

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

Terapia de Reemplazo Hormonal y cardioprotección en las mujeres menopáusicas: estudios clínicos y epidemiológicos

Giuseppe MC. Rosano MD, PhD; Giuseppe MercurO, MD; Daniella Onorati, MD; Cristina Vitale, MD; Massimo Fini MD

Resumen

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en mujeres postmenopáusicas en la mayoría de los países desarrollados. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que el hipoestrogenismo postmenopáusico es un factor muy importante para el desarrollo de la ECV. De la misma manera, el reemplazo estrogénico postmenopáusico ha demostrado que los estrógenos pueden revertir el riesgo de desarrollar ECV. Los mecanismos de acción protectora de los estrógenos están relacionados con sus efectos sobre el control del flujo vascular arterial, el metabolismo de los lípidos, la coagulación y el metabolismo de la glucosa, lo cual representa soporte fisiológico suficiente para su influencia sobre la fisiopatología cardiovascular. Se plantean diversos aspectos acerca del posible papel de los estrógenos en la prevención primaria y secundaria de la ECV y se analizan estudios epidemiológicos publicados sobre el tema (HERS, WHI, WISE, RUTH).

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular, hipoestrogenismo postmenopáusico, terapia de reemplazo estrogénico, estudios epidemiológicos.

Abstract

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of morbidity and mortality in postmenopausal women in most developed countries. Several epidemiological studies have shown postmenopausal hypoestrogenism is an important factor for the development of CVD. The mechanisms of estrogen cardioprotection are related to their effects on vascular blood flow, lipid metabolism, coagulation and glucose metabolism, all of which represent physiological support for the influence on cardiovascular physiopathology. Different aspects about primary and secondary CVD prevention are discussed and several epidemiological studies on the subject (HERS, WHI, WISE, RUTH), are analyzed.

Key words: Cardiovascular, disease, postmenopausal estrogen deficiency, estrogen replacement therapy, epidemiological studies.

Prevención primaria

Los datos disponibles sobre el efecto de la TRH en prevención primaria de ECV son principalmente observacionales. Sin embargo, a pesar de las limitaciones relacionadas con esta clase de estudios, debe notarse que los resultados muestran de forma consistente reducción en los eventos cardiovasculares en usuarias de hormonas, sugiriendo que la TRH puede ser efectiva como cardioprotectora.

Estudios observacionales

Metaanálisis de 13 estudios casos controles y 17 estudios prospectivos confirman la relación entre el uso de estrógenos y el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, ECC, en las mujeres postmenopáusicas y encontraron que las mujeres que siempre habían usado estrógenos, tenían una reducción de 34% en el riesgo de eventos cardiovasculares, comparadas con aquellas que nunca habían usado hormonas³⁻⁵.

Estudios cruzados y casos controles hechos en mujeres que van a angiografía por angina, encontraron que las mujeres que reciben TRH tiene significativamente menos enfermedad coronaria comparada con las no usuarias⁶⁻⁸.

Casi todos los estudios prospectivos han mostrado que la terapia de reemplazo estrogénico, TRE, está asociada con una reducción en eventos cardiovasculares. El estudio Framingham fue el único estudio el cual mostró un riesgo significativamente más alto para morbilidad cardiovascular total en las usuarias de estrógenos⁹. Sin embargo, un segundo informe del mismo Framingham informa una reducción del riesgo de eventos fatales cardiovasculares solo en mujeres usuarias de estrógenos de 60 o menos años.

El estudio de las Enfermeras de Boston, el más grande estudio prospectivo de cohorte mostró un 33% de reducción de todas las causas de mortalidad en usuarias corrientes de hormonas, después de ajustarse los datos a una amplia variedad de factores de riesgo incluyendo el ejercicio y el uso de aspirina¹⁰. En este estudio la mortalidad por enfermedad cardíaca se redujo en 53% en las usuarias corrientes de TRH.

La mayoría de los primeros estudios epidemiológicos fueron hechos con terapia de reemplazo estrogénico sin oposición de progestágenos.

El número de estudios para evaluar el efecto de terapia con estrógenos-progestinas es limitado. Falkeborn y col¹¹, encontraron en una cohorte sueca, que el uso de reemplazo hormonal reduce el riesgo de infarto del miocardio entre usuarias en un 50% comparado con la población general, y muestra que el riesgo se reducía al 26% cuando se comparaba con mujeres usuarias de estrógenos solos, sugiriendo que la adición de una progestina puede aumentar el efecto cardioprotector de la TRE. Hallazgos similares fueron observados en mujeres usando estrógenos con progestinas en mujeres del estudio de las enfermeras de Boston¹². Indudablemente durante los 16 años de seguimiento aumentó la reducción del riesgo en mujeres tomando estrógenos-progestinas al 61% comparadas con un 40% de reducción en mujeres quienes reciben TRE.

Estos datos han sido confirmados posteriormente por los análisis de 20 años de seguimiento en el estudio de cohorte de las enfermeras (Nurse's Health Study).

Es razonable afirmar, de acuerdo a nuestro punto de vista, que las mujeres que usan TRH tienen un promedio de reducción de riesgo para ECV del 35-50%. Esos estudios epidemiológicos, sin embargo, tienen sesgos metodológicos que pueden afectar los resultados. Se ha sugerido que las usuarias de hormonas difieren de las no usuarias en que tienen una mayor aceptación, mayor educación y un mejor comportamiento en el cuidado de la salud, que las no usuarias. Otro sesgo inherente al uso de estrógenos es la detección

temprana de factores de riesgo en las usuarias de hormonas o que tienen controles clínicos más frecuentes. Aunque el efecto benéfico de la TRH permanece altamente significativo después del ajuste por edad, el tipo de menopausia y los factores de riesgo mayores para ECV, los sesgos potenciales no pueden ser eliminados completamente de los estudios observacionales. Es importante puntualizar sin embargo que los resultados de estudios observacionales en los EE UU no pueden ser extrapolados a otras poblaciones con diferente estilo de vida y diferente incidencia de ECV.

Estudios aleatorios

El único estudio de prevención primaria, aleatorio controlado con placebo, hecho para evaluar el efecto de la TRH sobre eventos cardiovasculares y terminado completamente fue el hecho por Nachtigall y col¹⁷, en 84 pares de mujeres postmenopáusicas seleccionadas y randomizadas seguidas por más de 10 años.

De las 168 pacientes incluidas, 7 en el grupo placebo y 3 en el grupo de tratamiento murieron durante el seguimiento. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el índice de trombo-embolismo venoso ni infarto del miocardio. Sin embargo, la muestra muy pequeña y la selección de las mujeres incluidas en el estudio, todas con enfermedades crónicas de vieja data y hospitalizadas durante el periodo del estudio, no permite ninguna conclusión.

Por lo tanto la evidencia de efectos benéficos de los estrógenos para prevención primaria en las mujeres postmenopáusicas está basado en estudios observacionales. Los resultados del trabajo WHI (Women's Health Initiative), actualmente en curso, nos darán los primeros datos aleatorios sobre el efecto cardioprotector de la TRH en las mujeres postmenopáusicas (no se esperan antes del 2005). Independientemente de sus hallazgos, los resultados del WHI nos representarán base de evidencia.

Prevención secundaria

El efecto de la TRH para prevención secundaria de enfermedad cardiovascular en las mujeres, ha sido sugerido por análisis de cohorte en estudios observacionales por un estudio aleatorizado controlado con placebo.

Estudios observacionales

El análisis de un subgrupo de mujeres con infarto del miocardio previo o evidencia de ECV incluida en el estudio prospectivo Leisure World¹⁴, mostró que las usuarias de estrógenos tenían una mortalidad mejor que las no usuarias. En este estudio el estrógeno reduce la muerte cardiovascular por 80% en esas mujeres con ECV preexistente.

Sullivan y cols²⁴ informan el seguimiento por 10 años de 2268 mujeres que se presentaban a angiografía y encontraron que el uso de estrógenos reducía la mortalidad por todas las causas. Interesantemente, las mujeres con estenosis coronaria severa, (> 70%) usando TRE tenían una mejor supervivencia a los 5 años de seguimiento (97% vs. 81%) que las no-usuarias, similar a las mujeres sin estenosis coronaria. La diferencia fue aún mayor a los 10 años de seguimiento (90% vs. 60%) en usuarias y no usuarias de estrógenos, respectivamente.

Estudios aleatorizados

HERS

El único estudio aleatorizado, doble ciego controlado con placebo sobre el efecto de la TRH en la prevención secundaria de ECV, es el estudio HERS²⁵. El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de 0.625 mg/día de ECE y 2.5 mg de AMP sobre la ECC fatal y no fatal en 2763 mujeres postmenopáusicas tardías con ECV documentada, con un seguimiento de 4.1 años. En el seguimiento, no se observó diferencia significativa en las tasas totales de eventos cardiovasculares entre las pacientes aleatorizadas a placebo o a TRH. La incidencia de trombo-embolismo venoso fue significativamente mayor en el grupo de TRH mientras no se observó diferencia en la litiasis biliar. En un análisis post hoc, se observó un aumento significativo en eventos cardiovasculares durante el primer año, lo mismo que una tendencia, también significativa, hacia la disminución de eventos coronarios en el tiempo, observada a los 4 y 5 años en el grupo activo. Los autores concluyen que la iniciación de TRH no se recomendaba en mujeres con ECV pero podría seguir usándola en las que ya la habían iniciado.

A pesar de que ha sido mirado como un punto de referencia, el estudio HERS tiene severas limitaciones, lo cual afecta su valor científico. Lo más importante está relacionado con la falta de poder estadístico. La hipótesis para el cálculo del número de pacientes que debían ser incluidos, se probó que fue errado puesto que con la tasa de eventos observados en el grupo placebo, el estudio debería haber ingresado al menos 5600 pacientes. Otro tema importante está relacionado con la duración del estudio puesto que el promedio de seguimiento fue reducido sin una explicación muy clara, a 4.1 en lugar de los 4.75 años calculados. El 18% de incremento en el número de pacientes incluidos puede no solamente ser suficiente para compensar el bajo promedio de duración de la terapia cuyo impacto parece ser crucial en el efecto ateroprotector de los estrógenos. Aunque la recolección de pacientes y el período de alto riesgo se sobrepasó, los argumentos para la decisión de discontinuar prematuramente el estudio son poco claros y no muy convincentes.

Un problema importante en el estudio es la relativa alta edad de la población incluida (67.5 años). Las mujeres a esta

edad son raramente consideradas para iniciar TRH. La mayor preocupación con el estudio es que aunque fue conducido en una población relativamente grande de pacientes, no tiene suficiente poder estadístico para detectar diferencias significantes entre las pacientes asignadas al grupo TRH y al grupo placebo.

Indudablemente el tamaño de la muestra del estudio, fue calculado sobre la base de una tasa de eventos del 5% en el grupo placebo, mientras la tasa observada en este grupo fue del 3.3% lo cual hace el estimado estadístico insuficiente. Con tal tasa de eventos el tamaño de la muestra, debería ser al menos el doble de la del estudio. Otro problema importante es la relativamente corta duración del estudio. La duración "per protocolo" estimada del estudio debería haber sido 4.75 años mientras el estudio fue interrumpido, sin una clara explicación, a los 4.1 años, cuando hubo una clara tendencia en la reducción en los eventos cardíacos en el grupo tratado con hormonas. Si el estudio se hubiera dejado continuar hasta el tiempo planeado podría haber mostrado una reducción significativa de eventos coronarios en el grupo de pacientes tratado con hormonas. Los resultados del estudio son compatibles con la hipótesis del estudio de un 20% de reducción anual en la tasa de eventos con la asociación estrógenos progestinas. El aumento de eventos cardiovasculares reportado durante el primer año en el grupo tratado con hormonas no tiene relevancia puesto que el estudio no tiene el tamaño para detectar ese efecto. Además este aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares durante el primer año parece ser atribuible más a una muy baja tasa de eventos en el grupo placebo que a un incremento de la incidencia en el grupo de hormonas.

Otro aspecto importante que hace los resultados de este estudio difíciles de interpretar es la alta frecuencia de uso de estatinas en el grupo placebo. Indudablemente la distribución de pacientes en el grupo placebo fue más frecuentemente pacientes hipercolesterolémicas tratadas con estatina (22%). El uso de estatinas reduce significativamente la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con ECV en una misma población de pacientes. En las mujeres incluidas en el estudio 4S se reduce en más del 35% la mortalidad cardiovascular. Por otra parte las pacientes asignadas al grupo placebo eran tratadas con drogas que reducían la mortalidad general, afectando por lo tanto los resultados del estudio. Debido a esos problemas metodológicos, el estudio HERS podría ser visto no como un estudio negativo sino como un estudio no concluyente.

A pesar de todas esas limitaciones, el HERS es el único ensayo aleatorizado para prevención secundaria en mujeres postmenopáusicas. Ningún estudio ha sido lo suficientemente convincente, en particular cuando el conocimiento derivado de estudios clínicos previos y estudios mecanísticos nos proporciona consistentemente resultados altamente controversiales. Más aún, los resultados del HERS, no pueden extra-

polarse a mujeres menopáusicas para prevención primaria o para otro régimen de TRH. La mejor contribución del HERS es probablemente el número de nuevos interrogantes que genera.

Implicaciones clínicas

El estudio HERS está compuesto de mujeres muy mayores con significativa enfermedad arterial coronaria, mientras otros estudios observacionales se han enfocado en prevención primaria en mujeres más jóvenes y sanas. Sin embargo hay algunos estudios observacionales que han examinado el impacto de la terapia hormonal en mujeres con enfermedad pre-existente y han reportado un efecto benéfico. En el estudio Leisure World, usuarias de estrógenos con antecedentes de infartos, accidentes cerebrovasculares o hipertensión han tenido el 50% de reducción del riesgo de muerte por un nuevo accidente cerebrovascular o un infarto. En el estudio Lipids Research Clinics, la mortalidad cardiovascular en mujeres con episodios previos de ECV se redujo en un 85%. Y más imprevisivo aún, en mujeres con enfermedad coronaria severa (documentada por arteriografía), las usuarias de estrógenos tenían un 97% de tasa de supervivencia a 5 años comparada con una tasa significativamente diferente de 81% en las no usuarias. En las mujeres con enfermedad leve o moderada, no hubo diferencia a los 5 años, pero a los 10 años, las usuarias de estrógenos tenían un 96% de tasa de supervivencia comparada con 85% en las no usuarias. En un estudio único, puesto que consistía en mujeres de 65 años o mayores, el mismo efecto benéfico en la disminución de la arteriosclerosis carotídea pudo ser documentada en usuarias de estrógenos solos, comparada con mujeres usuarias de estrógenos y progestinas.

El estudio HERS también está en desacuerdo con los informes en los que el tratamiento con estrógenos podría producir regresión en la arteriosclerosis. Estudios de imágenes han documentado una reducción en grosor de la íntima en mujeres postmenopáusicas en quienes usan estrógenos comparadas con no usuarias, y su efecto benéfico no se ve comprometido con la adición de agentes progestacionales al régimen de tratamiento. Así pues, la terapia hormonal postmenopáusica ha sido relacionada con reducción de la aterosclerosis, y este efecto es comparable con las drogas hipolipemiantes.

Hay una cantidad de evidencia que indica que la terapia hormonal postmenopáusica (con y sin progestinas) afectan factores de coagulación en un patrón que favorece la fibrinólisis, con un efecto que podría proteger contra la trombosis. Se ha visto reducción del fibrinógeno, el factor VII, y el activador del inhibidor-I de plasminógeno en mujeres premenopáusicas, comparadas con mujeres postmenopáusicas, y los estrógenos orales solos o combinados con progestinas, previenen el aumento usual en esos factores de coagulación asociados con la menopausia. Esto podría ser consistente con

el aumento de la actividad fibrinolítica, otro posible efecto cardioprotector; mecanismo mediado probablemente, al menos parcialmente, por el óxido nítrico y la prostaciclina. La agregación plaquetaria también se reduce por el tratamiento con estrógenos en la postmenopausia y esta respuesta es ligeramente atenuada por el AMP.

Los trabajos sobre prevención secundaria han llevado a la recomendación de que en mujeres mayores con enfermedad cardíaca coronaria significativa debería evitarse iniciar TRH postmenopáusica. Hasta el reporte del estudio WHI, hubo razón para creer que los resultados de los estudios de prevención secundaria no implicaba que en la prevención primaria, la terapia hormonal administrada a mujeres postmenopáusicas más jóvenes sin evidencia de ECC, podría no ser efectiva, como se predijo en muchos ensayos caso-controles y de cohorte. Además, esos informes son contradictorios con un gran número de estudios biológicos, algunos de los cuales fueron revisados en párrafos anteriores, y que documentan la acción favorable de los estrógenos en el sistema cardiovascular.

Otros estudios recientes han sido consistentemente uniformes con el impacto benéfico de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular, aún en mujeres con enfermedad arteriosclerótica existente.

Un estudio italiano doble ciego mostró que el tratamiento con estrógenos mejoraba la resistencia arterial braquial e incrementaba el flujo sanguíneo del antebrazo en mujeres con riesgo de ECC. Un estudio a corto plazo (3 meses) en el hospital Mount Sinai en New York, reveló que los estrógenos reducían la formación de trombos en mujeres ancianas con evidencia de ECV. Un estudio de lípidos en suero concluyó que la terapia combinada estrógenos progestinas junto con estatinas producía un mayor efecto favorable que la respuesta de cada uno individualmente. En un estudio histopatológico post mortem y en un estudio de tomografía de arterias coronarias, el contenido de calcio arterial y del área de la placa arteriosclerótica fue menor en usuarias de hormonas comparadas con las no usuarias.

En mujeres postmenopáusicas con enfermedad arterial coronaria en el estudio WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) se encontró que tenían niveles de estrógenos menores comparadas con mujeres sin evidencia de enfermedad. Esos estudios se agregan a una larga lista de evidencia biológica de que los estrógenos y estrógenos combinados con progestinas tienen efectos que podrían proveer protección con la ECV. Por qué tales efectos favorables no son aparentes en el estudio ERA permanece en el misterio. Este es un estudio a 3 años, demasiado corto para mostrar efectos benéficos sobre eventos clínicos, especialmente con un número relativamente pequeño. ¿Es la angiografía como método diagnóstico muy limitado e incapaz de detectar efectos importantes que no se expresan en cambios anatómicos? ¿Podrá el estudio WHI dar

datos mas favorables a medida que pase el tiempo?.

¿Es posible que los resultados de esos estudios no sean reales? Esos estudios cubren un período de tiempo cuando la eficacia de las estatinas fue establecida. El tratamiento con estatinas reduce el riesgo de eventos coronarios en 30% aproximadamente. (Mayor en individuos a alto riesgo) en hombres y mujeres, ejerciendo prevención primaria y secundaria. El aumento del uso de estatinas, especialmente en mujeres mayores quienes no usan hormonas hace difícil tener un verdadero grupo placebo en los estudios de ECC. Vamos a necesitar una cuidadosa evaluación del impacto del uso de estatinas en las mujeres de esos estudios. Específicamente en el temprano aumento de eventos en el HERS y en el WHI debido a la disminución de eventos inducido por las estatinas en los grupos placebo.

Conclusión

La reducción del 50% en promedio del riesgo de ECV con la TRH, basada en datos observacionales no randomizados, observados para prevención primaria en mujeres postmenopáusicas y la ausencia de beneficios para prevención secundaria en un estudio randomizado son obviamente insuficientes para permitir sacar conclusiones. Evidencias acumulativas con otros estudios aleatorizados controlados con placebo son cruciales para extender esos hallazgos. Si este argumento es relevante científicamente, los resultados del estudio en desarrollo de raloxifeno, RUTH (Raloxifene Use for The Heart), con un modulador selectivo de estrógenos, podría no ser suficiente para terminar este debate.

En conclusión, mientras en prevención primaria hay una clara tendencia hacia un efecto cardioprotector de la TRH, los datos aún no muestran la relación riesgo beneficio de la TRH en prevención secundaria en mujeres postmenopáusicas. En esta última varios compuestos como las estatinas y el ramipril han mostrado su eficacia en la reducción del riesgo de ECV en las mujeres. Por lo tanto la pregunta si la TRH es cardioprotectora va a ser cada vez mas difícil de contestar al menos en término de la confiabilidad de los estudios. En este aspecto, la necesidad de estudios de TRH aleatorizados a gran escala en Europa son más urgentes que nunca.

Referencias

1. American Heart Association. 2000 Heart and Stroke statistical update, Dallas, Texas, AHA 1999.
2. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; (30) 316: 1105-10.
3. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
4. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; 38: 199-210.
5. Grodstein F, Stampfer M. Estrogen for women at varying risk of coronary disease. *Maturitas* 1998; 30: 19-26.
6. Gruchow HW, Anderson AJ, Barboriak JJ, Sobocinski KA. Postmenopausal use of estrogen and occlusion of coronary arteries. *Am Heart J* 1988; 115: 954-63.
7. McFarland KF, Boniface ME, Hornung CA, Earnhardt W, Humphries JO. Risk factors and noncontraceptive estrogen use in women with and without coronary disease. *Am Heart J* 1989; 117: 1209-14.
8. Sullivan JM, Vander Zwaag R, Lemp GF, Hughes JP, Maddock V, Kroetz FW, Ramanathan KB, Mirvis DM. Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1988; 108: 358-63.
9. P Wilson, RJ Garrison, W P Castelli. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham study. *N Engl J Med* 1985; 313: 1038-43.
10. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, Rosner B, Fuchs C, Hankinson SE, Hunter DJ, Hennekens CH, Speizer FE. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769-75.
11. Falkeborn M, Persson I, Adami HO, Bergstrom R, Eaker E, Lithell H, Mohsen R, Naessen T. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 821-8.
12. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-61.
13. Barrett-Connor E. Postmenopausal estrogen and prevention bias. *Ann Intern Med* 1991; 115: 455-6.
14. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991; 151: 75-8.
15. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM, Tyroler HA, Rifkind BM. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of

- estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987; 75: 1102-9.
16. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA* 1999; 281: 2091-7.
 17. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM. Estrogen replacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 74-9.
 18. The writing group for the PEPI trial. Effects of Estrogen or Estrogen/Progestin regimens on Heart Disease risk factors in postmenopausal Women. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
 19. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801-11.
 20. Mijatovic V, Kenemans P, Jakobs C, van Baal WM, Peters-Muller ER, van der Mooren MJ. A randomized controlled study of the effects of 17beta-estradiol-dydrogesterone on plasma homocysteine in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 432-6.
 21. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau 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. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3071-8.
 22. Rosano GM, Sarrel PM, Poole-Wilson PA, Collins P. Beneficial effect of oestrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease. *Lancet* 1993; 342: 133-6.
 23. Huang A, Sun D, Koller A, Kaley G. 17beta-estradiol restores endothelial nitric oxide release to shear stress in arterioles of male hypertensive rats. *Circulation* 2000; 101: 94-100.
 24. Sullivan JM, Vander Zwaag R, Hughes JP, Maddock V, Kroetz FW, Ramanathan KB, Mirvis DM. Estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2557-62.
 25. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
 26. Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 713-6.
 27. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, Sakkinen PA, Tracy RP. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 1999; 100: 717-22.
 28. Walsh BW, Paul S, Wild RA, Dean RA, Tracy RP, Cox DA, Anderson PW. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 214-8.
 29. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Oger E, Plu-Bureau G. Hormone replacement therapy and circulating ICAM-1 in postmenopausal women a randomised controlled trial. *Thromb Haemost* 1999; 81: 673-5.
 30. Williams JK, Honore EK, Washburn SA, Clarkson TB. Effects of hormone replacement therapy on reactivity of atherosclerotic coronary arteries in cyno molgus monkeys. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1757-61.
 31. Adams MR, Register TC, Golden DL, Wagner JD, Williams JK. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 217-21.
 32. Gerhard M, Walsh BW, Tawakol A, Haley EA, Creager SJ, Seely EW, Ganz P, Creager MA. Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Circulation* 1998; 98: 1158-63.