

FARKLI HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNİN SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK FONKSİYONLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN EKOKARDİOGRAFİK DEĞERLENDİRİLMESİ

ECHOCARDIOGRAPHIC EVALUATION OF THE EFFECTS OF DIFFERENT HORMON REPLACEMENT THERAPIES ON LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC FUNCTION

Gündüz DEMİR¹ Özer ÖZTEKİN¹ Sanem ÇİMEN¹ Atila KESKİN² Ferit SOYLU¹

¹Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi, İZMİR

²Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Servisi, İZMİR

Anahtar sözcükler: sistolik fonksiyon, hormon replasman tedavisi, ekokardiografi

Key words: systolic function, hormone replacement therapy, echocardiography

ÖZET

Bu çalışmada; İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran doğal menapoz hastalarına uygulanan farklı hormon replasman tedavisi yöntemlerinden Tibolon ve KEE + MPA(Konjuge Equine Estrogen+Medroksiprogesteron Asetat)'nın sol ventrikül sistolik fonksiyonları üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Hastalara HRT (Hormon replasman tedavisi) başlamadan önce EKO (Ekokardiografi) ile sistolik fonksiyonu değerlendirmek için EF (Ejeksiyon fraksiyonu)'nu kullanıldı. Başlangıç verileri 3 ay sonra EKO bulguları ile karşılaştırıldı.

KEE (Konjuge Equine Estrogen) verilmeden önce EF değerleri ile KEE verildikten sonra EF değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$). Sadece Tibolon uygulanan grupta EF'unda istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi($p<0.05$).

Çalışmamızda konuyla ilgili farklı HRT tedavileri sonucunda sistolik fonksiyonlarla ilgili EKO parametrelerinde hafif bir iyileşme olduğu saptanmıştır. Sol ventrikül doluşunun artması, HRT'nin kalp üzerindeki olumlu etkilerinin en önemli mekanizmasıdır. Çalışmamızda 3 ay sonunda gözlenen bu hafif iyileşme çok belirgin klinik iyileşmeye yol açmayabilir. Ancak tedavinin uzun süreli uygulanması durumunda önemli bir boyuta ulaşacağını düşünmekteyiz. Ancak bu konuyla ilgili daha fazla randomize çalışmaya gereksinim vardır.

SUMMARY

In this study, we compared the effects of different hormone replacement therapy (HRT) methods on (Conjugated equine estrogen+Medroxyprogesteron acetate vs. tibolon) natural menopause patients who admitted to obstetrics and gynecology clinic of izmir Atatürk Education and Research Hospital.

In order to evaluate the systolic function we used echocardiography before starting HRT. Initial data were compared after echocardiographic findings of three months later.

No significant difference was found in EF (Ejection Fraction) values in CEE group ($p>0.05$), A statistically significant increase was observed in ejection fraction only in tibolon group.

Yazışma adresi: Sanem Çimen, Atatürk Eğitim ve Araştırma

Hastanesi 2.Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi, İZMİR

Makalenin geliş tarihi: 14.04.2003; Kabul tarihi: 23.06.2003

At the end of our study, a mild increase was found in echocardiographic parameters in response to different HRT methods. Increase in left ventricular filling is the most important of HRT effects on the heart. This mild effect may not result in a prominent clinical improvement because of the short duration of our study. But, we believe that the clinical improvement might be more evident when long-term therapies are used. In spite of our findings new randomized prospective studies are needed in order to evaluate cardioprotective effects of HRT.

GİRİŞ

Yaşam standartlarının yükselmesi ve tıp bilimindeki gelişmelerin etkisi ile özellikle endüstrileşmiş ülkelerde beklenen yaşam süresi gün geçtikçe artmaktadır. Örneğin ABD'deki beyaz ırk kadınlarında ortalama yaşam süresi 85 yılın üzerindedir ve bu kadınların ortalama menapoz yaşı 51'dir. Bu da şu anlama gelir; bir kadın yaşamının üçte birinden fazlasını postmenapozal dönemde geçirecektir.

Postmenapozal dönem, yaşa bağlı medikal sorunların insidansının belirgin artması ile çakışan bir dönemdir. Ancak özellikle osteoporoz ve kardiovasküler sistem hastalıkları gibi olaylar yaşa bağlı olduğu kadar ve belki de daha fazla östrojen eksikliğine de bağlıdır. HRT'nin lipid profili ve Kardiovasküler sistem hastalık riski üzerindeki etkileri ile ilgili tartışmalar güncelliğini korumakla birlikte günümüzde HRT, sıcak basmaları ve osteoporoz açısından yaygın kullanım alanı bulmaktadır.

Bizim bu çalışmadaki amacımız Hormon Replasman Tedavisi (HRT)'nde Konjuge Equine Estrogen (KEE) + Medroksiprogesteron Asetat (MPA) ve Tibolon'un Sol Ventrikül sistolik fonksiyonları üzerindeki etkisini incelemek ve karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine Eylül 2001 ile Şubat 2002 tarihleri arasında başvuran, en az 1 yıldır doğal menapoz döneminde olan 45 hasta alınmıştır.

1. aşamada; olgulara menapoz ve hormon replasman tedavisi hakkında bilgi verilip sözlü onaylan alınmıştır.

Çalışmaya alınan olgularda aşağıdaki kriterler aranmıştır:

1. Çalışmaya katılan tüm olgular 40-60 yaşları arasında olması,
2. En az 1 yıldır doğal menapozda olmak,
3. Daha önce HRT almamış olmak,
4. Akut ve kronik karaciğer hastalığının olmaması,
5. Tedaviye başlangıçta TA 140/90 mmHg'nin altında olması,
6. Kardiak, serebrovasküler, tromboembolik ve renal hastalık öyküsünün olmaması,
7. Çalışma süresince kardiovasküler sistemle ilgili bir ilaç tedavisi almamak,
8. Cerrahi menapoza giren hastaların çalışma dışı bırakılması,

9. Çalışmaya katılan olguların günde 5 taneden az sigara içiyor olması,
10. Serum FSH ve estradiol değerleri ile olguların postmenapozal durumda olmaları,
11. Tedaviye başlamadan önce endometrium kalınlığının 5mm altında olması,
12. Açlık kan şekeri, üre, kreatinin, tiroid fonksiyon testi normal sınırlarda olması.
13. Ailede meme kanseri veya diğer genital kanser öyküsü olmaması ve mamografide patolojik oluşum saptanmamış olması.

2. aşamada; tedaviye başlamadan önce olguların hepsine sistemik ve jinekolojik muayene yapıldı. Servikovaginal smear alındı. USG ve endometrial kalınlık ölçüldü. Mamografileri değerlendirildi. Tüm olgulara başlangıçta Elektrokardiografi (EKG) çekimi yapıldı. EKG sonucu anormal bulunan hastalar çalışmaya alınmadı.

3. aşamada; hastaların 2.5MHz WingMed 725 Ekokardiografi cihazı ile HRT'ne başlamadan önce sol lateral dekubitus pozisyonunda standart 2-D (iki boyutlu) ile LA (sol atrium), M Mode ile sol ventrikül çapları (LVEDD:sol ventrikül end diastolik diameter, LVESD: sol ventrikül end sistolik diameter) ve EF (ejeksiyon fraksiyonu) ölçüldü. Tüm gözlemler benzer koşullarda aynı odada ve tek bir gözlemci tarafından gerçekleştirildi. Gözlemci olguların hangi gruptan olduğunu bilmediği için kördü. Ölçümlerde hata payının minimuma indirilmesi amacı ile herbir ölçüm üçer defa yapılarak ortalamaları alındı.

4. aşamada; Hastalar rastgele 2 gruba ayrıldı. Örnek seçimi topluluğu iki kısma ayırma sonrası basit randomize kura usulü ile yapıldı. I.gruba (n=22) Tibolon 2.5mg tb/gün (Livial-Organon ilaçları A.Ş.), II.gruba (n=23) konjuge östrojen 0.625mg+ Medroksiprogesteron Asetat 5mg/gün (premlle 5mg-Wyeth ilaç. A.Ş.) verildi.

5. aşamada; her iki replasman tedavi şekli de kesintisiz protokol şeklinde uygulandı. HRT tedavisine olguların uyumlulukları ve devam edip etmedikleri ayda 2 kez düzenlenen telefon görüşmeleri ile kontrol edildi. Çalışma süresince analjezikler dışında kalan başka hiçbir ilaç tedavisine başlanmadı.

Tedavi sırasında Tibolon grubunda 2 hasta, konjuge östrojen grubunda 3 hasta kontrollere gelmeyerek, bağlantıyı kopardılar. Çalışmaya her grupta 20 'şer hasta ile devam edildi.

6. aşamada; hastaların HRT'nin 3.ayın sonunda sol lateral dekubitus pozisyonunda standart 2-D ile sol atrium, M Mode ile sol ventrikül çapları ve EF tekrar ölçüldü.

7. aşamada; HRT'nin sol ventrikül sistolik fonksiyonları üzerindeki etkileri analiz edildi.

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesi SPSS 10.0 programı ile değerlendirildi. Analitik işlemlerde student T ve ANOVA testi kullanılarak ki kare testleri ile yapıldı.

BULGULAR

Bu çalışmaya katılan 45 olgudan 40 olgu çalışmayı tamamladı. Çalışmaya katılan olguların bazal klinik özellikleri tablo 1'te verilmiştir.

Tablo 1. Olguların bazal klinik özellikleri

	TİBOLON	KEE+MPA
Hasta Sayısı	20	20
Hasta Yaşı	48 ± 5	51 ± 5
Menapoz Yaşı	45 ± 4	47 ± 4
Menapoz Süresi (Ay)	28 ± 38	37 ± 42
FSH (iu/lt)	65 ± 30	80 ± 40
E2 (pg/ml)	25 ± 3	20 ± 3
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	70 ± 2	71 ± 2
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	120 ± 11,6	121 ± 11,2
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	40 ± 3,7	39 ± 3

Tablo 2'de EF- I, hastaların tabloda bahsedilen parametre için HRT öncesi, EF- II ise 3. ay sonundaki değerleri göstermektedir.

Tablo 2. Hormon Replasman Tedavisi (HRT) ve Ejeksiyon Fraksiyonu (EF)

	EF-I (%)	EF-II (%)	P
KEE+MPA (n=20)	55,80 (44-70)	56,95 (44-68)	0,200
TİBOLON (n=20)	53,95 (45-73)	56,75 (48-73)	0,005

Yapılan istatistiksel analize göre:

P=0,200>0,05 olduğundan % 95 güvenle KEE verilmeden önce EF değerleri ile KEE verildikten sonra EF değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Fakat KEE verilmeden önceki EF değerleri ile KEE verildikten sonraki EF değerleri arasında aynı yönde % 81'lik kuvvetli bir ilişki vardır. KEE verilmeden önce EF değerleri arttıkça KEE verildikten sonra EF değerleri de artacaktır.

P=0,0050,05 olduğundan % 95 güvenle Tibolon verilmeden önceki EF değerleri ile Tibolon verildikten sonraki EF değerleri arasında anlamlı bir farklılık vardır. Bu farklılık incelendiğinde EF değerlerinin Tibolon verildikten sonra yükseldiği anlaşılmaktadır. Aynı zamanda Tibolon verilmeden önce EF değerleri ile Tibolon verildikten sonra EF değerleri arasında aynı yönde % 80'lik kuvvetli bir

ilişki vardır. Tibolon verilmeden önce EF değerleri arttıkça Tibolon verildikten sonra EF değerleri de artacaktır.

TARTIŞMA

Kalp fonksiyonları, menopoz ve uygulanan HRT arasındaki ilişkileri değerlendirmek üzere çeşitli yazarlar tarafından çok sayıda yayın yapılmıştır. Bu yazıların çoğunda uygulanan teknik EKO olmuştur. Çalışmaların çoğu da az sayıda olgu üzerinde gerçekleştirilen çapraz-kesit çalışmaları veya kontrolsüz çalışmalar şeklinde dizayn edilmişlerdir (1,2). Çalışmalar genellikle kısa süreli olarak düzenlenmiştir (1,3-6). Çok farklı tedavi rejimleri içeren çalışmalar düzenlenmektedir. Hatta bunlarda çok yüksek doz uygulanan östrojen tedavileri de kullanılabilir (1). Randomize olarak sadece 2 çalışma gerçekleştirilmiştir (6,7) ve bunlarda bir etki göstermemiştir. Pek çok çapraz kesit çalışmasında tespit edildiği gibi menopoz kalp fonksiyonları üzerinde olumsuz bir etkiye yol açar (1,8). Doppler aortik akım parametrelerinden olan tepe-akım hızı, ortalama hızlanma ve akım hızı integrali gibi parametrelerde gözlenen giderek artan azalmaların menopozdan sonra geçen yıl sayısı ile ilişkili olduğu görülmüştür (1). Epidemiyolojik çalışmalar östrojen replasman tedavisinin ve kombine östrojen/progesteron replasman tedavisinin (HRT) sağlıklı postmenopozal kadınlarda kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu bir etki gösterdiğini düşündürmektedir (2). Aksine koroner arter hastalığı olduğu bilinen kadınlarda sekonder korunma ile ilgili olarak yapılan Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) çalışmasında HRT'nin kalp hastalıklarına karşı koruyucu etkisinin olmadığı, bunun yerine tedavinin 1 .yılı sonunda kardiyovasküler hastalık gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir (9). Ancak bu bulgu sadece daha önceden yapılmış epidemiyolojik çalışmalara zıt olmakla kalmayıp aynı zamanda HRT'nin çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri ile ilgili olarak bilinen olumlu özelliklerine de ters düşmektedir. HERS tedavisinde gözlenen kardiyovasküler risk artışı büyük ölçüde HRT'nin protrombotik ve proenflamatuar etkisine bağlanabilir. Ancak bu etkiler sağlıklı kadınların çoğu için önemli düzeyde değildir ve kardiyovasküler hastalıklardan primer korunma ile ilgili olarak yapılan çalışmaların çoğunda yaygın olarak kabul edilmiş bir durumdur (10). Buna karşın HERS çalışmasına katılan kadınlar, ileri derecede KAH bulunan yaşlı kadınlardı, dolayısıyla HRT'nin akut dönemde gözlenen protrombotik etkileri, uzun dönemde gelişmesi beklenen anti-aterosklerotik etkilerinin önüne geçmişti. Hasta seçimi ve çalışma yönetimi üzerindeki tartışmalara rağmen WHI (Women Health Initiative) çalışması sonucunda HRT'nin primer ve sekonder kardiyovasküler hastalıktan korunmada etkili olmadığı ve bu endikasyonlar için HRT başlanması yönündedir (11). Bizim çalışmamızda sadece sağlıklı kadınlar değerlendirildiği için bu durum söz konusu

değildir. Çalışmamızda yer alan kadınların hiçbirinde kardiyak bir semptom söz konusu değildi. Hepsinde başlangıçta uygulanan EKG normaldi.

HRT'nin lipoproteinler, hemostaz, karbonhidrat metabolizması ve damar tonusu-reaktivitesi üzerindeki etkileri ile ilgili olarak yapılan çalışmaların çoğunda kardioprotektif etkili olduğu görüşü desteklenmiştir (12-14). Kalp dokusu ve damarlarda östrojen reseptörlerinin bulunması, over steroidlerinin direkt miyokardial etkilerini düşündürmektedir (2). Mevcut çalışmamızda HRT'nin kalp üzerinde gözlenen bir diğer önemli etkisini saptamış bulunuyoruz. Bu da postmenopozal sağlık kadınlarında, EKO ile değerlendirilen sol ventrikül (SV) sistolik fonksiyonları üzerinde olumlu etkileridir.

Mevcut çalışmamızda grup II'de (KEE + MPA) sistolik fonksiyonda (EF) artış saptanmış olmakla beraber bu bulgular istatistiksel olarak anlamsız olarak değerlendirilmiştir. Tibolon verilen grupta (Grup I) EF'deki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bunun da muhtemel sebebi tibolon verilen gruptaki hastaların daha genç yaşta menopoza hastaları olmaları, menopozdaki sürelerinin daha kısa olması ve EF'nin aynı kişi tarafından bile farklı ölçülebilir olmasındandır.

Taskin ve arkadaşları 28 sağlıklı postmenopozal kadında sürekli KEE + MPA tedavisinin SV sistolik fonksiyonları üzerindeki etkilerini incelemiştir (2). 6 aylık tedavi sonrasında SV sistolik fonksiyonlarında önemli bir düzelme görülmüştür. Bu değişiklikler SV end-sistolik ve end-diastolik volümlerin azalması ve EF artışıdır.

Yukarıda yer alan çalışmaya ve bizim mevcut çalışmamıza zıt olarak, Pines ve ark. 8 haftalık transdermal östradiol tedavisinin sağlıklı postmenopozal kadınlarda SV fonksiyon parametreleri üzerinde önemli bir etki yapmadığını bildirmiştir (3). Bu durum karaciğerden ilk geçiş etkisi ile ilgili olabilir.

Sites ve ark. kısa süreli HRT'nin sol ventrikül kitlesi ve kontraktıl fonksiyon üzerindeki etkisini incelemişlerdir (5). 4 ayın sonunda sol ventrikül kitlesinde, stroke volümde ve EF'da artış izlenmiştir. Bu bulgular bizim çalışmamızda tibolon verilen gruptaki EF'deki artış ile uyumlu olup istatistiksel olarak ta anlamlıdır. Pines ve arkadaşlarının çalışmalarında elde edilen sonuçlarla da uyumludur (6). Pines ve ark. HRT ile EF artışını yansıtabilecek şekilde aorttaki ortalama hızlanma zamanında artış saptamışlar. Ancak Snabes ve arkadaşları HRT ile EF'de bir artış bulmamışlardır. Bunun olası nedeni progesteron içermeyen sadece östrojen rejimleri uygulamış olmalarıdır. Ayrıca daha yaşlı bir postmenopozal kadın grubunda çalışmışlardır (7).

Sol ventrikül hipertrofinin kalp patolojilerine eşlik eden önemli bir bulgu olmasına karşın, kalp kitlesinde artış bu patolojik durumlar dışında sağlıklı kişilerde stres altında kalpte de görülmektedir. Egzersiz, bir fizyolojik adaptasyon mekanizması olarak SV kitlesini arttırmaktadır (15, 16). SV kitlesinin artışı EF artışını sağlar.

Östrojen sıçan miyokardında önemli genlerin ekspresyonunu etkilemektedir. Özellikle myosin ağır zincirinin ekspresyonunu önemli ölçüde etkiler (17). Ooferektomi uygulanan dişi sıçanlarda, fizyolojik dozda uygulanan 17 β -östradiol, Vi myosin izoformunda görülen azalmayı engellemiştir (18). Dolayısıyla östrojen muhtemelen miyokarda protein sentezinin sürdürülmesi açısından önemli bir rol oynamaktadır. Androjenlere benzer yapısı olan progestinler de protein sentezini arttırabilir.

Hipertansif postmenopozal kadınlar üzerinde yakın zamanlarda bir longitudinal çalışmada Pines ve ark. HRT ile SV kitlesinde bir azalma saptamışlardır (6). Kardiyak output, kalp hızı ve kan basıncı değerlerinde ise bir değişiklik saptayamamışlardır.

Schilacci ve ark. hipertansiyonu olan ve olmayan premenopozal ve postmenopozal kadınlarda sol ventrikül duvar kalınlığının daha fazla olduğunu saptamışlar ve bunun orta duvar fraksiyonel kısalmasındaki azalmaya ve gece gündüz arası tansiyon farklılığının azalmasına eşlik ettiğini belirtmişlerdir (19).

Kangro ve ark. postmenopozal kadınlarda SV dolma fonksiyonun bozulmaya başladığını göstermişlerdir. Bu gözlemler östrojen eksikliğinin kalp fonksiyonları üzerindeki direkt etkisini göstermektedir (20). Bu da sonuç olarak menopozun kalpte yol açtığı olumsuz değişikliklerin kısmen de olsa östrojen tedavisi ile düzeltilebileceğini gösterir.

Kessel ve ark. 15 aylık 17 β -östradiol ve didrogesteron tedavisinin sağlıklı postmenopozal kadınlarda SV sistolik fonksiyonları üzerinde önemli bir etki yapmadığını göstermişlerdir (21).

Tibolonun kardiovasküler sistem üzerinde teorik olarak yararlı olabilecek etkileri bulunmaktadır. Örneğin, sağlıklı postmenopozal kadınlarda tibolonun vasküler etkileri ile ilgili 6 haftalık bir çalışmada ön kol kan akımında belirgin artış tespit saptanmıştır (22). Sağlıklı postmenopozal kadınlarda 12 aylık tibolon tedavisinin ardından yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada orai ve transdermal östradiol ile birlikte progesteron tedavisi ile karşılaştırıldığında tibolonun periferik kan akım hızı ve tırnak yatağı kapillerinde akım hızı velositesini belirgin olarak daha fazla arttırdığı saptanmıştır (23). Kan akımındaki bu artışa

endotelin serum konsantrasyonlarında düşüş eşlik etmektedir. Sağlıklı postmenopozal kadınlarda tibolon ile vasküler endotelial büyüme faktörü serum düzeylerinde de artış gözlenmiştir (24). insüline bağımlı olmayan diabet tanısı olan 15 postmenopozal kadında tibolon tedavisi 6 ay içinde atım volümü, kardiyak output ve EF'da belirgin artış ile sonuçlanmıştır (25).

Yukarıda tibolonla yapılan çalışmalarda bulgular bizim çalışmamızla uyumlu görülmektedir. Çalışmamızın süresi kısa olmasına rağmen tibolon verilen hasta grubunda EF'nda istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır.

KEE ile birlikte MPA'nın verilmesi estradiolün kardiyak etkisini azaltmış olabilir. MPA arteriyel duvardaki konstriktif etkisinin yanında kardiyak fonksiyona da etki ederek estradiolün olumlu etkilerini azaltabilir (26).

Örnek sayısının az olması, kontrol grubunun bulunmaması ve kısa süreli bir takip uygulanmış olması bizim çalışmamızın en önemli eksiklikleridir. Ancak bu çalışmada her olgu kendisinin kontrol grubunu oluşturmuştur. 3 aylık HRT tedavisi sonunda sistolik fonksiyonlarla ilgili EKO parametrelerinde hafif bir iyileşme olduğunu saptadık. Kısa süreli takip süresinde gözlenen bu hafif iyileşme çok belirgin klinik iyileşmeye yol açmayabilir. Ancak tedavinin yıllarca uygulanması durumunda önemli bir boyuta ulaşacağı düşünülmektedir.

KEE ile birlikte MPA'nın verilmesi estradiolün kardiyak etkisini azaltmış olabilir. MPA arteriyel duvardaki konstriktif etkisinin yanında kardiyak fonksiyona da etki ederek estradiolün olumlu etkilerini azaltabilir (26).

KAYNAKLAR

1. Pines A. Fisman EZ. Drory Y. Shapira I. Averbuch M. Eckstein N, et al. The effects of sublingual estradiol on left ventricular function at rest and exercise in postmenopausal women: An echocardiographic assessment. *Menopause* 5:79-85, 1998.
2. Taşkın O.Gökdeniz R.Muderrisoğlu H.Korkmaz ME.Üryan I.Atmaca R,et al.The effect of hormone replacement therapy on echocardiographic basic cardiac function in postmenopausal women. *Hum. Reprod.* 13:2399-2401,1998.
3. Pines A. Fisman EZ. Averbuch M. Drory Y. Morto M. Levo Y, et al. The longterm effects of transdermal estradiol on left ventricular function and dimesions. *Eur. Menopause J.* 2:22-5, 1995.
4. Pines A. Fisman EZ. Levo Y. Drory Y. Ben-Ari E. Motro M, et al. Menopause - induced changes in left ventricular wall thickness. *Am. J. Cardiol* 72:240-1, 1993.
5. Sites CK. Tischler MD. Blackman JA. Niggel J. Fairban JT. O'Connell M. Ashikaga T. Effect of short-term hormone repalecement therapy on left ventricular mass and contractile function. *Fertil. Steril.* 71: 137-142, 1999.
6. Pines A. Fisman EZ. Averbuch M. Ecktein N. Drory Y. Bakshi R, et al. Left ventricular function during a short-term transdermal estradiol therapy in postmenopausal women: a double- blind placebo - controlled echocardiographic study. *Eur. Menopause J.* 3:53-9, 1996.
7. Snabes M. Payne JP. Kopelan HA. Dunn JK, Young RL. Zoghbi WA. Physiologic estrediol replacement therapy and cardiac structure and function in normal postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Obstet. Gyencol.* 89:332-9, 1997.
8. Pines A. Fisman EZ. Shemes J. Levo Y. Ayalon D. Kellerman JJ, et al. Menopaus-related changes in left ventricular funciton in healthy women. *Cardiology* 80:413-6, 1992.
9. Hulley S. Grady D. Bush T. Furberg C. Herrington D. Riggs B. Vittinghoff E. The Heart and Estrogen/Progesteron Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *J. Am. Assoc.* 280:605-13, 1998.
10. McPherson R. Is hormone replacement therapy cardioprotective? Decision-making after the heart and estrogen/progestin replacement study. *Can J. Cardiol.* 2000; Suppl A:14 A-19A
11. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA.* 2002;288:321-33
12. Bush TL. Barret-Conner E. Cowan DL. Cardiovascular mortality and non-contraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow- up Study. *Circulation* 75: 1102-1109, 1097.
13. Kamali P. Muller T. Lang U. Calpp JF. Cardiovascular responses of perimenopausal women to hormonal replacement therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 182:17-22, 2000.
14. Stevenson JC. Crook D. Godsland IF. Collins P. White-head MI. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system: nonlipid effects. *Drugs* 1994; 47 (Suppl 2): 35-41.
15. Mockel M. Stork T. Diastolic function in various forms of ventricular hypertrophy: contribution of active Doppler stress echo. *Int. J. Sports Med.* 17 (3 Suppl): 184-90, 1996.
16. Pluim Bm. Chin JC. De Roos A. Doorbos J. Seibelik HM. Van der Laarse A, et al. Cardiac anatomy, function and metabolism in elite cyclists assessed by magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Uer. Heart J.* 17:1271-8, 1996.
17. Morano I. Gagelmann M. Amer A. Ganten U. Reugg JC. Myosin isoenzymes of vascular smooth and cardiac muscle in the spontane-ously hypertensive and normotensive study. *Circ. Res.* 59:456-62, 1986.

18. Malhotra A. Buttrick P. Scheuer J. Effects of sex hormones on development of physiological and pathological cardiac hypertrophy in male and female rats. *Am. J. Physiol.* 259: 866-71, 1990.
19. Schilacci G. Verdecchia P. Borgioni G, Gucci A. Porcellati C. Early cardiac changes after menopause. *Hypertension* 32:764-9, 1998.
20. Kangro T. Henriksen E. Jonasen T. Leppert J. Niisson H. Sørensen S, et al. Effect of menopause on left ventricular filling in 50 yearold women. *Am. J. Cardiol.* 76:1093-6, 1995.
21. Kessel H. Kamp O. Kenemans P. Mijatovic V. Van Baal WM. Visser CA. Van der Mooren MJ. Effects of 15 months of 17-beta estradiol and dydrogesterone on systolic cardiac function according to quantitative and Doppler echocardiography in healthy postmenopausal women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 5:910-16, 2001.
22. Hardiman P. Nihoyannopolous P. Kicovic P. Ginsburg J. Cardiovascular effects of org OD14:a new steroidal therapy for climacteric symptoms. *Maturitas* 130:235-42, 1991.
23. Haengi W. Linder HR. Birkhauser MH. Schneider H. Microscopic findings of the nail-fold capilleries: dependence on menopausal status and hormone replacement therapy. *Maturitas* 22:37-46, 1998.
24. Agrawal R. Prelevic G. Conway GS, et al. Serum vascular endothelial growth factor concentrations in postmenopausal women: the effect of hormone replacement therapy. *Fertil. Steril.* 73:56-60, 2000.
25. Prelevic GM. Beljic T. Ginsburg J. The effect of tibolone on cardiac flow in postmenopausal women with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Maturitas* 27:85-90, 1997.
26. Rosano GMC. Sarrel PM. Chierchia SL. Morgagni GL. Donato P. Ermini M. Leonardo F. Sontag G. Beale C. Collins P. Medroxyprogesterone acetate but normal natural progesterone reverses the effect of estradiol 17-beta upon exercise induced myocardial ischemia. A double-blind cross-over study. 8th International Congress on the Menopause, 3-7 November 1996, Sydney, Australia, Abstract Book F126.