



ORIGINAL

## Perfil lipídico en pacientes menopáusicas tratadas con estradiol-acetato de noretisterona oral o estradiol transdérmico

O. Herrera-Villalobos<sup>a</sup>, H. Luz-Araujo<sup>a</sup>, M. Guerra-Velásquez<sup>b</sup>, E. Reyna-Villasmil<sup>b,\*</sup>, J. Mejía Montilla<sup>b</sup>, N. Reyna-Villasmil<sup>b</sup>, D. Torres-Cepeda<sup>b</sup> y J. Santos-Bolívar<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna y Endocrinología, Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Venezuela

<sup>b</sup>Servicio de Ginecología, Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Venezuela

Recibido el 10 de noviembre de 2008; aceptado el 20 de diciembre de 2008

Disponible en Internet el 27 de marzo de 2009

### PALABRAS CLAVE

Estradiol;  
Acetato de noretisterona;  
Lípidos;  
Lipoproteínas;  
Menopausia;  
Transdérmico

### Resumen

**Objetivo:** Comparar las modificaciones del perfil lipídico en pacientes menopáusicas tratadas con estradiol-acetato de noretisterona oral o estradiol transdérmico después de 3 meses de uso.

**Materiales y métodos:** Se realizó una investigación con una muestra de 72 pacientes menopáusicas que asistieron a la consulta de Medicina Interna, Endocrinología y Menopausia del Hospital Central Dr. Urquinaona. Se evaluaron las concentraciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL).

**Resultados:** Se asignó a 36 pacientes tratamiento con estradiol-acetato de noretisterona (grupo A) y a 36 pacientes tratamiento con estradiol transdérmico (grupo B). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características generales entre los 2 grupos de tratamiento ( $p = \text{no significativo [NS]}$ ). Las concentraciones de colesterol y triglicéridos demostraron una reducción después de 3 meses de tratamiento en ambos grupos. En relación con las concentraciones de cHDL, se encontró que las pacientes tratadas con estradiol y acetato de noretisterona presentaron un aumento significativo ( $p < 0,05$ ), mientras que en el grupo B se encontró una disminución no significativa de las concentraciones ( $p = \text{NS}$ ). En las concentraciones de cLDL, se observó una disminución significativa de las concentraciones de ambos grupos después del tratamiento ( $p < 0,05$ ).

**Conclusión:** El uso de estradiol transdérmico puede ser una alternativa eficaz al uso de estradiol-acetato de noretisterona oral después de 3 meses de uso debido a que ambas

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sippenbauch@gmail.com (E. Reyna-Villasmil).

combinaciones producen disminuciones en las concentraciones de colesterol, triglicéridos y cLDL.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Estradiol;  
Norethisterone  
acetate;  
Lipids;  
Lipoproteins;  
Menopause;  
Transdermal

## Lipid profile in postmenopausal women treated with oral estradiol-norethisterone acetate or transdermal estradiol

### Abstract

**Objective:** To compare modifications of lipid profile in postmenopausal women treated with oral estradiol-norethisterone acetate or transdermal estradiol after 3 months of use.

**Materials and methods:** This study included 72 postmenopausal women attending the Internal Medicine, Endocrinology and Menopause Departments at the Dr. Urquíaona Central Hospital. Plasma concentrations of cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were evaluated.

**Results:** Thirty-six patients were treated with estradiol-norethisterone acetate (group A) and 36 patients were treated with transdermal estradiol (group B). There were no statically significant differences in the general characteristics between the two treatment groups ( $p = ns$ ). In both groups, cholesterol and triglyceride concentrations were reduced after 3 months of treatment ( $p < 0.05$ ). HDL-C concentrations were significantly increased in patients treated with estradiol-norethisterone acetate ( $p < 0.05$ ) and showed a non-significant reduction in group B ( $p = ns$ ). LDL-C concentrations decreased in both groups ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Transdermal estradiol could be an effective alternative to oral estradiol-norethisterone acetate after 3 months of use since both combinations decreased cholesterol, triglyceride and LDL-C concentrations.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La ruta de administración es una variable importante que afecta al tipo y la magnitud de los cambios inducidos en el metabolismo lipídico. El tratamiento con estrógenos orales se ha asociado con una reducción en la concentración del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y un aumento de las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y triglicéridos (TG)<sup>1</sup>. El efecto del primer paso metabólico en el hígado se ha considerado como un factor clave en esos cambios, debido a que la concentración de estrógenos que llega al hepatocito a través de la vena porta excede la dosis que llega a otras regiones<sup>2</sup>.

Por otra parte, el estradiol transdérmico aporta la dosis suficiente de estrógenos homogéneos a todos los órganos y sistemas. Por lo tanto, sólo se observan pequeños cambios en el perfil lipídico con el tratamiento transdérmico<sup>3</sup>. En la bibliografía, no hay acuerdo en relación con estos cambios; sin embargo, el rango de efectos inducidos por este tipo de tratamiento es mucho menor al descrito por el tratamiento hormonal sustitutivo oral<sup>4</sup>.

El tratamiento transdérmico está particularmente indicado en mujeres con hipertrigliceridemia, con riesgo alto o antecedentes de colestasis, síntomas persistentes o recurrentes debido a la fluctuación de las concentraciones plasmáticas de estradiol y aquéllas que necesitan trata-

miento hormonal perioperatorio. También se recomienda la vía transdérmica en mujeres que fuman más de 10 cigarrillos/día<sup>5,6</sup>. Los efectos hepáticos menos pronunciados observados después de la administración de estradiol por vía transdérmica producen menos alteraciones en la síntesis de proteínas en el hígado inducidas por los estrógenos<sup>7</sup>.

Una observación frecuente es que, mientras el estradiol transdérmico tiene menos efectos en las concentraciones plasmáticas de colesterol, cHDL y cLDL, no incrementa —e incluso reduce— los de TG. El número de estudios publicados sobre los efectos del estradiol transdérmico en los lípidos es mucho menor que los de los estrógenos orales<sup>8</sup>.

El uso de progestágenos, como un componente estable en los compuestos del tratamiento hormonal sustitutivo para las pacientes menopáusicas con útero, agrega otro factor que altera el metabolismo de los lípidos<sup>4</sup>. Tanto los derivados de la nortestosterona, como los de la progesterona, han demostrado que pueden neutralizar, en una forma dependiente de la dosis y del tipo de compuesto, algunos cambios favorables inducidos por los estrógenos en el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas. La disponibilidad reciente de noretisterona ha disminuido el efecto negativo de los progestágenos, aunque no lo ha eliminado completamente<sup>9</sup>.

Con la excepción de la progesterona natural, la cual puede administrarse por vía vaginal, la vía oral es la forma más frecuente de administrar los progestágenos<sup>9</sup>. Debido a

que el primer paso hepático observado en los estrógenos se ha descrito también para los progestágenos, es posible que la administración oral de éstos pueda disminuir los efectos en el metabolismo de los lípidos inducidos por los estrógenos<sup>10</sup>.

El objetivo de la investigación fue comparar las modificaciones del perfil lipídico en pacientes menopáusicas tratadas con estradiol-acetato de noretisterona oral o estradiol transdérmico después de 3 meses de uso.

## Materiales y métodos

La investigación se realizó en las consultas de Medicina Interna, Endocrinología y Menopausia del Hospital Central Dr. Urquinaona. Se seleccionó a pacientes menopáusicas a las que se asignó de forma aleatorizada en 2 grupos: a las del grupo A se administró 1 mg de estradiol+2 mg de acetato de noretisterona diario por vía oral, y a las del grupo B se indicó la colocación de un parche transdérmico de 30 µg de estradiol, que se cambió cada 3 días y se colocó en la parte inferior de la pared abdominal. Los números para la asignación a cada grupo de tratamiento se generaron con la ayuda de tablas de números al azar. Se usó un sistema de sobres sellados que contenían la ubicación en los grupos de tratamiento. Los sobres se abrieron en el momento de iniciar el tratamiento hormonal. El Comité de Ética e Investigación del hospital aprobó la investigación.

Se incluyó a mujeres con menopausia natural con, por lo menos, un año de evolución, con concentraciones de hormona foliculoestimulante (FSH) superiores a 35 U/l y estradiol menor de 30 pg/ml. Se excluyó a todas las mujeres con antecedentes familiares o personales de alergia al estradiol transdérmico o estradiol-acetato de noretisterona, que utilizaran cualquier medicamento que alterase la coagulación, fibrinólisis, metabolismo lipídico u óseo. Ninguna de las menopáusicas debía tener historia familiar o personal de alteraciones lipídicas o glucémicas.

Antes del inicio del estudio, se obtuvo el consentimiento por escrito a todas las mujeres. Después se les realizaron determinaciones de las concentraciones de FSH y estradiol sérico para confirmar el estado menopáusico. Las concentraciones séricas de colesterol, TG, cHDL y cLDL se determinaron antes de iniciar el tratamiento y después de 3 meses del uso de estradiol-acetato de noretisterona oral o estradiol transdérmico

Después de un ayuno de 12 h, se tomó una muestra de la vena antecubital con las mujeres en posición sentada. La muestra de suero se almacenó a  $-20^{\circ}\text{C}$  antes del ensayo. El colesterol total y los TG se midieron usando procesadores enzimáticos automáticos en un analizador de acceso al azar. La concentración de cHDL se determinó después de precipitación selectiva usando manganeso-heparina posterior a la determinación enzimática de colesterol. La concentración de cLDL se calculó usando la fórmula de Friedwald.

Los valores se expresaron como valores absolutos y relativos. Los datos se presentan en tablas. Se utilizó la prueba de la t de Student para muestras no relacionadas para evaluar las diferencias en las concentraciones plasmáticas de colesterol, TG, cHDL y cLDL entre los grupos y la t de Student para muestras relacionadas para establecer las diferencias en las concentraciones antes y después en cada uno de los grupos de tratamiento. Se consideró  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

## Resultados

Un total de 72 menopáusicas cumplieron los criterios de inclusión y se las eligió para el estudio. Se asignó a 36 pacientes menopáusicas tratamiento con estradiol y acetato de noretisterona (grupo A) y a 36 pacientes tratamiento con estradiol transdérmico (grupo B). En la [tabla 1](#) se muestran las características generales. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de tratamiento en relación con la edad, edad al momento de la menopausia, presión arterial sistólica y diastólica y concentraciones de FSH y estradiol ( $p =$  no significativo [NS]).

En la [tabla 2](#) se muestran las concentraciones promedio de lípidos y lipoproteínas antes y después del tratamiento. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de colesterol, triglicéridos, cHDL y cLDL entre ambos grupos antes del tratamiento ( $p =$  NS).

Las concentraciones de colesterol demostraron una reducción después de 3 meses de tratamiento en ambos grupos. Sin embargo, la disminución en las concentraciones de colesterol en el grupo B fue estadísticamente significativa al compararla con las concentraciones iniciales ( $221,5 \pm 26,4$  mg/dl antes del tratamiento comparado con  $201,5 \pm 36,2$  mg/dl;  $p < 0,05$ ). En relación con las

**Tabla 1** Características generales

	Grupo A	Grupo B	p
	Estradiol+acetato de noretisterona oral (n = 36)	Estradiol transdérmico (n = 36)	
Edad, años	48,9 ± 4,6	47,8 ± 3,1	NS
Edad al momento de la menopausia, años	44,6 ± 3,6	44,9 ± 2,6	NS
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	31,1 ± 3,8	30,2 ± 3,4	NS
Presión arterial sistólica, mmHg	117,6 ± 11,2	121,3 ± 9,1	NS
Presión arterial diastólica, mmHg	76,1 ± 5,3	77,0 ± 4,6	NS
FSH, mU/l	80,1 ± 40,4	85,4 ± 36,7	NS
Estradiol, pg/ml	23,6 ± 8,6	24,5 ± 11,0	NS

FSH: hormona foliculoestimulante; NS: no significativo.

**Tabla 2** Concentraciones de lípidos y lipoproteínas antes y después del tratamiento

	Grupo A	Grupo B
	Estradiol+acetato de noretisterona oral (n = 36)	Estradiol transdérmico (n = 36)
Colesterol, mg/dl		
Inicial	216,3 ± 21,4	221,5 ± 26,4
3 meses	208,5 ± 30,7	201,5 ± 36,2*
Triglicéridos, mg/dl		
Inicial	128,7 ± 11,2	124,0 ± 23,9
3 meses	124,1 ± 9,1	103,8 ± 18,6*
cHDL, mg/dl		
Inicial	46,3 ± 9,1	50,1 ± 13,3
3 meses	55,7 ± 7,6*	44,9 ± 11,9
LDL, mg/dl		
Inicial	132,4 ± 26,4	131,7 ± 35,4
3 meses	130,1 ± 22,1	129,1 ± 37,4*

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.  
\*p < 0,05 comparado con los valores antes del tratamiento.

concentraciones de TG, también se observó una reducción en ambos grupos después del tratamiento, pero las pacientes menopáusicas del grupo B presentaron una disminución más marcada (103,8 ± 18,6 mg/dl), que fue estadísticamente significativa al compararla con los valores iniciales (124,0 ± 23,9 mg/dl; p < 0,05).

En relación con las concentraciones de cHDL (tabla 2), se encontró que las pacientes menopáusicas tratadas con estradiol y acetato de noretisterona presentaron un aumento estadísticamente significativo de las concentraciones, al compararla con los promedios iniciales (46,3 ± 9,1 al inicio comparado con 55,7 ± 7,6 mg/dl después del tratamiento; p < 0,05). En el grupo B, se encontró una disminución no significativa de las concentraciones de cHDL después de 3 meses de tratamiento con estradiol transdérmico (50,1 ± 13,3 comparado con 44,9 ± 11,9 mg/dl; p = NS).

En cuanto a las concentraciones de cLDL, se observó una ligera disminución de las concentraciones de ambos grupos, y la disminución de los valores promedios en el grupo B fueron estadísticamente significativos después del tratamiento (131,7 ± 35,4 al inicio comparado con 129,1 ± 37,4 mg/dl después del tratamiento; p < 0,05).

## Discusión

En la presente investigación, se observó que tanto la combinación estradiol-acetato de noretisterona oral, como el estradiol transdérmico, producen disminuciones en las concentraciones de colesterol, TG y cLDL, pero las reduc-

ciones producidas por el estradiol transdérmico fueron significativas. El uso de estradiol-acetato de noretisterona produce un aumento significativo en las concentraciones plasmáticas de cHDL, mientras que el estradiol transdérmico lo disminuye. Los resultados son similares a informes previos<sup>11-13</sup> y contrastan con lo descrito por otros investigadores<sup>14,15</sup>.

Los beneficios del tratamiento estrogénico sustitutivo sobre el riesgo de la enfermedad cardiovascular y la relación del efecto de los cambios se han confirmados por una serie de trabajos epidemiológicos<sup>16</sup>. En un consenso sobre el tratamiento hormonal sustitutivo y el sistema cardiovascular, se postuló que los efectos lipídicos más importantes del tratamiento estrogénico sustitutivo son la reducción del cLDL y el aumento del cHDL<sup>2</sup>.

El impacto del tratamiento estrogénico en el metabolismo de los lípidos varía de acuerdo a las dosis, ruta de administración, tipo de estrógeno y si se administra o no, en forma concomitante, progestágenos. Hay abundante información en relación con los efectos de los estrógenos en los lípidos y las lipoproteínas plasmáticas de estudios que utilizan estrógenos sin oposición. Tanto la administración oral, como transdérmica de estrógenos generalmente producen disminuciones significativas en las concentraciones de colesterol y cLDL<sup>2,17</sup>. Los estrógenos transdérmicos parecen producir cambios menos marcados en el perfil de lípidos y lipoproteínas que los estrógenos orales, con lo que presumiblemente reflejan la ausencia del primer paso hepático.

Las consecuencias en el metabolismo de los lípidos del uso concomitante de progestágenos no está claro. Algunos autores han declarado su preocupación sobre el uso de progestágenos y estrógenos<sup>18</sup>, en el que el principal problema son los potenciales efectos adversos de los progestágenos sintéticos en el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas. Especialmente, los androgénicos (como levonorgestrel y acetato de noretisterona) pueden revertir los efectos de los estrógenos orales en el cHDL, debido principalmente a un incremento en la actividad de la lipasa hepática y, por lo tanto, a un incremento en el catabolismo del cHDL<sup>13</sup>.

En la presente investigación, el tratamiento con estradiol y acetato de noretisterona produjo una reducción de las concentraciones de TG, pero ésta no fue significativa, lo cual fue similar a investigaciones previas<sup>19</sup>. En contraste con el tratamiento oral, el estradiol transdérmico disminuyó las concentraciones plasmáticas de TG de forma significativa. La ligera disminución observada en el grupo de pacientes menopáusicas tratadas con estradiol y acetato de noretisterona oral puede ser un efecto farmacológico producto del primer paso hepático. Además, el estradiol transdérmico parece ser más fisiológico que el estradiol oral en sus efectos en los TG.

Los efectos de los estrógenos transdérmicos y orales sin oposición en el metabolismo lipídico y lipoproteico está claramente definido por diferentes investigaciones; sin embargo, aún deben definirse los efectos del tratamiento oral y transdérmico combinado. En esta investigación, el tratamiento transdérmico produjo una disminución significativa en las concentraciones de colesterol y cLDL, sin diferencias con el tratamiento oral. Los datos de esta investigación son similares a los de estudios previos<sup>1,9,20,21</sup>.

El tratamiento transdérmico produce una disminución significativa en el cLDL, que no lo produjo el tratamiento oral, aunque no se observaron diferencias significativas entre ambos tratamientos. Esto puede deberse a la ausencia del primer paso hepático o a las potencias relativas de los componentes individuales de cada tratamiento. Sin embargo, esto también puede deberse a una concentración plasmática menor de estradiol propuesta para las mujeres tratadas con sistemas transdérmicos.

Diferentes estudios han demostrado que hay una relación inversa entre las concentraciones de TG y el tamaño de las partículas de cLDL<sup>5,22,23</sup>. El potencial aterogénico del cLDL está fuertemente influido por el tamaño de sus partículas, las partículas cLDL más pequeñas pueden ser más dañinas<sup>5,22</sup>. El aumento de la sensibilidad a la oxidación y los cambios en la conformación de la apoproteína B llevan a la alteración de la unión al receptor del cLDL y potencia la unión a los componentes de la pared vascular. Esto se ha propuesto como un mecanismo perjudicial de las partículas de cLDL pequeñas. Los efectos contrastantes entre el tratamiento oral y transdérmico pueden ser relevantes, ya que los datos de esta y otras investigaciones podrían demostrar que los cambios en el perfil lipídico inducidos por el estradiol transdérmico tienen un efecto protector contra los episodios cardíacos coronarios como prevención primaria o secundaria<sup>24</sup>.

Las diferencias en los efectos sobre el metabolismo de las lipoproteínas, cuando los estrógenos se administran por vías diferentes a las orales, se describe con frecuencia en la bibliografía<sup>7,19</sup>. La acción del primer paso de los estrógenos orales en el hígado se ha confirmado como el principal mecanismo para esta diferencia. Es posible que la magnitud del cambio inducido por los estrógenos orales sea demasiado pequeño para que se detecten<sup>25</sup>. Sin embargo, hay un efecto real de los estrógenos transdérmicos en el metabolismo del cLDL, como se ha confirmado en diferentes estudios que muestran que tanto los estrógenos orales, como transdérmicos, incrementan la tasa catabólica fraccional de la apoproteína B, presumiblemente a través del aumento de la actividad del receptor del cLDL<sup>26</sup>.

Se piensa que el cHDL puede ser un factor que contribuya a la acción cardioprotectora del tratamiento hormonal sustitutivo. Un estudio demostró que las concentraciones de cHDL se incrementan en 17% después del uso de estrógenos orales, lo cual contribuye al efecto protector de este esteroide en las pacientes menopáusicas. En esta investigación, se observó un aumento significativo en las concentraciones de cHDL en respuesta al tratamiento oral. Se ha descrito que dosis altas de estrógenos equinos conjugados incrementan las concentraciones de cHDL; este efecto no siempre se observa cuando se utiliza la dosis de 0,625 mg/día<sup>16</sup>. La adición de progestinas, diferentes al acetato de noretisterona, al tratamiento estrogénico puede oponerse a la acción de este último y disminuir las concentraciones de cHDL por debajo de los valores iniciales, dependiendo de las características androgénicas y del equilibrio de estrógenos y progestinas<sup>27</sup>.

No hay una hipótesis clara sobre cómo los estrógenos afectan las concentraciones de cHDL, aunque el incremento en la síntesis de la apoproteína A1, junto con la inhibición, ya referida, de la actividad de la lipasa hepática, puede ser el punto principal. Por ello, el efecto del primer paso

hepático de los estrógenos orales puede explicar las diferencias entre los preparados orales y transdérmicos.

Pocos estudios con acetato de noretisterona muestran disminución<sup>28</sup> o ausencia de cambios<sup>29</sup> en las concentraciones de colesterol, cLDL, cHDL y TG. En esta investigación, sólo se observó un aumento significativo en las concentraciones de cHDL en el grupo de tratamiento oral. Este cambio se acompañó por disminuciones no significativas en las concentraciones de colesterol, TG y cLDL. A pesar de que aún no se hay una explicación para estas modificaciones, el uso del acetato de noretisterona puede tener un papel importante<sup>9</sup>.

El uso de estradiol transdérmico produce una mejoría significativa en el patrón de lípidos y lipoproteínas, incluidas las concentraciones de cHDL, la cual presentó una tendencia diferente a lo observado en el grupo de mujeres tratadas con estradiol y acetato de noretisterona. Otra ventaja del sistémico transdérmico es la disminución marcada de las concentraciones de TG en comparación con el tratamiento oral<sup>29</sup>.

Se concluye que el uso de estradiol transdérmico puede ser una alternativa eficaz al uso de estradiol-acetato de noretisterona oral después de 3 meses de uso, debido a que ambas combinaciones producen disminuciones en las concentraciones de colesterol, TG y cLDL.

## Bibliografía

- Hall G, Collins A, Csemiczky G, Landgren B. Lipoproteins and BMI: a comparison between women during transition to menopause and regularly menstruating healthy women. *Maturitas*. 2002;41:177-85.
- Rossouw J. Coronary heart disease in menopausal women: implications of primary and secondary prevention trials of hormones. *Maturitas*. 2005;51:51-63.
- Stevenson J. Cardiovascular effects of oestrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2000;74:387-93.
- Rubinacci A, Peruzzi E, Modena A, Zanardi E, Andrei B, De Leo V, et al. Effect of low-dose transdermal E2/NETA on the reduction of postmenopausal bone loss in women. *Menopause*. 2003;10:241-9.
- Packard C, Caslake M, Shepherd J. The role of small, dense low density lipoprotein (LDL): a new look. *Int J Cardiol*. 2000;74: S17-22.
- Odmark I, Bäckström T, Haeger M, Jonsson B, Bixo M. Effects of continuous combined conjugated estrogen/medroxyprogesterone acetate and 17beta-estadiol/norethisterone acetate on lipids and lipoproteins. *Maturitas*. 2004;48:137-46.
- Bhathena R, Anklesaria B, Ganatra A, Pinto R. The influence of transdermal oestradiol replacement therapy and medroxyprogesterone acetate on serum lipids and lipoproteins. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;45:170-2.
- Von Mühlen D, Langer R, Barrett-Connor E. Sex and time differences in the associations of non-high-density lipoprotein cholesterol versus other lipid and lipoprotein factors in the prediction of cardiovascular death (The Rancho Bernardo Study). *Am J Cardiol*. 2003;91:1311-5.
- Sendag F, Karadadas N, Ozsener S, Bilgin O. Effects of sequential combined transdermal and oral hormone replacement therapies on serum lipid and lipoproteins in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2002;266:38-43.
- Meuwissen J, Beijers-De Bie L, Vihtamaki T, Tuimala R, Siseles N, Magaril C, et al. Assessment of the metabolic tolerance in postmenopausal women over a 1-year period of two hormone replacement therapies containing estradiol in combination with

- either norgestrel or trimegestone. *Gynecol Endocrinol.* 2002; 16:155–62.
11. Davis S, Goldstat R, Newman A, Berry K, Burger HG, Meredith I, et al. Differing effects of low-dose estrogen-progestin therapy and pravastatin in postmenopausal hypercholesterolemic women. *Climacteric.* 2002;5:341–50.
  12. Schram J, Boerrigter P, The TY. Influence of two hormone replacement therapy regimens, oral oestradiol valerate and cyproterone acetate versus transdermal oestradiol and oral dydrogesterone, on lipid metabolism. *Maturitas.* 1995;22: 121–30.
  13. Zegura B, Guzic-Salobir B, Sebestjen M, Keber I. The effect of various menopausal hormone therapies on markers of inflammation, coagulation, fibrinolysis, lipids, and lipoproteins in healthy postmenopausal women. *Menopause.* 2006;13:643–50.
  14. Stanczyk F, Shoupe D, Nunez V, Macias-Gonzales P, Vijod M, Lobo R. A randomized comparison of nonoral estradiol delivery in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159: 1540–6.
  15. Rozenberg S, Ylikorkala O, Arrenbrecht S. Comparison of continuous and sequential transdermal progestogen with sequential oral progestogen in postmenopausal women using continuous transdermal estrogen: vasomotor symptoms, bleeding patterns, and serum lipids. *Int J Fertil Womens Med.* 1997;42:376–87.
  16. Grodstein F, Manson J, Colditz G, Willett W, Speizer F, Stampfer M. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2000;133:933–41.
  17. Gupta P, Ozel B, Stanczyk F, Felix J, Mishell D. The effect of transdermal and vaginal estrogen therapy on markers of postmenopausal estrogen status. *Menopause.* 2008;15:94–7.
  18. Genazzani A, Gadducci A, Gambacciani M. Controversial issues in climacteric medicine II. Hormone replacement therapy and cancer. International Menopause Society Expert Workshop. 9–12 June 2001, Opera del Duomo, Pisa, Italy. *Climacteric.* 2001; 4:181–93.
  19. Christodoulakos G, Lambrinoukaki I, Panoulis C, Papadias C, Kouskouni E, Creatsas G. Effect of hormone replacement therapy, tibolone and raloxifene on serum lipids, apolipoprotein A1, apolipoprotein B and lipoprotein(a) in Greek postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2004;18:244–57.
  20. Taechakraichana N, Holinka C, Haines C, Subramaniam R, Tian X, Ausmanas M. Distinct lipid/lipoprotein profiles and hormonal responsiveness in nine ethnic groups of postmenopausal Asian women: the Pan-Asia Menopause (PAM) study. *Climacteric.* 2007;10:225–37.
  21. Meschia M, Bruschi F, Soma M, Amicarelli F, Paoletti R, Crosignani P. Effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on lipoprotein(A) and lipids: a randomized controlled trial. *Menopause.* 1998;5:157–62.
  22. Davidson M, Maki K, Marx P, Maki A, Cyrowski M, Nanavati N, et al. Effects of continuous estrogen and estrogen-progestin replacement regimens on cardiovascular risk markers in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2000;160:3315–25.
  23. Rainwater D. Lipoprotein correlates of LDL particle size. *Atherosclerosis.* 2000;148:151–8.
  24. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA.* 2002;288:49–57.
  25. Brynhildsen J, Hammar M. Lipids and clotting factors during low dose transdermal estradiol/norethisterone use. *Maturitas.* 2005;50:344–52.
  26. Karjalainen A, Heikkinen J, Savolainen M, Bäckström A, Kesäniemi Y. Mechanisms regulating LDL metabolism in subjects on peroral and transdermal estrogen replacement therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1101–6.
  27. Freedman D, Otvos J, Jeyarajah E, Shalurova I, Cupples L, Parise H, et al. Sex and age differences in lipoprotein subclasses measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy: the Framingham Study. *Clin Chem.* 2004;50:1189–200.
  28. Sanada M, Tsuda M, Kodama I, Sakashita T, Nakagawa H, Ohama K. Substitution of transdermal estradiol during oral estrogen-progestin therapy in postmenopausal women: effects on hypertriglyceridemia. *Menopause.* 2004;11:331–6.
  29. Perrone G, Falaschi P, Capri O, Pastore R, Galoppi P, D'Urso R, et al. Hormonal and metabolic effects of transdermal estradiol/progestagen administration in postmenopausal women. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1994;39:202–7.