

NORMOKOLESTEROLEMİK VE HİPERKOLESTEROLEMİK MENOPOZLU KADINLARDA HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNİN İNSÜLİN, GLUKOZ VE LİPİD DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİLERE ETKİSİ

The effects of hormone replacement therapy on interactions between insulin glucose and lipid parameters in normocholesterolemic and hypercholesterolemic menopausal women

Emre SARANDÖL¹, Melahat DİRİCAN², Ayşe Neşe AĞAOĞULLARI², Hatice Asuman TOKULLUGİL³

Özet

Amaç: Kadınlarda menopozla beraber kalp-damar hastalıkları (KDH)'na yakalanma riskinde artış söz konusudur. Hormon replasman tedavisi (HRT) ile bu riskin azaldığı ve bu azalmanın çeşitli risk faktörlerine sahip olanlarda daha fazla olduğu bildirilmektedir. HRT'nin koruyucu etkisinin lipid profili ve karbohidrat metabolizması üzerine olan etkileri aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada HRT alan ve almayan menopozal kadınlarda serum kolesterol düzeylerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Menopoz grubu, kolesterol düzeyi 200 mg/dL'nin altında (M-N, n:12) ve üzerinde (M-Y, n:21) olanlar; HRT grubu, kolesterol düzeyi 200 mg/dL'nin altında (HRT-N, n:14) ve üzerinde (HRT-Y, n:18) olanlar şeklinde dört grup oluşturuldu.

Çalışmada HRT'nin normolipidemi ve hiperlipidemi karbohidrat ve lipid metabolizması arasındaki ilişkilere etkisini incelemek amacıyla gruplarda serum lipid profili, glukoz ve insülin düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: HRT-N grubunda apolipoprotein A1 (apo A1) ve insülin düzeyi M-N grubuna göre anlamlı olarak yüksek; HRT-Y grubunda ise M-Y grubuna göre insülin ve glukoz düzeyleri anlamlı derecede düşük bulundu. Korelasyon incelemeleri sonunda glukozla apo A1 arasında M-N grubunda; glukozla kolesterol arasında ise HRT-N grubunda anlamlı ters korelasyonlar olduğu gözlemlendi. Ayrıca HRT-N grubunda insülinle HDL-C arasında anlamlı pozitif ilişki bulundu.

Sonuç: Bu bulgulara göre hiperkolesterolemik olgularda, HRT grubunda insülin ve glukoz düzeylerinin düşük bulunması, HRT'nin kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olduğu görüşünü destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Hiperkolesterolemi, Hormon Replasman Tedavisi, İnsülin, Menopoz

Abstract

Purpose: Incidence of cardio-vascular disease (CVD) rises with menopause. This increased risk is reduced significantly with hormone replacement therapy (HRT), especially for women having various risk factors for CVD. The protective effects of HRT are thought to be related to the changes in lipid profile and carbohydrate metabolism. In this study it is aimed to evaluate the serum cholesterol levels in menopausal women receiving or not receiving HRT.

Material and methods: Four study groups were formed as follows: menopause group with a serum cholesterol level below 200 mg/dL (M-N group, n: 12); menopause group with a serum cholesterol level above 200 mg/dL (M-Y group; n: 21); HRT group with a serum cholesterol level below 200 mg/dL (HRT-N group, n: 14); HRT group with a serum cholesterol level above 200 mg/dL (HRT-Y group; n: 18).

Results: Apolipoprotein A1 (apo A1) and insulin levels were significantly higher in the HRT-N group than the M-N group. In the HRT-Y group insulin and glucose levels were found to be significantly lower than the M-Y group. Negative correlations have been observed between glucose and apo A1 in the M-N group and between glucose and cholesterol in the HRT-N group. A positive correlation was found between insulin and HDL-cholesterol in the HRT-N group.

Conclusion: Lower levels of insulin and glucose in hypercholesterolemic HRT receiving group may suggest that HRT may have a protective role against CVD.

Key Words: Hormone Replacement Therapy, Hypercholesterolemia, Insulin, Menopause

*XV. Gevher Nesibe Tıp Günleri, 27-30 Mayıs 1997, Kayseri

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Görükle-BURSA
Biyokimya. Araş.Gör.Dr.¹, Uzm.Dr.², Prof.Dr.³

Geliş tarihi: 28 Mayıs 1997

Atheroskleroz ve kalp-damar hastalıkları (KDH) günümüzde erişkinlerde en sık mortalite ve morbiditeye neden olan etmenlerdir (1,2). Yaş, şişmanlık, yüksek kan basıncı, plazma düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C) düzeyinin yüksek, yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol

(HDL-C) düzeyinin düşük olması, sigara, diabet ve/veya kan şekeri, insülin ve vücut kitle indeksi (VKİ)'nin yüksek olması atheroskleroz için risk faktörleridir (3).

Kadınların aynı yaştaki erkeklere göre KDH' na yakalanma riski daha az olup, bu nedenle mortalite ve morbidite açısından daha şanslıdır (4). Kadınlarda menopozla beraber total kolesterol (TC), LDL-C ve lipoprotein (a) Lp(a) düzeylerinde yükselme, HDL-C düzeyinde ise düşme görülür (1,5). Bu nedenle menopozda KDH' nin görülme oranında artış olur (6).

Kadınlara menopozal döneme ait yakınmalarını (sıcak basması, disporeunia, psikolojik problemler) gidermek, KDH ve osteoporoz oluşumunu önlemek amacıyla hormon replasman tedavisi (HRT) uygulanmaktadır (7). HRT ile KDH gelişimi yaklaşık % 50 azalmakta (8) ve HRT' nin KDH olanlara veya yüksek risk altındakilerde daha faydalı olduğu öne sürülmektedir (9). HRT ile HDL-C, çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (VLDL-C) düzeylerinde yükselme ve LDL-C düzeyinde düşüş görülmektedir. Ancak HRT' nin sağladığı olumlu etkilerin sadece %30-40'ı lipoproteinlerde görülen olumlu değişikliklerden kaynaklanır (10). Epidemiyolojik veriler de HRT' nin plazma lipidleri, karbohidrat metabolizması, atherom oluşumu ve kardiyak fonksiyonlar üzerinden faydalı olduğunu göstermektedir. Östrojenin menopozda görülen insülin rezistansını azalttığı, arter düz kaslarının proliferasyonunu, kollajen ve elastin yapımını azalttığı, arter düz kas hücrelerinde prostasiklin yapımını arttırdığı ve köpük hücre oluşumunu baskıladığı bildirilmiştir (9).

Hipertansiyon, obesite, tip II diyabet gibi KDH için risk faktörleri olan durumlar genellikle glukoz, insülin ve lipid metabolizması anormallikleri ile birlikte görülür. Bütün bunların insülin rezistansı ile ilişkili olduğu öne sürülmüş ve bu tabloya Sendrom X adı verilmiştir (11). Sendrom X kadınlarda daha sık görülmekte olup, menopozla ilişkisi söz konusudur (12). Menopozla beraber sıklıkla glukoz intoleransı ve insülin rezistansı görülür. Bu durum, over kaynaklı hormonların, özellikle östrojenin

düzensiz salınımına bağlanmaktadır (9). Kan glukoz konsantrasyonunun yüksek olması LDL' nin glikozillenmesine neden olarak atheroskleroz gelişimine yol açabilir (13). Östrojenin karbonhidrat metabolizmasında gösterdiği olumlu etkiler KDH' dan korunmada önemlidir.

Biz de bu çalışmada menopozlu kadınlarda ve özellikle daha fazla riske sahip hiperkolesterolemik olgularda HRT' nin insülin, glukoz ve lipid düzeyleri arasındaki ilişkilere etkisini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'na başvuran hastalardan en az altı aydır menstrual kanaması olmamış veya cerrahi menopoza uğratılmış kadınlar (n: 33) menopoz grubunu oluşturdu. Follikül stimulan hormon (FSH) düzeyi 40 mIU/ml üzerinde olanlar menopozda kabul edildi. Perimenopozal dönemdekiler çalışmaya alınmadılar. En az üç aydır HRT alan kadınlar (n: 32) HRT grubunu oluşturdu. HRT tek başına östrojen (oral veya transdermal) veya östrojen-progesteron ikili tedavisi şeklinde idi.

Çalışmamızda HRT alan (HRT grubu) ve almayan (menopoz grubu) kadınlar serum kolesterol düzeylerine göre ayrılarak incelendiler :

Menopoz grubu, kolesterol düzeyi 200 mg/dL nin altında (M-N, n:12) ve üzerinde (M-Y, n:21) olanlar; HRT grubu, kolesterol düzeyi 200 mg/dL nin altında (HRT-N, n:14) ve üzerinde (HRT-Y, n:18) olanlar şeklinde dört grup oluşturuldu.

On iki -14 saat açlığı takiben hastalardan vakumlu steril tüplere venöz kan örnekleri alındı. Serum trigliserid, TC, HDL-C ve glukoz düzeylerinin ölçümü enzimatik spektrofotometrik yöntemle (Chematil -İtalya, Cat. no. sırasıyla 90004010, 2025, 10702040) otoanalizörde (Technicon Dax 72 - ABD) yapıldı. Serum insülin düzeyi RIA yöntemiyle (DPC, Coat-A-Count RIA - ABD, Cat. no. TKIN 1), östradiol, progesteron, FSH, luteinize edici hormon kemilüminisans yöntemiyle (Immulate, DPC - ABD, Cat. no. sırasıyla LKE 25, LKP 5, LKFS 5, LKLH 5), apo A1, apo B immünötürbidimetrik prensibe

dayanan yöntemle (Sanofi Pasteur, Kallestad QM 300 Protein Analysis System - Fransa) nefelometrede çalışıldı. LDL-C değerleri ise Friedwald formülünden hesaplandı. $LDL-C = TC - (HDL-C + Trigliserid / 5)$ (14).

İstatistik: Normokolesterolemik ve hiperkolesterolemik gruplarda HRT alan ve almayanların kıyaslanmasında Mann-Whitney U testi uygulandı. Korelasyon incelemesi için Pearson'un korelasyon yöntemi kullanıldı.

BULGULAR

M-N grubun yaş ortalaması (yıl, $X \pm SS$) 53.5 ± 4.9 yıl, HRT-N grubun 49.0 ± 5.8 yıl, M-Y grubun 54.2 ± 5.1 yıl ve HRT-Y grubun 50.6 ± 5.9 yıl idi. Aynı sırayla vücut kitle indeksleri (VKİ, kg /m²) incelendiğinde, 28.0 ± 5.0 , 27.5 ± 3.2 , 29.1 ± 4.4 , ve 27.1 ± 3.6 olduğu gözlemlendi. Yaş, M-Y ve HRT-Y, M-N ve HRT-N grupları arasında anlamlı ($p < 0.05$) fark gösterirken, VKİ açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Lipid değerleri incelendiğinde M-Y grubunda trigliserid, TC, VLDL-C, LDL-C, apo B düzeylerinin ve TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C oranlarının en yüksek, apo A1/B oranının ise en düşük olduğu gözlemlendi. Fakat HRT-Y grubu ile bu grup arasında verilerin hiçbiri için istatistiksel

açından anlamlı bir fark bulunmadı. Bunun yanında normokolesterolemik gruplarda HRT alan olgularda apo A1 düzeyinin M-N grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). Apo A1 düzeyi HRT-Y grubunda en yüksek, M-N grubunda en düşük idi. Apo B düzeylerinde ise M-N ile HRT-N ve M-Y ile HRT-Y grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$). Lp (a) düzeylerinde de gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo I).

Serum glukoz ve insülin düzeylerinin M-Y grubunda HRT-Y grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. ($p < 0.05$). İnsülin düzeyi glukoz ile uyumlu olarak HRT-Y grubunda en düşük, M-Y grubunda ise en yüksek olduğu bulundu (Tablo II).

Korelasyon çalışmaları incelendiğinde M-N grubunda glukoz-apo A1 ($r = - 0.611$) ve glukoz-Lp (a) ($r = - 0.687$) arasındaki ters ilişkilerin anlamlı olduğu görüldü. HRT-N grubunda ise bu ilişkilerin kaybolduğu saptandı. Ancak HRT-N grubunda glukoz-TC arasında anlamlı ters bir ilişki ($r = - 0.511$) saptandı (Tablo III). İnsülin ile olan ilişkiler incelendiğinde HRT-N grubunda insülin-HDL-C ve insülin-LDL-C/HDL-C oranı arasındaki ilişkilerin anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla $r = 0.629$, $r = - 0.514$), (Tablo IV).

Tablo I. Gruplarda kolesterol profili ve apolipoprotein düzeyleri (mg/dL).

Parametreler	M-N (n:12) ($\bar{x} \pm SS$)	HRT-N (n:14) ($\bar{x} \pm SS$)	P1	M-Y (n:21) ($\bar{x} \pm SS$)	HRT-Y (n:18) ($\bar{x} \pm SS$)	P2
Trigliserid	108 ± 65	116 ± 48	AD	155 ± 74	140 ± 52	AD
TC	172 ± 21	178 ± 20	AD	244 ± 34	240 ± 36	AD
HDL-C	45 ± 5	44 ± 5	AD	41 ± 8	45 ± 8	AD
VLDL-C	25 ± 22	23 ± 10	AD	31 ± 15	28 ± 11	AD
LDL-C	106 ± 17	111 ± 21	AD	173 ± 37	167 ± 37	AD
TC / HDL-C	3.9 ± 0.5	4.0 ± 0.7	AD	6.1 ± 1.4	5.5 ± 1.2	AD
LDL-C / HDL-C	2.4 ± 0.4	2.5 ± 0.6	AD	4.4 ± 1.3	3.8 ± 1.0	AD
Apo A1	147 ± 10	166 ± 39	0.05	172 ± 25	179 ± 26	AD
Apo B	118 ± 27	121 ± 33	AD	162 ± 38	159 ± 35	AD
Apo A1 / B	1.3 ± 0.3	1.4 ± 0.3	AD	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.3	AD
Lp (a)	24.9 ± 28.3	21.3 ± 15.2	AD	34.5 ± 31.0	26.9 ± 21.3	AD

$\bar{X} \pm SS$: Aritmetik ortalama \pm standart sapma, AD: Anlamlı değil ($p > 0.05$), n: Olgu sayısı
P1: M-N ve HRT-N gruplarının ; P2: M-Y ve HRT-Y gruplarının Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması sonucu elde edilen p değerleri

Tablo II. Hormon replasman tedavisi alan ve almayan hiperkolesterolemik ve normokolesterolemik gruplarda glukoz ve insülin düzeyleri ve karşılaştırmaları

Parametreler	M-N (n:12) ($\bar{x} \pm SS$)	HRT-N (n:14) ($\bar{x} \pm SS$)	P1	M-Y (n:21) ($\bar{x} \pm SS$)	HRT-Y (n:18) ($\bar{x} \pm SS$)	P2
Glukoz (mg/dL)	88 ± 13	87 ± 12	AD	94 ± 17	82 ± 11	0.01
İnsülin (İÜ/mL)	17 ± 11	21 ± 18	0.05	22 ± 18	11 ± 7	0.05

Kısaltmalar için Tablo I'e bakınız

Tablo III. Gruplarda glukoz düzeylerinin insülin ve lipid parametreleri ile korelasyonlarını gösteren Pearson'un korelasyon katsayısı (r).

GLUKOZ	M-N	HRT-N	M-Y	HRT-Y
İnsülin	0.311	-0.025	0.411	-0.006
Trigliserid	0.491	-0.228	0.035	0.146
TC	0.206	-0.511	-0.242	0.001
HDL-C	0.270	-0.058	-0.240	0.004
VLDL-C	0.216	-0.227	0.028	0.146
LDL-C	-0.207	-0.352	-0.181	-0.040
TC/HDL-C	-0.046	-0.307	0.067	0.060
LDL-C/HDL-C	-0.344	-0.268	0.019	0.012
Apo A1	-0.611 *	-0.300	0.111	0.245
Apo B	-0.235	-0.030	-0.271	-0.031
Apo A1/B	-0.024	-0.198	0.282	0.161
Lp (a)	-0.687 *	-0.160	-0.246	-0.184

* İstatistik olarak anlamlı olan ($p < 0.05$) korelasyon katsayısı

Tablo IV. Gruplarda insülin düzeylerinin glukoz ve lipid parametreleri ile korelasyonlarını gösteren Pearson'un korelasyon katsayısı (r).

İNSÜLİN	M-N	HRT-N	M-Y	HRT-Y
Glukoz	0.311	-0.025	0.411	-0.006
Trigliserid	0.315	0.068	0.152	-0.062
TC	0.128	-0.213	-0.121	-0.250
HDL-C	0.220	0.629 *	-0.241	-0.147
VLDL-C	0.261	0.063	0.159	-0.061
LDL-C	-0.153	-0.366	-0.131	-0.195
TC/HDL-C	-0.119	-0.466	0.158	-0.086
LDL-C/HDL-C	-0.298	-0.514 *	0.070	-0.079
Apo A1	-0.266	0.209	-0.354	0.215
Apo B	-0.286	0.068	-0.193	-0.081
Apo A1/B	-0.352	0.106	-0.030	0.126
Lp (a)	-0.170	-0.177	-0.185	-0.114

* İstatistik olarak anlamlı olan ($p < 0.05$) korelasyon katsayısı

TARTIŞMA

HRT alan ve almayan hiperkolesterolemik ve normokolesterolemik gruplarda yapılan bu çalışmada en ilgi çekici bulgu açlık kan şekeri ve insülin düzeylerinin diğer gruplara kıyasla HRT-Y grubunda en düşük bulunmasıdır (Tablo II). Karbonhidrat metabolizmasındaki bozuklukların kardiyovasküler hastalıkların gelişimindeki rolü dikkat çekicidir. Kan glukoz konsantrasyonunun yüksek olması LDL' nin glikozillenmesine neden olarak ateroskleroza yol açabilir (13). Menopozla beraber sıklıkla glukoz intoleransı ve insülin rezistansı görülmekte ve buna eşlik eden metabolik bozukluklar sonucu (hipertansiyon, hiperglisemi, hiperinsülinizm) aterosklerozun başladığı düşünülmektedir (15). İnsülin rezistansı kadar olmasa da insülin düzeyinin yüksek olması da KDH için bir risk faktörüdür (16). İnsülin düz kas hücre proliferasyonunu ve arterlerde lipid depolanmasını artırarak ateroskleroza neden olabilir (17). İnsülin ile kan basıncı, TC ve trigliserid düzeyleri arasında pozitif; HDL-C ile negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (16). Plazma insülininin plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) düzeyini, dolayısıyla fibrinolitik aktiviteyi düzenleyen başlıca etmenlerden olduğu da düşünülmektedir (18). Plazma insülin ve PAI-1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (16,18). Bu bulgular, genellikle insülin rezistansı sonucu gelişebilen hiperinsülineminin, yüksek kan basıncı ve ateroskleroz oluşumunda etkin olan lipid tablosu ve pıhtılaşma faktörleri değişiklikleri ile ilişkili olduğunun göstergesidir (16). Bütün bunlar over kaynaklı hormonların, özellikle östrojenin düzensiz salınımına bağlanmaktadır (9). Östrojen ve progesteron insülin salınımını arttırırlar; fakat östrojen insülin rezistansını azaltırken, progesteron arttırmaktadır. Bu nedenle özellikle östrojenin karbonhidrat metabolizmasında gösterdiği olumlu etkilerin kardiyovasküler hastalıklardan korunmada önemli olduğu düşünülmektedir (9). HRT alanlarda apo A1 düzeyleri almayanlara kıyasla daha yüksektir. Hiperkolesterolemide apo A1 düzeyleri daha yüksek bulunmasına rağmen apo A1

düzeyindeki istatistiksel açıdan anlamlı artış, sadece HRT alan normokolesterolemik grupta gözlenmiştir.

Hiperkolesterolemide apo A1 düzeylerinin yüksek olması, dokulardan kolesterol alınmasını arttırmak amacıyla vücudun HDL yapımını arttırmaya yönelik bir yanıtı olabilir. M-N grubunda apo A1 147±10 mg/dL iken HRT-N grubunda 166±39 mg/dL olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Görüldüğü kadarıyla HRT normokolesterolemik grupta apo A1 düzeyini arttırıcı yönde etkide bulunmaktadır. Bu nedenle karbonhidrat metabolizması yönünden HRT' nin özellikle hiperkolesterolemiklerde olumlu sonuçlar verdiği söylenebilir.

Korelasyon çalışmaları sonucunda insülin, glukoz ve lipid parametreleri arasında gruplarda ateroskleroz riski açısından çok anlamlı bulgular saptanmadı. Ancak özellikle M-N grubunda glukozla apo A1 arasındaki ters ilişki dikkat çekiciydi. Çünkü yukarıda da söz edildiği gibi menopozda göreceli bir insülin rezistansı ve buna bağlı olarak glukoz düzeylerinin yüksek olması beklenir. Bu grupta glukoz ile apo A1 arasında saptanan ters korelasyon ($r = -0.611$) ateroskleroz eğilimin arttığını gösteren indirekt bir bulgu olabilir (Tablo III). Ama HRT açısından baktığımızda normokolesterolemiklerde glukoz ve insülin düzeylerinin pek etkilenmediği görülmektedir. Bu durumda apo A1 üzerindeki etki HRT' nin bağımsız etkisi olabilir. Östrojen etkisiyle apo A1 ve buna bağlı HDL yapımı artmaktadır (19). Hiperkolesterolemik grupta ise glukoz-apo A1, insülin-apo A1 arasında herhangi önemli bir ilişki bulunamamasına karşın HRT-Y grubunda apo A1 düzeylerinin bütün gruplar içinde en yüksek, glukoz ve insülin düzeylerinin de en düşük bulunması HRT' nin etkisini gösteren önemli bulgulardır.

Sonuç olarak HRT' nin normokolesterolemik olgularda apo A1 düzeylerini arttırarak, hiperkolesterolemide ise glukoz ve insülin düzeylerinin düşük olmasını sağlayarak ateroskleroz açısından koruyucu olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Herrttuala SY, Luoma J, Kallionpa H, et al. Pathogenesis of atherosclerosis. *Maturitas* 1996; 23 (suppl): 47 - 49.
2. Sullivan JM. Practical aspects of preventing and managing atherosclerotic disease in postmenopausal women. *Eur Heart J* 1996; 17 (suppl D): 32 -37.
3. Eschwege E, Balkau B, Fontbonne A. The epidemiology of coronary heart disease in glucose-intolerant and diabetic subjects. *J Intern Med* 1994; 236 (suppl 736): 5 - 11.
4. Bush TL. Evidence for primary and secondary prevention of coronary artery disease in women taking oestrogen replacement therapy. *Eur Heart J* 1996; 17 (suppl D): 9 - 14.
5. Jensen NM, Ulrich LG, Obel EB, et al. Continuous combined and sequential estradiol and norethindrone acetate treatment of postmenopausal women : effect on plasma lipoproteins in a two-year placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 132 -138.
6. Hammond CB. Menopause and hormone replacement therapy : an overview. *Obstet Gynecol* 1996; 87 (suppl 2): 2 - 15.
7. Ottesen B, Pedersen AT. Physiological effects of ovarian hormones : clinical aspects and compliance. *Eur Heart J* 1996; 17 (suppl D): 20 - 26.
8. Sullivan JM, Fowlkes LP. The clinical aspects of estrogen and the cardiovascular system. *Obstet Gynecol* 1996; 87 (suppl 2): 36 - 43.
9. Rosano GMC, Chierchia SL, Leonardo F, et al. Cardioprotective effects of ovarian hormones. *Eur Heart J* 1996; 17 (suppl D): 15 - 19.
10. Guetta V, Cannon RO. Cardiovascular effects of estrogen and lipid-lowering therapies in postmenopausal women. *Circulation* 1996; 93:1928 - 1937.
11. Williams B. Insulin resistance : The shape of things to come. *Lancet* 1994; 344: 521 -524.
12. Gustafsson KS. Risk factors for cardiovascular disease in women: assessment and management. *Eur Heart J* 1996; 17 (suppl): 2 -8.
13. Lyons TJ. Glycation and oxidation : a role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1993; 71: 26 - 31.
14. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499 - 502.
15. Howard G, O' Leary DH, Zaccaro D, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation* 1996; 93: 1809 - 1817.
16. Flack JM, Sowers JR. Epidemiologic and clinical aspects of insulin resistance and hyperinsulinemia. *Am J Med* 1991; 91 (suppl 1A):11 - 21.
17. Godsland IF, Stevenson JC. Insulin resistance : Syndrome or tendency ? *Lancet* 1995; 346: 100 - 103.
18. Hamsten A, Karpe F, Bavenholm P, et al. Interactions among insulin, lipoproteins and haemostatic function relevant to coronary heart disease. *J Intern Med* 1994; 236 (suppl 736): 75 -88.
19. Wild RA. Estrogen : Effects on the cardiovascular tree. *Obstet Gynecol* 1996; 87 (suppl 2): 27 - 35.