

Vía transdérmica en terapia de reemplazo hormonal (TRH)

Dr. [Rafael Silva V.](#)

[Departamento de Ginecología y Obstetricia,](#)
[Clínica Las Condes](#)

Resumen

El tratamiento de reemplazo hormonal para la sintomatología del climaterio ha sido un tema importante de la discusión científica en los últimos años. La evidencia obtenida de los estudios observacionales ha avalado por años el uso de hormonas como tratamiento de la sintomatología general, de la atrofia urogenital, como prevención de osteoporosis por hipoestrogenismo, prevención de riesgo cardiovascular, mejoría de condición mental y de la calidad de vida.

Los estudios randomizados más recientes han confirmado el aumento de riesgo de cáncer de mama en usuarias de terapia de reemplazo hormonal (TRH), pero, a su vez, han mostrado evidencia de un aumento significativo del riesgo relativo de desarrollar complicaciones cardiovasculares como infarto del miocardio, enfermedad cerebrovascular y tromboembolía venosa en pacientes usuarias de TRH. Los estudios actuales se han orientado a la búsqueda de nuevos marcadores de riesgo oncológico y cardiovascular, que permitan identificar a aquellas pacientes con mayor riesgo de presentar complicaciones en el corto y largo plazo con la TRH.

A pesar de los efectos cardiovasculares, la TRH continuará siendo usada para el control de los síntomas de la menopausia y las dudas respecto de su seguridad permanecerán por ahora, no resueltas. El reemplazo hormonal por vía oral y transdérmica tiene efectos cualitativa y cuantitativamente diferentes en el perfil lipídico y otros parámetros metabólicos, que resultan del efecto de primer paso hepático de las hormonas usadas, como también de las diferentes cantidades de hormona introducidas al organismo por las dos rutas de administración. El tratamiento moderno de la sintomatología y la prevención en la mujer climatérica, debe ser ajustado a los antecedentes y factores de riesgo individuales, usando hormonas, dosis, vías de administración y duración apropiadas para el objetivo planteado al inicio de la terapia.

Introducción

Cuando el médico decide que una paciente determinada es candidata a terapia de reemplazo hormonal debe considerar, en primer término, cuál o cuáles son los motivos por los que debiera recibir la suplementación hormonal y orientar el tratamiento en ese sentido. El tratamiento planificado debe cumplir con los requisitos de tratar la sintomatología por la que consulta la paciente y, necesariamente, adecuar la terapia a los factores de riesgo y a los potenciales efectos secundarios de las hormonas usadas en cada paciente en forma individual.

A la luz de los resultados de los estudios observacionales, la TRH adquiere gran difusión como tratamiento de la sintomatología vasomotora, la atrofia urogenital, la

depresión y la osteoporosis por hipoestrogenismo y, a su vez, como terapia preventiva en pacientes con alto riesgo de desarrollo de osteoporosis, factores de riesgo para patología cardiovascular y Enfermedad de Alzheimer.

Hubo un período, especialmente a mediados de los años 90, en que se consideraba útil y recomendable el uso de hormonas para toda mujer que iniciaba un climaterio sintomático, dado los numerosos efectos positivos de los estrógenos descritos para la salud de la mujer.

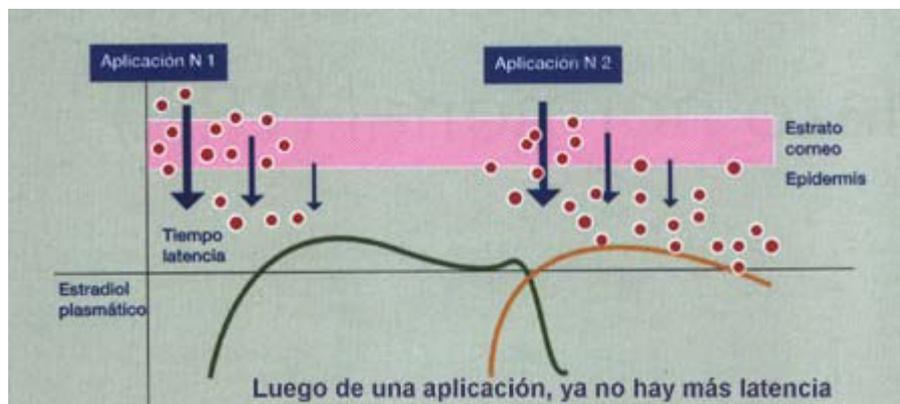
La publicación de nuevos estudios observacionales y luego de grandes estudios prospectivos randomizados, ha obligado en estos últimos años a los médicos y pacientes a reconsiderar las indicaciones de la TRH, ya que se demostró un aumento significativo del cáncer de mama y clara evidencia del aumento de riesgo cardiovascular en el primer período de uso de las hormonas.

El uso de la vía transdérmica cobra particular relevancia al tomar en cuenta las diferencias en cuanto a las dosis requeridas y los efectos hepáticos indeseados observados con la vía oral.

La piel es un órgano complejo, el más extenso y de mayor peso del organismo y cumple gran cantidad de funciones. La piel humana es moderadamente permeable al agua y relativamente impermeable a iones en solución, como sodio y potasio. El estrato córneo posee afinidad para compuestos hidrosolubles y liposolubles, ya que coexisten en él regiones acuosas y lipídicas separadas.

Una de las características importantes de la piel es su capacidad de **absorción de medicamentos**.

Scheuplein demostró en 1974 (1) que los corticoides aplicados en la superficie cutánea fluyen constantemente desde el estrato córneo hacia el interior por varios días. Posteriormente, se describió el **efecto reservorio** del estrato córneo, propiedad de la piel que consiste en la capacidad de retener sustancias aplicadas por vía tópica que, desde este "almacenamiento cutáneo", va difundiendo en forma bastante constante hacia la sangre.



Efecto reservorio de la piel.

El uso clínico de las propiedades de la piel para administración de medicamentos, se inicia a comienzos de los años 80.

Con el tiempo, se ha visto que esta vía ofrece algunas ventajas sobre las vías tradicionales, siendo bien aceptada por las pacientes por su simplicidad, asegurando un buen cumplimiento del tratamiento y evitando las inconveniencias de las otras vías.

Terapia de reemplazo hormonal por vías transdérmica y oral

Se desconoce la concentración exacta de estrógenos necesaria en el plasma para aliviar la sintomatología vasomotora, para procurar protección cardiovascular y para prevenir pérdida de masa ósea. Los niveles de estradiol y estrona circulantes y su proporción relativa son diferentes según el producto usado (2).

Con la administración transdérmica de estradiol se alcanzan niveles plasmáticos más elevados que los logrados con tratamientos por vía oral.

La absorción de estradiol por la piel depende de las características físico-químicas de la sustancia activa, de la hidratación y temperatura de la piel y del sitio de aplicación, por las variaciones en el grosor y estructura del estrato córneo.

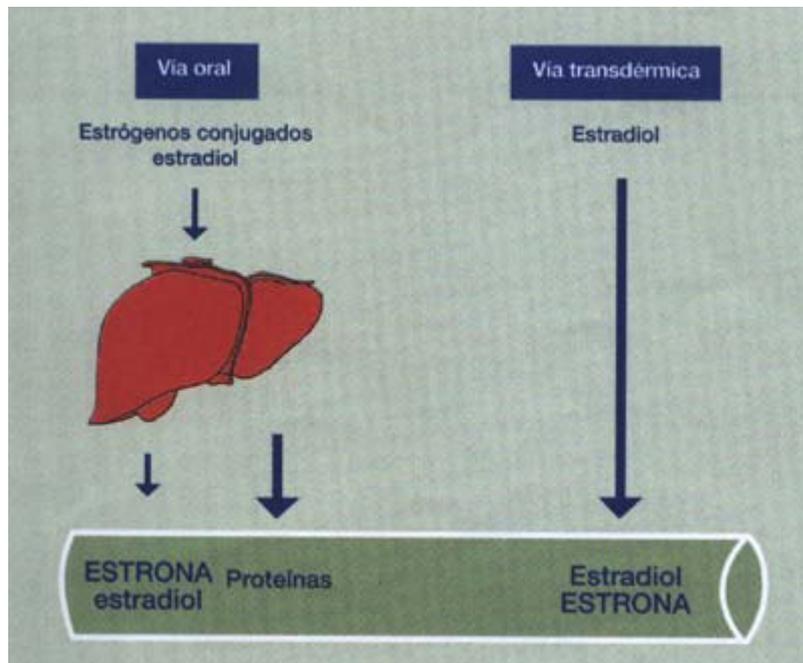
La biodisponibilidad de estradiol, administrado por vía transdérmica, es mucho mayor que por vía oral (35 - 50%, versus 5%) y los niveles plasmáticos son más constantes y estables en el tiempo.

También son ventajas de la vía transdérmica el hecho que no haya intolerancia digestiva, la dosificación personalizada (gel), la administración cada siete días (parches), la necesidad de una dosis diaria de estradiol mucho menor que por vía oral y menos efectos secundarios de la terapia.

Aunque la biodisponibilidad de los estrógenos administrados por vía oral es baja, los estrógenos conjugados y no conjugados se absorben rápidamente en el tracto digestivo.

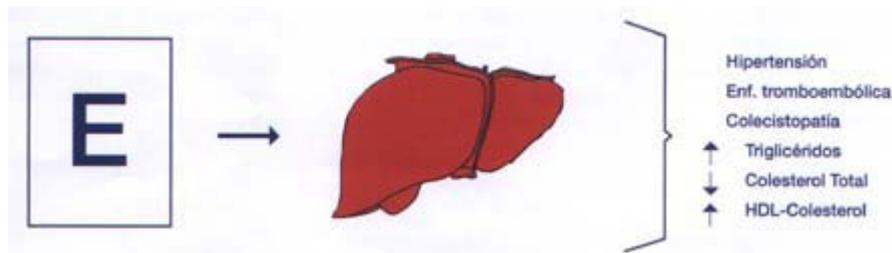
Por su parte, la vía transdérmica permite una mayor biodisponibilidad de estradiol, al evitar el paso hepático. Los niveles de estrona circulante alcanzados son semejantes a aquéllos de la fase folicular temprana y la relación estradiol/estrona que se logra es mayor que uno. Con la vía oral los estrógenos se metabolizan en el hígado, produciéndose niveles suprafisiológicos de estrona y una relación estradiol / estrona de alrededor de 0.2.

El primer paso hepático condiciona un potente efecto sobre la síntesis de proteínas de diferente naturaleza en el hígado. Es sabido que los estrógenos orales aumentan la síntesis de proteínas hepáticas como las globulinas transportadoras de esteroides sexuales (SHBG) y la proteína ligante de corticoesteroides. El efecto de primer paso hepático produce también un aumento de la síntesis de factores de coagulación, cambios en la síntesis de lipoproteínas, substrato de renina y mediadores de inflamación como la proteína C-reactiva, entre otras.



Efecto del primer paso hepático de los estrógenos.

La eliminación del primer paso resulta en menores efectos hepáticos inducidos por los estrógenos. Además de la formulación y vía de administración, otros factores como las proteínas séricas y el tabaquismo pueden afectar la biodisponibilidad de los estrógenos. El tabaquismo aumenta el metabolismo hepático de los estrógenos orales. En dos estudios separados Jensen y cols descubrieron una reducción de 50% en niveles de estrógenos en mujeres postmenopáusicas fumadoras comparado con no fumadoras. Los efectos beneficiosos en el perfil lipídico y la pérdida ósea se redujeron en estas mujeres fumadoras, hecho que se observó sólo con la administración oral y no para la TRH transdérmica o percutánea (3, 4, 5).



Consecuencias potenciales del primer paso hepático.

Los productos intravaginales alcanzan niveles plasmáticos de estradiol similares a los de la vía transdérmica (6, 7). Las cremas de estradiol vaginal producen niveles más altos de estradiol plasmático, en cambio las cremas de estrógenos conjugados producen altas concentraciones de estrona (7).

Los parches han evolucionado desde los parches de reservorio que contenían alcohol y de uso cada 3 - 4 días (primera generación), hasta los más modernos (tercera generación), que son parches de matriz no acrílica, que no contienen alcohol ni facilitadores, de uso cada tres días o semanal. Algunos de estos últimos tienen incorporado el progestágeno para absorción cutánea.

Estos parches aseguran niveles plasmáticos estables de estradiol (30 - 40 pg/ml) y levonorgestrel (120 - 150 pg/ml) o noretisterona acetato, con buen control de sintomatología vasomotora en más del 80% de las pacientes, adecuado control del sangrado en más del 75% de las pacientes, seguridad endometrial (< 1 % de hiperplasia o cáncer), ausencia de efectos metabólicos indeseados y un adecuado efecto en protección ósea y cardiovascular.

El uso de gel ha sido incorporado más recientemente en nuestro país, pero existe amplia experiencia en países europeos. Con ellos se logran niveles plasmáticos estables de estradiol, adecuado control de sintomatología vasomotora en más del 80% de las pacientes, sin efectos metabólicos indeseados, adecuado efecto en protección ósea y cardiovascular y niveles plasmáticos comparables a otros sistemas transdérmicos y orales.

El gel requiere administración diaria, es de fácil aplicación, rápida absorción y se alcanzan niveles útiles (40 pg/ml) con una sola aplicación.

Para la óptima absorción de un gel, el área de aplicación recomendada debe ser equivalente a la superficie de una a dos palmas de mano, lo que corresponde a un área de 200 - 400 cm² y no debe ser aplicado sobre mamas, cara o piel irritada, sino que en brazos, parte baja del tronco o en los muslos.

Con los geles al 0.1% se logran niveles plasmáticos peak de 70 pg/ml y una biodisponibilidad de 32-50%.

Uno de los avances más recientes ha sido la incorporación de progestágenos en los parches, en geles y en forma de dispositivos intrauterinos. Esto permite una mayor biodisponibilidad, mejor llegada al sitio de acción y una disminución significativa de los efectos secundarios de las progesteronas. Desafortunadamente, las progestinas más usadas por vía oral tienen efectos secundarios, como aumento de peso, tensión mamaria y sintomatología ansioso-depresiva, que reducen significativamente la aceptación del tratamiento hormonal.

Debido a que la progesterona es una hormona producida por el ovario en forma natural, la vía de administración lógica debiera ser parenteral. La solubilidad en lípidos de la progesterona predispone a que la vía de administración sea percutánea (8).

**TABLA
VALORES PLASMÁTICOS DE ERADIOL Y ESTRONA TRAS LA
ADMINISTRACIÓN DE DIFERENTES ESTRÓGENOS**

Preparado y vía	Dosis (mg)	Estradiol (pg/mL)	Estrona (pg/mL)
Oral	6,25	30-50	153
	1,25	40-60	120-200
Parenteral	0,05	33-62	38-45
	0,10	48-89	32-64
	1,1-1,5	35-55	...
Vaginal	1,25	33+/-7	73+/-9

Comparación de los efectos de TRH según vía de administración

Los efectos terapéuticos beneficiosos, así como también los efectos secundarios positivos y negativos de las variadas formulaciones de terapia hormonal para el climaterio, dependen de dos aspectos diferentes: de los niveles plasmáticos de estrógenos y progestágenos alcanzados propiamente tales, y del resto de los productos de la metabolización de éstos o sus efectos en la síntesis de otras proteínas. En el balance de estos componentes se basan los potenciales beneficios o perjuicios de la TRH, y las ventajas que puede tener una u otra vía de administración para determinados efectos.

Sintomatología vasomotora y urogenital

La mayoría de las formas de administración de estrógenos muestran eficacia comparable en el alivio de sintomatología vasomotora del climaterio. De hecho, los estrógenos conjugados orales y el estradiol transdérmico reducen igualmente la incidencia y severidad de síntomas postmenopáusicos, incluyendo bochornos y sintomatología urogenital por déficit de estrógenos (9, 10). Para efectos de la atrofia urogenital, la aplicación directa de cremas vaginales, ha demostrado gran eficacia para tratar la sintomatología asociada con la vulvitis crónica atrófica, sequedad vaginal con o sin dispareunia y síntomas urinarios propiamente tales. Esta forma de administración es de elección en mujeres en menopausia tardía sin tratamiento hormonal y en aquellas que tengan contraindicación formal de TRH y cuya única sintomatología sea de la esfera génito urinaria.

Osteoporosis

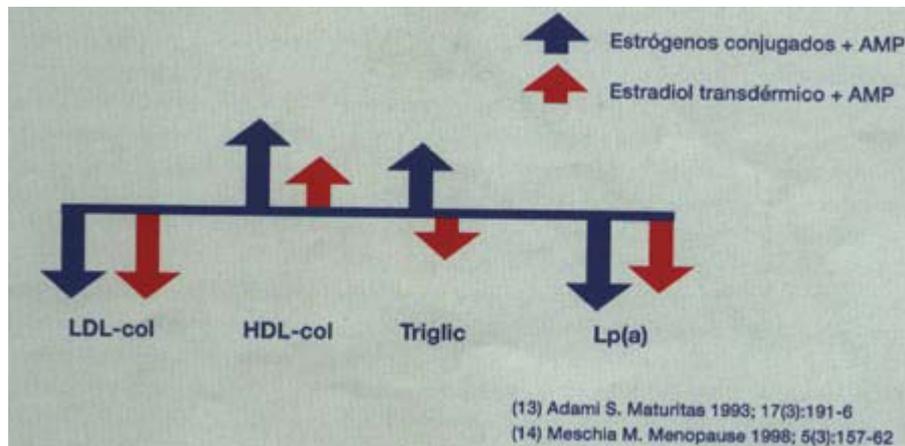
En los estudios comparativos reportados no se han visto diferencias en el efecto sobre el hueso entre los diferentes productos con estrógenos. Los estrógenos orales y transdérmicos producen un aumento similar en la densidad ósea de la columna y pelvis, en la reducción de la reabsorción ósea y prevención de pérdida de hueso (11). Basados en la evidencia actual, el tipo de estrógeno y la vía de administración no parecen influir en el manejo de la prevención de la osteoporosis en la mujer postmenopáusica. La pérdida de masa ósea puede ser prevenida con dosis tan bajas como 25 ug de estradiol transdérmico o 0.3 mg de estrógenos conjugados o esterificados (12).

Efectos cardiovasculares perfil lipídico, marcadores de inflamación y factores de coagulación

En el momento del análisis de riesgo cardiovascular hay que tener en cuenta que no sólo en el perfil lipídico encontramos marcadores de riesgo, sino que también debemos considerar los mediadores de inflamación, los factores asociados a trombosis / fibrinólisis y moléculas de adhesión endotelial.

En general, las presentaciones orales tienen un efecto más significativo en el perfil lipídico que los preparados no orales. Los diferentes estudios demuestran que ambas vías producen una disminución del colesterol total y LDL, sin embargo, sólo la vía oral produciría aumento del colesterol HDL (13, 14). En contraste con las diferencias observadas entre estrógenos orales y transdérmicos en lipoproteínas séricas (13, 14, 15), Pornei reportó que los estrógenos conjugados orales y el estradiol transdérmico tienen iguales efectos positivos sobre colesterol total y HDL (16).

Estudios más recientes han mostrado que la terapia estrogénica oral tiene un efecto más notorio en el metabolismo de lipoproteínas, pero la transdérmica tiene efecto mayor en la reducción de los triglicéridos (17). La terapia estrogénica transdérmica, al disminuir niveles de triglicéridos y producir partículas más grandes de LDL resistentes a la oxidación, permite preservar el efecto antioxidante de los estrógenos (18).

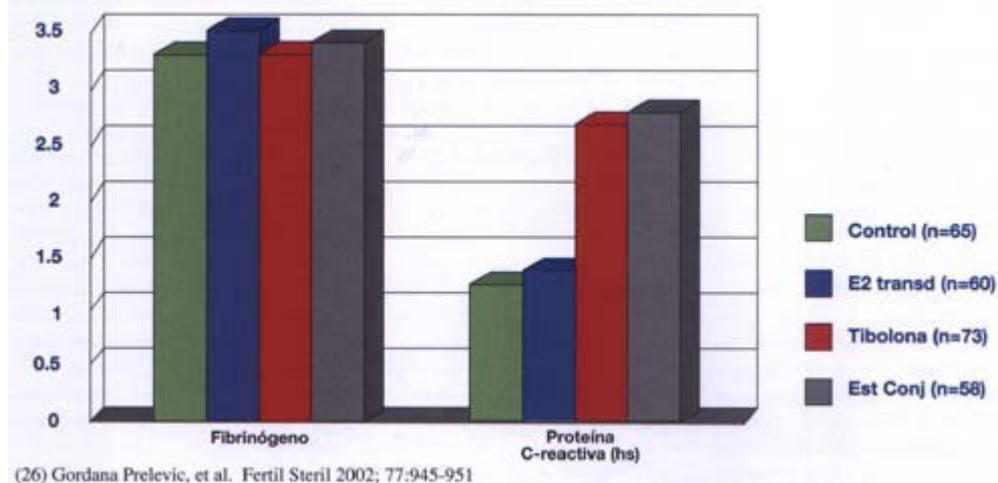


Efectos de la vía de administración en el perfil lipídico.

El efecto cardioprotector de los estrógenos se debería sólo parcialmente a sus efectos inducidos en las lipoproteínas (19). Las propiedades antioxidantes de los estrógenos pueden contribuir a la prevención de enfermedad cardiovascular. En mujeres postmenopáusicas, tanto el sulfato de estrona, como el estradiol transdérmico bajaron la presión arterial (20, 21) y el estradiol transdérmico aumentó el volumen de eyección y el gasto cardíaco (22).

Un estudio doble-ciego, randomizado y controlado con placebo, demostró que una terapia con estradiol transdérmico por cuatro y ocho semanas produjo un aumento significativo del tiempo para llegar a isquemia miocárdica por ejercicio (23). El efecto beneficioso sobre el riesgo cardiovascular fue demostrado también por Strandberg, quien comparó parámetros del perfil lipídico, insulina, glucosa y niveles de proteína C-reactiva con administración de estrógenos orales versus transdérmicos. Con la vía transdérmica se logró una reducción de los triglicéridos, elevación de colesterol HDL-2 y un efecto neutro de proteína C-reactiva, siendo para la vía oral sólo positiva la disminución de colesterol LDL (24).

Otros estudios han demostrado que la administración oral de estrógenos y también de tibolona elevan los niveles de proteína C-reactiva altamente sensible (25, 26). Los efectos protrombóticos de la TRH han sido demostrados especialmente para la vía oral, a través de las modificaciones en varios de los factores de la coagulación. En un grupo de 975 mujeres entre 40 y 59 años, cuando se usó la vía oral para TRH, se vio un aumento de factor IX y proteína C-reactiva, resistencia a proteína C activada y, disminución del activador del plasminógeno tisular (t-PA) y de la actividad del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI), cambios no observados en aquellas mujeres que usaron la vía transdérmica. Un estudio comparativo del riesgo de trombo embolia venosa demostró un mayor riesgo relativo de la terapia oral comparado con terapia transdérmica, con un RR 4.6 (IC 95% 2.1-10.1) versus 2.0 (IC 95% 0.5-7.6), respectivamente (27).



Efectos de la TRH en el perfil de riesgo cardiovascular.

La reducción de marcadores pro coagulantes y pro inflamatorios de función endotelial (factor von Willebrand, VCAM- 1, E-selectina e ICAM-1), después del uso de TRH transdérmica de larga duración, puede indicar un efecto beneficioso en el endotelio y así, un potencial efecto modulador de la progresión de la aterosclerosis en mujeres con cardiopatía coronaria (28). También se ha visto que la terapia oral tiene una acción protrombótica, al producir un aumento de factor VIIa y del péptido de activación de la protrombina (F 1+2) y una disminución de la antitrombina III. La vía transdérmica, en cambio, produce una baja de factor VIIa, F 1+2 y fibrinógeno (29, 30).

Otras ventajas

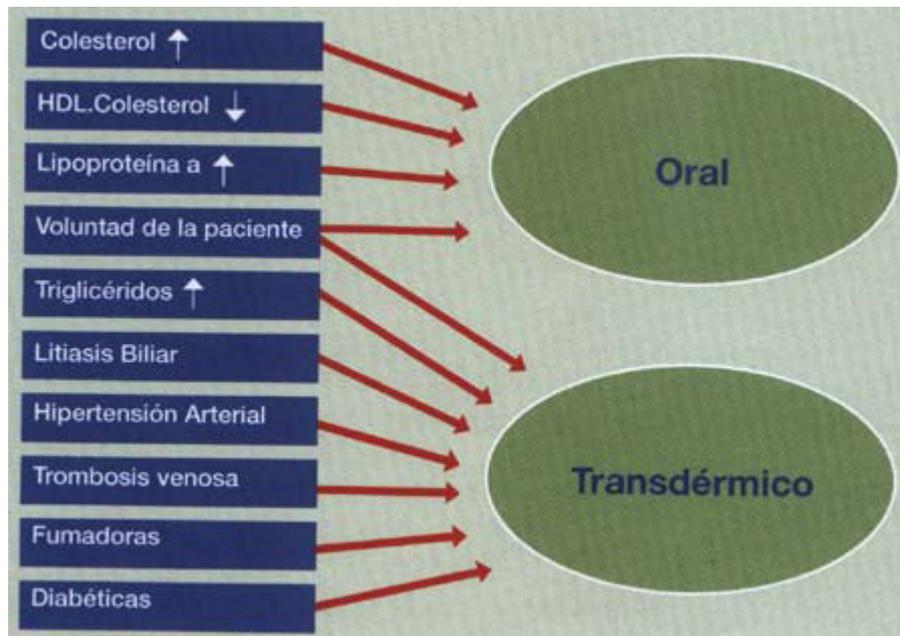
Los efectos de los estrógenos por vía oral sobre las características de la bilis han sido estudiados desde hace años, demostrándose un efecto litogénico por aumento del índice de saturación de colesterol de la bilis. Este efecto fue más marcado cuando los niveles de estrona circulantes eran más elevados. Los estrógenos transdérmicos tuvieron un efecto nulo en la saturación de la bilis y por lo tanto no favorecen la litiasis biliar (31).

En pacientes diabéticas se ha estudiado el efecto del estradiol transdérmico comparado con placebo, encontrándose una disminución significativa del colesterol total (8%), triglicéridos (22%), factor VII (16%) y factor von Willebrand (7%). La mejoría significativa de estos parámetros es fundamental en el control metabólico de las pacientes diabéticas, ya que en éstas, las complicaciones cardiovasculares son la primera causa de muerte (32). La diabetes cuadruplica el riesgo de enfermedad coronaria en la mujer (33, 34) y alrededor de un 5% de las mujeres postmenopáusicas son diabéticas (35).

En un grupo de pacientes postmenopáusicas diabéticas e hipertensas, Fenkci demostró que al cabo de tres meses de terapia hormonal transdérmica no se produjeron cambios negativos en perfil lipídico, metabolismo de la glucosa, proteinuria y en niveles de proteína C-reactiva (36).

Por su parte, en un estudio piloto en que se comparó el uso de estrógenos transdérmicos con placebo en pacientes diabéticas tipo 2, se observó una disminución significativa de la hemoglobina glicosilada, colesterol total y colesterol LDL a los seis meses de tratamiento, y por otro lado, no se observaron efectos adversos en marcadores de riesgo cardiovascular como proteína C-reactiva, fibrinógeno y endotelina-1 (37).

La fisiopatología del riesgo cardiovascular en diabéticos es multifactorial y se sabe poco acerca de cómo la TRH modula este riesgo en pacientes diabéticas. La vía transdérmica tiene ventajas en relación a los mecanismos de riesgo cardiovascular en este tipo de pacientes y, por esto, aparece como la vía de elección cuando se usa TRH.



Vía de administración de TRH según factor de riesgo.

Conclusiones

Podemos concluir que la vía transdérmica ya no sólo aparece como una alternativa en TRH, sino que por la evidencia científica reciente con las nuevas drogas y tecnologías de aplicación, ha pasado a ser hoy en muchos países y circunstancias la vía de elección para la TRH.

Bibliografía

1. Scheuplein RJ, Ross LW. Mechanism of percutaneous absorption V Percutaneous absorption of solvent deposited solids. *J Invest Dermatol.* 1974 Apr;62(4):353-60.
2. O'Connell MB. Pharmacokinetic and pharmacologic variation between different estrogen products. *J Clin Pharmacol* 1995;35(Suppl): 18S-24S.
3. Jensen J, Christiansen C, Rodbro P. Cigarette smoking, serum estrogens, and bone loss during hormone-replacement therapy early after menopause. *N Engl J Med* 1985;313:973-5.
4. Lufkin EG, Ory SJ. Relative value of transdermal and oral estrogen therapy in various clinical situations. *Mayo Clin Proc* 1994;69:131-5.
5. Jensen J, Christiansen C. Effects of smoking on serum lipoproteins and bone mineral content during postmenopausal hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:820-5.
6. O'Connell MB. Pharmacokinetic and pharmacologic variation between different estrogen products. *J Clin Pharmacol* 1995;35(Suppl):18S-24S.
7. Rigg LA, Hermann H, Yen SSC. Absorption of estrogens from vaginal creams. *N Engl J Med* 1978;298:195-7.
8. The percutaneous application of progesterone cream appears to be a safe and effective route of administration. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1504-11.
9. Pornel B. Efficacy and safety of Menorest in two positive-controlled studies. *Eur J*

Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 64(Suppl 1):S35-7.

10. Wren B. Menorest: a clinical overview. *Int J Epidemiol* 1996; 52(Suppl 1): S27-9.

11. Studd JWW, MacCarthy K, Zamblera D, Dain MP. Efficacy and safety of Menorest (50 mikrog/day) compared to Premarin 0.625 mg in the treatment of menopausal symptoms and prevention of bone loss, in menopausal women: a single-center, comparative, randomized, double-blind, double-dummy study. *Scand J Rheumatol* 1996; 25(Suppl 103):89-90.

12. Doren M, Samsioe G. Prevention of postmenopausal osteoporosis with estrogen replacement therapy and associated compounds: update on clinical trials since 1995. *Hum Reprod Update* 2000 Sept-Oct; 6(5): 419-26.

13. Adami S, Rossini M, Zamberlan N, Bertoldo F, Dorizzi R, Lo Cascio V. Long-term effects of transdermal and oral estrogens on serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Maturitas* 1993;17:191-6.

14. 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.

15. McManus J, McEneny J, Thompson W, Young IS. The effect of hormone replacement therapy on the oxidation of low density lipoprotein in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 1997; 135:73-81.

16. Pornel B. Efficacy and safety of Menorest in two positive-controlled studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;64(Suppl 1):S35-7.

17. Chen FP, Lee N, Soong YK, Huang KE. Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin replacement therapy: effects on cardiovascular risk factors. *Menopause* 2001 Sep- Oct; 8(5):347-52.

18. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Fukaya T. Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation* 2002 Oct 1; 106(14): 1771-6.

19. Lobo RA. Cardiovascular implications of estrogen replacement therapy. *Obs-*

20. Wren BG, Routledge AD. The effect of type and dose of oestrogen on the blood pressure of post-menopausal women. *Maturitas* 1983;5:135-42.

21. Mercurio G, Zoncu S, Piano D, Pilia 1, Lao A, Melis GB, et al. Estradiol- 17beta reduces blood pressure and restores the normal amplitude of the circadian blood pressure rhythm in postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11:909-13.

22. Alfie J, Lugones L, Belardo A, Tutzer M, Galarza CR, Waisman GD, et al. Hemodynamic effects of transdermal estradiol alone and combined with norethisterone acetate. *Maturitas* 1997;27:163-9.

23. Webb CM, Rosano GMC, Collins P. Oestrogen improves exercise-induced myocardial ischaemia in women. *Lancet* 1998;351:1556-7.

24. Strandberg TE, Ylikorkala O, Tikkanen MJ. Differing effects of oral and transdermal hormone therapy on cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol*. 2003 Jul 15;92(2):212-4.

25. Decensi A, Omodei U, Robertson C, Bonanni B, Guerrieri-Gonzaga A, Ramazzotto F, Johansson H, Mora S, Sandri MT, Cazzaniga M, Franchi M, Pecorelli S. Effect of transdermal estradiol and oral conjugated estrogen on C-reactive protein in a retinoid-placebo trial in healthy women. *Circulation* 2002 Sep 3; 106(10):1224-8.

26. Gordana Prelevic, et al. A cross sectional study of the effects of HRT on the CVD risk profile in healthy postmenopausal women *Fertil Steril* 2002; 77: 945-951.
27. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996 Oct 12;348:977-80.
28. Seljeflot I, Amesen H, Hofstad AE, Os I. Reduced expression on endothelial cell markers after long-term transdermal hormone replacement therapy in women with coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2000 Jun; 83(6): 944-8.
29. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, PluBureau G, Taisne P, Agher R, Aiach M. Effects of oral and transdermal estrogen/ progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1997 Nov; 17(11):3071-8.
30. Vehkavaara S, Silveira A, HakalaAla-Pietila T, Virkamaki A, Hovatta O, Hamste A, Taskinen MR, Yki-Jarvinen H. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001 Apr;85(4):619-25.
31. Van Erpecum, KJ, Van Berge Henegouwen GP, Verschoor L, Stoelwinder B, Willekens FL. Different hepatobiliary effects of oral and transdermal estradiol in postmenopausal women. *Gastroenterology* 1991 Feb;100(2):482-8
32. Perera M, Saltar N, Petrie JR, Hillier C, Small M, Connell JM, Lowe GD, Lumsden MA. The effects of transdermal estradiol in combination with oral norethisterone on lipoproteins, coagulation, and endothelial markers in postmenopausal women with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3): 1140-3.
33. Kannel W.B.. Lipids, diabetes and coronary heart disease insights from the Framingham study. *Am Heart J* 1985; 110:1100-7.
34. Kleinman J., Donahue R., Harris M., Finucane F., Madans J., Brock D.. Mortality among diabetics in a national sample. *Am J Epidemiol* 1988;128:389-401.
35. Harris MI. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in US population aged 20-74 years. *Diabetes* 1987; 36:523-34.
36. Fenkci S, Fenkci V, Yilmazer M, Serteser M, Koken T. Effects of short-term transdermal hormone replacement therapy on glycemic control, lipid metabolism, C-reactive protein and proteinuria in postmenopausal women with type 2 diabetes or hypertension. *Hum Reprod* 2003 Apr;18(4):866-70.
37. Stojanovic ND, Kwong P, Byre DJ, Arnold A, Jagroop IA, Nair D, Press M, Hurel S, Mikhailidis DP, Prelevic GM. The effects of transdermal estradiol alone or with cyclical dydrogesterone on markers of cardiovascular disease risk in postmenopausal women with type 2 diabetes: a pilot study. *Angiology* 2003 Jul-Aug;54(4):391-9.