL içindeki lipid peroksidasyon ürünlerinden olan tiobarbitürik asite duyarlı maddelerin üretiminde azalmaya neden olduğu ortaya konmuştur (36). Estradiolün lipidperoksi radikali ve sıvılarda eriyebilen oksijen merkezli radikalleri temizleyerek klasik bir zincir kıran antioksidan gibi davrandığı tahmin edilmektedir (22). Takanashi ve ark. tarafından da östrojenlerin lipid peroksidasyonunu inhibe edici özellikleri, radikal temizleyici olarak etkili olabilmelerine bağlanmıştır (38). Östrojenlerdeki fenol yapılarının antioksidan etkide rol aldığı tahmin edilmiştir (22). Ancak eldeki veriler sınırlı olduğundan bu konu da yeni araştırmaların yapılmasına açıktır. Lipoprotein molekül-

lerinde oksidasyon sonrası meydana gelen lipidperoksitlerin aterogeneze anahtar rol oynadıklarına inanılmaktadır (18). Hough ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kolesterolden zengin diyet ile beslenen dişi tavşanlara 32 hafta süresince östrojen verildiği zaman ateroskleroz plaklarının daha az geliştiği ortaya konmuştur (39).

Günümüze kadar elde edilen tüm bu sonuçlar östrojenlerin ateroskleroz gelişiminden koruyucu etkisinde lipid peroksidasyonunu engelleyici etkinliğinin en az plazma lipid profili değişikliği kadar önemli olabildiklerini doğrulamaktadır (36,40-45). Epidemiyolojik çalışma sonuçları da kadın popülasyonu içinde menopoz sonrası kalp-damar hastalıklarının ölüm nedenleri içinde en ön sıralarda yer aldığını gösterdiğinden, östrojen tedavisine ihtiyaç duyanlara doktor kontrolü altında ulaştırılmasının kadın sağlığı konusunda önemli bir yeri olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle, östrojenlerin yaşam kalitesini artırıcı etkilerinin ve kalp-damar hastalıkları ile bu hastalıklara bağlı ölümleri azalttığının anlatılması; gerekli görüldüğü takdirde tedaviye başlanmasından çekinilmemesini sağlayarak kadınların menopoz dönemini daha mutlu bir şekilde yaşamalarına katkıda bulunacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnikar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *New Engl J Med* 1991; 325: 1196-1204.
2. Lobo RA. Benefits and risks of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 982-90.
3. Lobo RA. Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endocrin Metab* 1991; 73: 925-930.
4. Nachtigall LE. Emerging delivery systems for estrogen replacement: Aspects of transdermal and oral delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 993-7.
5. Sherwin BB, Gelfand MM. A prospective one-year study of estrogen and progestin in postmenopausal women: Effects on clinical symptoms and lipoprotein lipids. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 759-66.
6. Wolfe BM, Huff MW. Effects of combined estrogen and progestin administration on plasma lipoprotein metabolism in postmenopausal women. *J Clin Invest* 1989; 83: 40-5.
7. Thompson LP, Weiner CP. Long-term estradiol replacement decreases contractility of guinea pig coronary arteries to the thromboxane mimetic U46619. *Circulation* 1997; 95: 709-14.

8. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of age menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993; 98: 83-90.
9. Delibaşı T, Yardımcı S, Karaahmetoğlu S, Müftüoğlu O. Relationships of serum female sex hormone levels and serum lipid profiles in postmenopausal women. *European Atherosclerosis Society, 70th EAS Congress, Geneva, Switzerland, (6-9 September) Abstracts* 1998; 146.
10. Spridopoulos I, Sullivan AB, Kearney M, Isner JM, Losordo DW. Estrogen-receptor-mediated inhibition of human endothelial cell apoptosis. *Circulation* 1997; 95: 1505-14.
11. Gruchow HW, Andersen AJ, Barboriak JJ, Sobocinski KA, Wis M. Postmenopausal use of estrogen and occlusion of coronary arteries. *Am Heart J* 1988; 115: 954-63.
12. Gordon SF. Clinical experience with a seven-day estradiol transdermal system for estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 998-1004.
13. Cano A, Fernanders H, Serrano S, Mahiques P. Effect of continuous oestradiol-medroxyprogesterone administration on plasma lipids and lipoproteins. *Maturitas* 1991; 13: 35-42.
14. Andersen LF, Gram J, Skouby SO, Jespersen J. Effects of hormone replacement therapy on hemostatic cardiovascular risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 283-9.
15. Cicinelli E, Ignarro LJ, Matteo MG, Galantion P, Schonauer LM, Falco N. Effects of estrogen replacement therapy on plasma levels of nitric oxide in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 334-9.
16. Skafar DF, Xu R, Morales J, Ram J, Sowers JR. Female sex hormones and cardiovascular disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3913-18.
17. Kuhl H. Cardiovascular effects and estrogen/gestagen substitution therapy. *Ther Umsch Switzerland* 1994; 51: 748-54.
18. Subbiah MT, Kessel B, Agrawal M, Rajan R, Abplanalp W, Rymaszewski Z. Antioxidant potential of specific estrogens on lipid peroxidation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1095-97.
19. Clemente C, Caruso MG, Berloco P, Buonsante A, Giannandrea B, Leo AD. Alfa-tocopherol and beta-carotene serum levels in post-menopausal women treated with transdermal estradiol and oral medroxyprogesterone acetate. *Horm Metab Res* 1996; 28: 558-61.
20. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 1044-49.
21. Wilson PWF, Garrison RJ, Castelli WR. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking and cardiovascular morbidity in women over 50. *N Engl J Med* 1985; 313: 1038-43.
22. Shwaery GT, Vita JA, Keaney JF. Antioxidant protection of LDL by physiological concentrations of 17beta-estradiol. *Circulation* 1997; 95: 1378-85.
23. Campos H, Walsh BW, Judge H, Sacks FM. Effect of estrogen on very low density lipoprotein and low density lipoprotein subclass metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3955-63.
24. Delibaşı T, Yardımcı S, Müftüoğlu O. The relationships between serum female sex hormone levels and body composition, fat distribution in untreated postmenopausal women. *The 69th Meeting of the European Atherosclerosis Society, Hanasaari, Finland (24-26 May) Atherosclerosis* 1998; 16.
25. Delibaşı T, Yardımcı S, Koçkar C, Müftüoğlu O. Effects of combined female sex hormone replacement therapy on body fat percent and fat distribution in postmenopausal women. *The 69th Meeting of the European Atherosclerosis Society, Hanasaari, Finland (24-26 May) Atherosclerosis* 1998; 16.
26. Delibaşı T, Yardımcı S, Koçkar C, Müftüoğlu O. Relations of the changes in body composition to serum lipids and lipoproteins in elderly women. *The 69th Meeting of the European Atherosclerosis Society, Hanasaari, Finland (24-26 May) Atherosclerosis* 1998; 9.
27. Ushiroyama T, Okomoto Y, Sugimoto O. Plasma lipid and lipoprotein levels in perimenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 428-33.
28. Koh KK, Cardillo C, Bui MN, Hathaway L, Csako G, Waclawiw MA, Panza JA, Cannon RO. Vascular effects of estrogen and cholesterol-lowering therapies in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Circulation* 1999; 99: 354-60.
29. Soma M, Fumagalli R, Paoletti R, Meschia M, Maini MC, Crosignani P, Ghanem K, Gaubatz J, Morrisett JD. Plasma Lp(a) concentration after oestrogen and progestagen in postmenopausal women. *Lancet* 1991; 337: 612.
30. Vaziri SM, Evans JC, Larson MG, Wilson PWF. The impact of female hormone usage on the lipid profile. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2200-06.
31. Soler JT, Folsom AR, Kaye SA, Prineas RJ. Associations of abdominal adiposity, fasting insulin, sex hormone binding globulin, and estrone with lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 1989; 79: 21-7.
32. Knopp RH, Zhu X. Editorial: Multiple beneficial effects of estrogen on lipoprotein metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3952-54.
33. Keaney JF Jr, Shwaery GT, Xu A, Nicolosi RJ, Loscalzo J, Fozall TL, Vita JA. 17 beta-estradiol preserves endothelial vasodilator function and limits low-density lipoprotein oxidation in hypercholesterolemic swine. *Circulation* 1994; 89: 2251-59.
34. Walzem RL, Watkins S, Frankel EN, Hansen RJ, German JB. Older plasma lipoproteins are more susceptible to oxidation: a linking mechanism for the lipid and oxidation theories of atherosclerotic cardiovascular disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7460-64.
35. Sack MN, Rader DJ, Cannon RO. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet* 1994; 343: 269-70.
36. Rifichi VA, Khachadurian AK. The inhibition of low-density lipoprotein oxidation by 17-beta estradiol. *Metabolism* 1992; 41: 1110-14.

- 37.Niki E, Nakano M. Estrogens as antioxidants. *Methods in Enzymology* 1990; 186: 330-3.
- 38.Takanashi K, Watanabe K, Yoshizawa I. On the inhibitory effect of C17-sulfoconjugated catechol estrogens upon lipid peroxidation of rat liver microsomes 1990; 186: 330-3.
- 39.Hough JL, Zilversmit DB. Effect of 17 beta estradiol on aortic cholesterol content and metabolism in cholesterol-fed rabbits. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 57-63.
- 40.O'Sullivan AJ, Hoffman DM, Ho KK. Estrogen, lipid oxidation, and body fat. *N Engl J Med* 1995; 333: 669-70.
- 41.Bernardo R, Revisited C. Postmenopausal estrogen use and heart disease risk factors in the 1980s. *JAMA* 1989; 261: 2095-2100.
- 42.Farish E, Fletcher CD, Hart DM, Teo HTC, Alazzawi F, Howie C. The effects of conjugated equine estrogens with and without a cyclical progestogen on lipoproteins, and HDL subfractions in postmenopausal women. *Acta Endocrin (Copenh)* 1986; 113: 123-7.
- 43.Manson JE. Postmenopausal hormone therapy and atherosclerotic disease. *Am Heart J* 1994; 128: 1337-43.
- 44.Samsioe G. Cardioprotection by estrogens: mechanisms of action-the lipids. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1994; 39 Suppl 1: 43-9.
- 45.Transquilli AL, Mazzanti L, Cugini AM, Cester N, Garzetti GG, Romanini C. Transdermal estradiol and medoxyprogesterone acetate hormone replacement therapy are both antioxidants. *Gynecol Endocrinol* 1995; 9: 137-41.