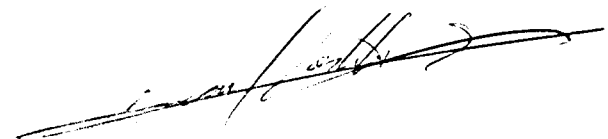


**EFECTES DE LA CASTRACIO I DEL  
TRACTAMENT HORMONAL SOBRE EL  
PERFIL LIPIDIC I HORMONAL  
DE DONES MENOPAUSIQUES**



**CAMIL-ANDREU CASTELO-BRANCO I FLORES**

Direcció Tesi:

**Prof. Dr. Jesús González-Merlo**

Departament de Obstetricia i Ginecologia  
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona  
Facultat de Medicina  
Universitat de Barcelona

Barcelona, novembre de 1991

**CAPITOL 4**

**RESULTATS**



## PARAMETRES CLINICS

### ABANDONAMENT DE L'ASSAIG

El númer total d'abandonaments ( $n=10$ ) és inferior al previst inicialment en el càlcul de la mostra (vid. 3.5). Això es tradueix en un major númer de pacients en cada grup i per tant en una disminució del risc  $\beta$  i una major limitació del error tipus II. A la taula I<sup>R</sup> es troben descrits els motius d'abandonament l'assaig.

### PARAMETRES CLINICS

Per a descartar que els provables canvis en els valors dels perfils lipídic i hormonal no siguin deguts a altres variables que al tractament, es va comprovar que a l'inici de l'assaig els cinc grups d'estudi fossin el més homogenis possible. A les taules II<sup>R</sup> i III<sup>R</sup> es detallen, de les dones que van acabar l'estudi, els valors inicials de l'edat, temps de menopausa, pes i tensió arterial. No es van detectar diferències amb significació estadística entre els cinc grups.

Quan es varen separar les pacients d'acord al tipus de menopausa es detectaren, com s'esperava, diferències significatives en el temps de menopausa entre las pacients quirúrgiques i les altres dones amb menopausa espontània ja evolucionada. No considerem aquesta troballa rellevant car endemés d'esperada ni en els altres paràmetres clínics ni en els biològics inicials es varen detectar diferències. A les taules IV<sup>R</sup>, V<sup>R</sup>, VI<sup>R</sup> i VII<sup>R</sup> es poden observar els valors d'inici en les dues subpoblacions de l'assaig.

TAULA I<sup>R</sup>: RAONS D'ABANDONAMENT DE L'ASSAIG

MOTIU	GRUP	n
Eritema en la zona d'aplicació del pegat	II(m)	2*
	II(q)	1
Síndrome premenstrual	I(q)	1
Escàs o nul alleujament de la simptomatologia	V(q)	2
	I(q)	1
Sangnat anormal	III(m)	2*
	IV(m)	1
Biopsia amb hiperplàsia endometrial	II(m)	2*
	III(m)	1*
* Varies pacients van presentar més d'un motiu		
Total d'abandonaments		10

El total de pacients que va acabar l'estudi va ésser de 175 i la seva distribució en grups fou:

	q	m
grup I : tractament substitutiu cíclic oral	16	15
grup II : tractament substitutiu transdèrmic cíclic	20	15
grup III: tractament substitutiu continuat oral (estrògens continuats/gestàgens cíclics)	15	15
grup IV : tractament substitutiu continuat oral (estrògens i gestàgens continuats)	20	18
grup V : testimoni	19	22

q: menopausa quirúrgica inicial : 90

m: menopausa espontània : 85

TAULA II<sup>R</sup>:                   PARAMETRES CLINICS INICIALS:  
 EDAT I TEMPS DE MENOPAUSA

Grup	n	Edat(a)	n(*)	Temps de Menopausa(m)
I	31	49,2 ± 2,3	15	23,8 ± 14,2
II	35	48,2 ± 5,4	15	24,3 ± 11,8
III	30	48,5 ± 4,9	15	23,7 ± 13,5
IV	38	47,8 ± 7,8	18	25,6 ± 22,1
V	41	49,3 ± 3,5	22	23,5 ± 13,5

Els resultats s'expressen com mitges ± desviació estandard  
 a: anys, m: mesos, \*: s'exclouen les quirúrgiques inicials

TAULA III<sup>R</sup>:                   PARAMETRES CLINICS INICIALS:  
                                   PES I TENSIO ARTERIAL

Grup	n	Pes (k)	Tensió Arterial (m)	
			Sistòlica	Diastòlica
I	31	67,3 ± 4,4	128,9 ± 4,1	82,3 ± 2,6
II	35	65,6 ± 5,3	126,4 ± 3,9	79,6 ± 4,4
III	30	69,4 ± 3,8	125,5 ± 5,2	80,4 ± 3,5
IV	38	67,8 ± 4,9	127,4 ± 4,9	83,5 ± 1,9
V	41	66,9 ± 6,4	125,3 ± 5,8	81,8 ± 2,5

Els resultats s'expressen com mitges ± desviació estandard

k: Kilos, m: mm de Hg

TAULA IV<sup>R</sup>: PARAMETRES CLINICS INICIALS: EDAT<sup>(a)</sup>

Grup	Tipus de menopausa			
	n	quirúrgica	n	espontània
I	16	47,9 ± 3,3	15	49,8 ± 1,9
II	20	48,0 ± 3,4	15	49,2 ± 4,2
III	15	48,1 ± 3,8	15	48,8 ± 3,2
IV	20	47,3 ± 2,7	18	48,5 ± 5,2
V	19	48,7 ± 6,5	22	49,4 ± 2,5

Els resultats s'expressen com mitges ± desviació estandard

a: anys

TAULA v<sup>R</sup>: PARAMETRES CLINICS INICIALS: TEMPS DE MENOPAUSA<sup>(m)</sup>

Grup	Tipus de menopausa			
	n	quirúrgica	n	espontània
I	16	00,0 ± 00,0	15	23,8 ± 14,2
II	20	00,0 ± 00,0	15	24,3 ± 11,8
III	15	00,0 ± 00,0	15	23,7 ± 13,5
IV	20	00,0 ± 00,0	18	25,6 ± 22,1
V	19	00,0 ± 00,0	22	23,5 ± 13,5

Els resultats s'expressen com mitges ± desviació estandard  
m: mesos

S'ha considerat, en les pacients quirúrgiques, que la menopausa s'iniciava en el precís moment de l'ooforectomia (eren pacients amb cicles regulars) i com des d'aquest instant s'han inclòs a l'estudi el temps d'evolució de la menopausa és nul. Per això, no sorprén que tots els grups de pacients amb menopausa quirúrgica inicial presentin diferències estadísticament significatives al comparar-los amb els mateixos grups de tractament en pacients amb temps d'evolució. ( $p < 0,000$ ).

No s'han detectat diferències significatives entre els grups dins dels cada tipus de menopausa (columnes).



TAULA VI<sup>R</sup>: PARAMETRES CLINICS INICIALS: PES(k)

Grup	Tipus de menopausa			
	n	quirúrgica	n	espontània
I	16	66,7 ± 5,4	15	67,8 ± 3,7
II	20	65,2 ± 6,7	15	66,1 ± 6,4
III	15	68,6 ± 2,9	15	70,3 ± 4,5
IV	20	67,0 ± 2,9	18	69,0 ± 7,3
V	19	65,9 ± 5,6	22	67,0 ± 3,7

Els resultats s'expressen com mitges ± desviació estandard

k: Kilos

TAULA VII<sup>R</sup>: PARAMETRES CLINICS INICIALS: TENSIO ARTERIAL

	Tipus de menopausa			
	n	quirúrgica	n	espontània
<b>Sistòlica</b>				
I	16	123,9 ± 3,2	15	130,1 ± 6,1
II	20	124,5 ± 3,9	15	129,2 ± 7,1
III	15	122,8 ± 3,4	15	128,1 ± 3,5
IV	20	124,2 ± 5,7	18	128,8 ± 8,3
V	19	123,9 ± 8,9	22	125,9 ± 8,3
<b>Diastòlica</b>				
I	16	79,9 ± 4,5	15	84,0 ± 7,1
II	20	79,0 ± 3,8	15	81,6 ± 2,9
III	15	80,2 ± 5,9	15	83,1 ± 8,9
IV	20	81,6 ± 6,6	18	84,6 ± 6,9
V	19	79,3 ± 7,3	22	83,6 ± 8,8

Els resultats s'expressen com mitges ± desviació estandard

m: mm de Hg

Tot i que no s'ha detectat diferències estadísticament significatives, s'observa una petita tendència a augmentar els valors de la tensió arterial, tant sistòlica com diastòlica, quan es comparen les pacients amb menopausa recent amb les que ja tenen temps d'evolució.

Els paràmetres pes i tensió arterial no varen modificar-se de mode significatiu ni als sis mesos ni a l'any dins cap dels grups.

En tots tres grups d'administració d'estrògens conjugats equins es va observar un augment del pes inferior al kilogram als 6 mesos. Aquest augment es manté més o menys constant a l'any. Les pacients amb menopausa espontània presenten un patró d'evolució idèntic a les quirúrgiques. Per altra banda les dones postmenopàusiques que rebien tractament amb 17- $\beta$ -estradiol van presentar als 6 mesos un augment de 1.200 grams en les espontànies i de 1.850 en les quirúrgiques. Aquests increments de pes a l'any eren inferiors al kilo en ambdues subpoblacions (espontànies i quirúrgiques). El grup control presentava als 12 mesos els majors augments de pes al detectar-se en ell increments de 2100 gr en les pacients quirúrgiques i 2570 en les espontànies.

Els canvis en els valors de TA són inapreciables en tots els grups tant als sis mesos com a l'any (entre 4 i 8 mm de Hg).

Quan es varen comparar aquestes dues variables (pes i TA) entre els cinc grups (quatre de tractament i testimoni) no es varen detectar tampoc diferències estadísticament significatives al llarg del temps. Cap de les modificacions detectades té transcendència clínica.

## PERFIL HORMONAL

### PACIENTS QUIRURGIIQUES

Les modificacions del diversos paràmetres del perfil hormonal que s'han estudiat queden reflexades en les següents taules :

Taula VIII<sup>R</sup>: Canvis en els nivells de FSH

Taula IX<sup>R</sup> : Canvis en els nivells de LH

Taula X<sup>R</sup> : Canvis en els nivells de 17-β-Estradiol

Taula XI<sup>R</sup> : Canvis en els nivells de Prolactina

Taula XII<sup>R</sup> : Canvis en els nivells d'Estrona

Taula XIII<sup>R</sup>: Canvis en els nivells de Testosterona

Taula XIV<sup>R</sup> : Canvis en els nivells d'Androstendiona

Taula XV<sup>R</sup> : Canvis en els nivells de Dehidroepiandrosterona sulfat (DHEA-SO<sub>4</sub>)

Taula XVI<sup>R</sup> : Canvis en els nivells de la Proteïna transportadora d'hormones sexuals (SHBG)

En les taules VIII<sup>R</sup> - XVI<sup>R</sup> els valors basals estan determinats al tercer mes de la castració. En tots els grups els valors previs a l'acte quirúrgic estaven dins dels normals per a la població premenopàusica. Les diferències intra-grup són calculades sobre les mitges ± desviació estandard, mentre que les inter-grup estan calculades sobre els percentatges de canvi (%).

Amb la castració s'observa un augment intens i fortment significatiu de les gonadotrofines en tots els grups de l'estudi (Taules VIII<sup>R</sup> i IX<sup>R</sup>). Aquests augments s'acompanyen d'una caiguda paral·lela i dramàtica dels nivells d'estrògens circulants a plasma, tant l'estradiol com l'estrone (Taules X<sup>R</sup> i XII<sup>R</sup>). La testosterona i l'androstendiona (Taules XIII<sup>R</sup> i XIV<sup>R</sup>) també presenten descensos significatius, però no tant forts. Les modificacions en la prolactina (Taula XI<sup>R</sup>) són poc importants però destaca la tendència global al descens. La dehidroepiandrosterona sulfat també es troba més baixa en tots els grups als tres mesos de la castració (Taula XV<sup>R</sup>). Finalment la SHBG (Taula XVI<sup>R</sup>) presenta amb l'ooforectomia bilateral descensos superiors al 40% en tots els grups.

L'evolució de tots aquests paràmetres un cop s'ha iniciat el tractament als 3 mesos de la castració es descriu a continuació. Els valors prequirúrgics es comparen amb els obtinguts als 3 mesos (basals). Els valors posteriors als 6 i 12 mesos de tractament (9 i 15 mesos des de l'intervenció) es comparen amb els basals.

A la FSH s'observa una disminució dels valors basals en tots els grups de tractament als 6 mesos. Aquesta tendència es manté també a l'any de seguiment on totes aquestes devallades assoleixen significació estadística. Per contra s'observa un progressiu augment en els valors de la FSH en el grup control. Aquest augment ja és significatiu als 6 mesos ( $p < 0,025$ ) per a ser-ho més encara als 12 ( $p < 0,01$ ). A

l'estudiar les diferències inter-grup s'observen entre tots els grups tractats i el control tant als 6 com als 12 mesos.

La hormona luteinizant (LH) presenta un patró d'evolució molt semblant, i sols el grup d'estrògens conjugats equins cíclics no presenta modificacions a la baixa als 6 mesos. Les determinacions anuals de LH reflecteixen un descens en totes les pacients dels grups tractats. No s'arriben a detectar diferències inter-grup als 6 mesos; emperò si als 12, essent significatives entre els grups de tractament oral continuat amb estrògens conjugats equins + acetat de medroxiprogesterona (ambdos continus) i el control ( $p < 0,001$ ) i entre els grups transdèrmic i control ( $p < 0,005$ ).

Els nivells de 17- $\beta$ -Estradiol estan augmentats de manera molt important en tots els grups de tractament als 6 i 12 mesos ( $p < 0,000$ ), mentre que no es detecten modificacions en el grup control. Es detecten diferències estadísticament significatives entre els quatre grups de tractament i el grup control.

En les pacients quirúrgiques, observem en tots els grups d'estudi un descens de la prolactina als 6 mesos. Aquest descens també es detecta en les determinacions anuals. Les modificacions en els nivells de PRL són estadísticament significatives als 6 mesos en els dos grups d'administració oral continuada i en el transdèrmic. A l'any tots els grups de tractament presenten diferències força significatives respecte als valors basals mentre que les modificacions del

grup control són de poca intensitat. Tot i això no s'arriben a detectar diferències significatives al comparar els grups tractats amb el control.

L'estrone presenta augments molt importants dels seus valors tant als 6 com 12 mesos en tots els grups tractats. No s'observen canvis en el grup control durant tot el seguiment. Les modificacions de l'estrone són particularment intenses en els grups d'administració oral. Al valorar l'efecte dels diversos tractaments s'observen diferències significatives entre els grups tractats i el control i entre els tres grups de tractament oral i el transdèrmic.

Cap de les hormones amb acció androgènica que varen ser determinades (testosterona, androstendiona i dehidroepiandrosterona sulfat) va presentar modificacions rellevants als 6 ó 12 mesos dins dels diversos règims de tractament. Tampoc es varen detectar diferències al realitzar l'estudi inter-grup.

La SHBG es va detectar augmentada i amb significació estadística tant als sis mesos com a l'any en tots els grups de tractament. Aquest augment va ésser més intens en els grups de tractament oral i sobre tot en el règim continuat (103,9%). Les diferències entre els grups de tractament (tant oral com transdèrmic) i el grup control van ser intensament significatives.

TAULA VIII<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS DE FSH

Grup	n	prequirúrgics	basals	%	6 mesos	%	anuals	%
I	16	27,3 + 31	56,0 + 22 <sup>♦</sup>	108,1	49,9 + 19	-8,0	45,7 + 15 <sup>♠</sup>	-11,6
II	20	25,7 + 26	55,1 + 26 <sup>♦</sup>	116,4	50,3 + 24	-7,3	44,4 + 19 <sup>♥</sup>	-17,4
III	15	28,6 + 25	56,6 + 20 <sup>♦</sup>	102,9	50,0 + 20	-6,5	48,7 + 14 <sup>♠</sup>	-10,2
IV	20	30,0 + 32	64,8 + 27 <sup>♦</sup>	117,8	54,7 + 22 <sup>♠</sup>	-9,4	47,2 + 19 <sup>♥</sup>	-20,9
V	19	28,6 + 31	56,3 + 28 <sup>♦</sup>	108,5	65,8 + 26 <sup>♠</sup>	34,8	68,3 + 22 <sup>♥</sup>	45,7

Els resultats s'expressen com mitges + desviació estàndard i percentatges de canvi (%).

Els valors són mUI/mL i %    ♠ p<0,025    ♥ p<0,01    ♣ p<0,05    ♦ p<0,005

La significació estadística als 6 i 12 mesos és respecte als valors basals.

Els valors basals es comparen amb els prequirúrgics.

Diferències inter-grup

6 mesos : I - V p<0,025, II - V p<0,01, III - V p<0,025, IV - V p<0,01

12 mesos: I - V p<0,01, II - V p<0,002, III - V p<0,040, IV - V p<0,002



TAULA IX<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS DE LH

Grup	n	prequirúrgics	basals	%	6 mesos	%	anuals	%
I	16	18,3 + 23	37,9 + 14 <sup>♦</sup>	125,9	38,4 + 19	4,6	34,8 + 14	- 5,4
II	20	17,3 + 22	41,2 + 19 <sup>♦</sup>	141,3	36,5 + 15 <sup>♣</sup>	-6,0	32,8 + 10 <sup>♥</sup>	-11,3
III	15	19,5 + 19	42,8 + 14 <sup>♦</sup>	129,6	38,9 + 15	-5,9	38,8 + 14	- 6,5
IV	20	17,6 + 21	42,6 + 14 <sup>♦</sup>	142,5	39,2 + 12	-4,5	34,2 + 16 <sup>♥</sup>	-18,4
V	19	16,5 + 22	35,2 + 16 <sup>♦</sup>	133,1	37,3 + 16	15,8	38,6 + 13 <sup>#</sup>	20,2

Els resultats s'expressen com mitges + desviació estandard i percentatges de canvi (%).

Els valors són mUI/mL i %    ♦ p<0,005    ♥ p<0,01    ♣ p<0,05    # p= 0,086 (No significativa)

La significació estadística als 6 i 12 mesos és respecte als valors basals.

Els valors basals es comparen amb els prequirúrgics.

Diferències inter-grup

6 mesos :

12 mesos: II - V p<0,005, IV - V p<0,001

TAULA X<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS DE 17- $\beta$ -ESTRADIOL

Grup	n	prequirúrgics	basals	%	6 mesos	%	anuals	%
I	16	202,4 + 176	14,4 + 2 <sup>e</sup>	-101,7	89,2 + 37 <sup>e</sup>	491,1	92,7 + 41 <sup>e</sup>	497,9
II	20	232,6 + 169	16,8 + 5 <sup>e</sup>	-109,7	69,7 + 36 <sup>e</sup>	295,7	76,5 + 49 <sup>e</sup>	320,4
III	15	209,7 + 187	14,4 + 8 <sup>e</sup>	-103,3	64,8 + 23 <sup>e</sup>	250,4	71,1 + 28 <sup>e</sup>	373,6
IV	20	213,7 + 177	16,5 + 3 <sup>e</sup>	-103,9	64,2 + 29 <sup>e</sup>	296,7	75,7 + 37 <sup>e</sup>	357,0
V	19	221,9 + 181	15,5 + 2 <sup>e</sup>	-105,8	17,3 + 4	12,6	16,9 + 6	12,6

Els resultats s'expressen com mitges + desviació estandard i percentatges de canvi (%).

Els valors són pg/mL i %  
<sup>e</sup> p<0,0001

La significació estadística als 6 i 12 mesos és respecte als valors basals.

Els valors basals es comparen amb els prequirúrgics.

Diferències inter-grup

6 mesos : I - V (p<0,0001); II - V, III - V i IV - V (p<0,0025)

12 mesos: I - V, II - V, III - V i IV - V (p<0,0001)

TAULA XI<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS DE PROLACTINA

Grup	n	prequirúrgics	basals	%	6 mesos	%	anuals	%
I	16	5,11 + 2	5,00 + 3	- 2,7	4,72 + 2	-20,9	3,66 + 2 <sup>♣</sup>	-25,6
II	20	5,21 + 2	5,19 + 2	- 2,4	3,78 + 1 <sup>♣</sup>	-17,8	3,71 + 1 <sup>♣</sup>	-21,6
III	15	5,15 + 2	4,85 + 2	- 5,8	3,41 + 1 <sup>♣</sup>	-23,6	2,91 + 1 <sup>♣</sup>	-21,1
IV	20	4,21 + 3	4,07 + 2	- 4,3	3,14 + 1 <sup>♣</sup>	-18,8	2,72 + 1 <sup>♥</sup>	-19,1
V	19	4,23 + 3	3,97 + 2	- 5,7	3,36 + 1	-15,1	3,32 + 1	-16,4

Els resultats s'expressen com mitges + desviació estandard i percentatges de canvi (%).

Els valors són ng/mL i %

♣ p<0,025    ♥ p<0,01    ♠ p<0,05

La significació estadística als 6 i 12 mesos és respecte als valors basals.

Els valors basals es comparen amb els prequirúrgics.

TAULA XIIR: CANVIS EN ELS NIVELLS D'ESTRONA

Grup	n	prequirúrgics	basals	%	6 mesos	%	anuals	%
I	16	200,5 + 151	28,0 + 6 e	-106,5	160,4 + 57e	431,5	177,2 + 49e	484,1
II	20	212,8 + 164	25,6 + 6 e	-108,8	64,7 + 47♥	143,7	78,2 + 62♥	192,5
III	15	201,5 + 177	23,5 + 7 e	-108,3	95,0 + 28♦	302,0	115,0 + 26e	463,0
IV	20	201,7 + 153	26,8 + 7 e	-106,8	113,6 + 49e	362,8	137,2 + 78e	400,1
V	19	209,9 + 159	30,2 + 10e	-105,6	32,2 + 9	10,6	36,9 + 11	32,8

Els resultats s'expressen com mitges + desviació estandard i percentatges de canvi (%).

Els valors són pg/mL i % ♥ p<0,01 ♦ p<0,005 e p<0,0001

La significació estadística als 6 i 12 mesos és respecte als valors basals.

Els valors basals es comparen amb els prequirúrgics.

Diferències inter-grup

6 mesos : I - II (p<0,01); I - V i IV - V (p<0,0001); II - V (p<0,005); III - V (p<0,001)

12 mesos: II - IV i II - III (p<0,01); I - II (p<0,005); II - V i III - V (p<0,001); I - V i IV - V p<0,0001

TAULA XIII<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS DE TESTOSTERONA

Grup	n	prequirúrgics	basals	%	6 mesos	%	anuals	%
I	16	21,3 + 9	15,1 + 8 <sup>▼</sup>	-27,9	15,9 + 6	2,3	16,2 + 6	14,2
II	20	22,2 + 8	14,7 + 10 <sup>▼</sup>	-30,7	15,4 + 11	10,3	16,1 + 10	17,1
III	15	23,6 + 10	14,3 + 5 <sup>▼</sup>	-34,7	15,1 + 6	10,7	16,0 + 6	20,0
IV	20	21,9 + 9	13,9 + 6 <sup>▼</sup>	-33,4	15,4 + 6	16,9	15,9 + 6	20,5
V	19	21,7 + 11	14,2 + 7 <sup>▼</sup>	-32,1	15,0 + 7	10,9	14,9 + 10	11,6

Els resultats s'expressen com mitges + desviació estandard i percentatges de canvi (%).

Els valors són ng/100 mL i %    ▼ p<0,01

La significació estadística als 6 i 12 mesos és respecte als valors basals.

Els valors basals es comparen amb els prequirúrgics.

Diferències inter-grup: En cap dels canvis (%) registrats tant basal com als 6 o 12 mesos no s'ha detectat diferències amb significació estadística al comparar els resultats dels diversos grups entre si.

TAULA XIV<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS D'ANDROSTENDIONA

Grup	n	prequirúrgics	basals	%	6 mesos	%	anuals	%
I	16	101,3 + 54	80,5 + 31 <sup>♣</sup>	-20,7	88,6 + 24	13,7	89,8 + 28	15,5
II	20	112,7 + 61	81,6 + 53 <sup>♣</sup>	-25,6	89,3 + 48	17,4	84,5 + 49	7,7
III	15	114,4 + 57	79,8 + 32 <sup>♣</sup>	-29,0	84,3 + 25	12,6	82,5 + 51	6,5
IV	20	107,3 + 50	77,7 + 30 <sup>♣</sup>	-27,4	81,3 + 23	12,9	84,1 + 33	9,0
V	19	102,9 + 49	87,2 + 32 <sup>♣</sup>	-20,3	89,9 + 40	3,9	91,2 + 41	14,4

Els resultats s'expressen com mitges + desviació estandard i percentatges de canvi (%).

Els valors són ng/100 mL i % <sup>♣</sup> p<0,05

La significació estadística als 6 i 12 mesos és respecte als valors basals.

Els valors basals es comparen amb els prequirúrgics.

Diferències inter-grup: En cap dels canvis (%) registrats tant basal com als 6 o 12 mesos no s'ha detectat diferències amb significació estadística al comparar els resultats dels diversos grups entre si.

TAULA XV<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS DE DHEA-SO<sub>4</sub>

Grup	n	prequirúrgics	basals	%	6 mesos	%	anuals	%
I	16	1,01 + 0,5	0,89 + 0,4	-15,3	0,89 + 0,4	- 0,7	0,91 + 0,4	1,5
II	20	1,08 + 0,7	1,06 + 0,5	- 2,9	0,89 + 0,4	- 5,2	0,97 + 0,4	- 2,6
III	15	1,08 + 0,8	1,07 + 0,6	- 1,9	0,97 + 0,7	- 4,2	1,02 + 0,4	- 1,5
IV	20	1,19 + 0,5	1,17 + 0,8	- 1,9	1,10 + 0,7	- 3,6	1,12 + 0,7	- 1,6
V	19	1,49 + 0,9	1,39 + 1,2	- 5,1	1,36 + 0,9	- 9,1	1,42 + 0,9	- 2,8

Els resultats s'expressen com mitges + desviació estandard i percentatges de canvi (%).

Els valors són µg/mL i %

La significació estadística als 6 i 12 mesos és respecte als valors basals.

Els valors basals es comparen amb els prequirúrgics.

Diferències inter-grup: En cap dels canvis (%) registrats tant basal com als 6 o 12 mesos no s'ha detectat diferències amb significació estadística al comparar els resultats dels diversos grups entre si.

TAULA XVI<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS DE SHBG

Grup	n	prequirúrgics	basals	%	6 mesos	%	anuals	%
I	16	50,5 + 12	28,5 + 6♣	-44,0	49,5 + 15♣	71,5	71,5 + 13♥	94,6
II	20	48,9 + 11	29,0 + 5♣	-40,8	41,5 + 7♣	67,8	47,2 + 6♣	71,3
III	15	49,7 + 9	29,1 + 6♣	-42,5	47,7 + 5♣	70,6	67,0 + 9♥	92,3
IV	20	51,1 + 13	26,9 + 6♣	-45,7	57,7 + 10♥	86,1	68,7 + 8♥	103,9
V	19	50,0 + 12	33,4 + 2♣	-40,3	33,9 + 3	0,6	34,0 + 3	0,7

Els resultats s'expressen com mitges + desviació estandard i percentatges de canvi (%).

Els valors són nmol/L i % ♣ p<0,05 ♥ p<0,01

La significació estadística als 6 i 12 mesos és respecte als valors basals.

Els valors basals es comparen amb els prequirúrgics.

Diferències inter-grup

6 mesos : I - V i II - V (p<0,01); III - V i IV - V (p<0,001)

12 mesos: I - V i II - V (p<0,01); III - V (p<0,005); IV - V (p<0,001)



## PACIENTS AMB MENOPAUSA NATURAL

Les modificacions del diversos paràmetres del perfil hormonal que s'han estudiat queden reflexades en les taules que a continuació es llisten:

Taula XVII<sup>R</sup> : Canvis en els nivells de FSH

Taula XVIII<sup>R</sup>: Canvis en els nivells de LH

Taula XIX<sup>R</sup> : Canvis en els nivells de 17-β-Estradiol

Taula XX<sup>R</sup> : Canvis en els nivells de Prolactina

Taula XXI<sup>R</sup> : Canvis en els nivells d'Estrona

Taula XXII<sup>R</sup> : Canvis en els nivells de Testosterona

Taula XXIII<sup>R</sup>: Canvis en els nivells d'Androstendiona

Taula XXIV<sup>R</sup> : Canvis en els nivells de Dehidroepiandrosterona sulfat (DHEA-SO<sub>4</sub>)

Taula XXV<sup>R</sup> : Canvis en els nivells de la Proteïna transportadora d'hormones sexuals (SHBG)

Les diferències intra-grup estan calculades sobre les mitges ± desviació estandard, mentre que les diferències observades entre els diversos grups (inter-grup) estan calculades sobre els percentatges de canvi (%). Les figures que representen aquestes modificacions estan distribuïdes dins del capítol 5 (discusió).

A la taula XVII<sup>R</sup> s'observa una disminució dels valors inicials de FSH en tots els grups de tractament als 6 mesos excepte en el d'administració continuada d'estrogens i gestàgens que no es modifica. Emperò en els valors anuals ja s'arriba a detectar disminucions dels valors de FSH en tots els grups tractats. Aquestes modificacions a la baixa són significatives estadísticament en cadascun dels tres grups de tractament hormonal substitutiu oral. Del mateix mode que en les pacients quirúrgiques, també s'observa un progressiu augment en els valors de la FSH en el grup control als 6 mesos per assolir significació estadística als 12 ( $p < 0,001$ ).

A l'estudiar les diferències inter-grup als 6 mesos no s'assoleix significació estadística en les diferències entre grups tractats i control per un escàs marge (I - V  $p = 0,078$ ; III - V  $p = 0,089$ ). Tanmateix tots els grups tractats als 12 mesos presenten diferències estadísticament significatives al comparar-los amb el control.

Els canvis detectats en els nivells de l'hormona luteinizant (taula XVIII<sup>R</sup>) no presenten significació estadística llevat en el cas del grup de presa continuada d'estrògens i gestàgens. Als 6 mesos tampoc es varen detectar diferències al comparar els canvis detectats entre els cinc grups. Als 12 mesos s'observa un descens en els valors de LH en tots els grups de substitució hormonal, mentre que el grup control presentava un patró d'evolució amb marcada tendència a l'augment ( $p < 0,05$ ). Al valorar l'efecte del tractament

entre els grups, es varen detectar diferències entre els quatre grups de tractament i el grup control.

Els nivells de 17- $\beta$ -Estradiol estan augmentats de manera molt important en tots els grups de tractament tant als 6 com als 12 mesos, mentre que no es detecten modificacions en el grup control (taula XIX<sup>R</sup>). També es detecten diferències estadísticament significatives entre els quatre grups de tractament i el grup control en les determinacions semestral i anuals.

No sols amb la castració observem en tots els grups d'estudi un descens de la prolactina als 6 mesos. Modificacions en el mateix sentit es detecten en les pacients amb menopausa natural (taula XX<sup>R</sup>). Aquest descens també es detecta en les determinacions anuals. Les modificacions en els nivells de PRL són estadísticament significatives als 6 mesos en els dos grups d'administració oral amb gestàgens cíclics i en el transdèrmic. A l'any tots els grups de tractament presenten diferències significatives respecte als valors basals mentre que les modificacions del grup control són de poca intensitat. Emperò del mateix mode que en les pacients quirúrgiques no s'arriben a detectar diferències significatives al comparar els grups tractats amb el control.

L'estrona presenta augments importants dels seus valors tant als 6 com 12 mesos en tots els grups tractats (taula XXI<sup>R</sup>). No s'observen canvis en el grup control durant tot el

seguiment. Les modificacions de l'estrone són particularment intenses en els grups d'administració oral, sobretot en el grup d'administració continuada d'estrògens i gestàgens. Quan es va comparar l'efecte dels diferents esquemes de tractament es va observar diferències significatives entre els grups de tractament per via oral i el control i entre els tres grups de tractament oral i el transdèrmic.

L'evolució de les hormones amb acció androgènica (testosterona, androstendiona i dehidroepiandrosterona sulfat) amb el tractament va ser semblant a la observada en les pacients castrades, i no va presentar canvis ni respecte als valors basals ni als anuals (taules XXII<sup>R</sup>, XXIII<sup>R</sup> i XXIV<sup>R</sup>). Tampoc es varen detectar diferències inter-grup.

La SBG momés es va detectar augmentada i amb significació estadística tant als sis mesos com a l'any en els grups de tractament oral (taula XXV<sup>R</sup>). Aquest augment va ésser més intens en els grups de tractament continuat. Les diferències entre els grups de tractament oral i el grup transdèrmic així com les observades entre els primers i el grup control van ser significatives.

TAULA XVII<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS DE FSH

Grup	n	basals	6 mesos	%	anuals	%
I	15	62,7 ± 24	53,3 ± 22 <sup>♠</sup>	-11,0	49,9 ± 18 <sup>♥</sup>	-16,8
II	15	46,2 ± 15	43,6 ± 21	-2,0	44,8 ± 20	-2,7
III	15	52,5 ± 26	48,2 ± 25	-5,2	42,0 ± 15 <sup>♠</sup>	-12,2
IV	18	64,3 ± 23	65,5 ± 29	0,8	54,4 ± 18 <sup>♠</sup>	-11,5
V	22	53,3 ± 24	59,1 ± 29	12,8	66,9 ± 28 <sup>♦</sup>	31,9

Els resultats s'expressen com mitges ± desviació estandard i percentatges de canvi (%). Els valors són mUI/mL i %

La significació estadística és sempre respecte als valors basals (diferències intra-grup).

♠ p<0,025    ♥ p<0,01    ♠ p<0,05    ♦ p<0,001

6 mesos	Diferències inter-grup	12 mesos
		I - V p<0,000
		II - V p<0,05
		III - V p<0,001
		IV - V p<0,001

TAULA XVIII<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS DE LH

Grup	n	basals	6 mesos	%	anuals	%
I	15	36,3 ± 11	36,1 ± 13	- 0,9	32,5 ± 11	- 7,9
II	15	32,9 ± 13	32,7 ± 13	- 0,8	29,6 ± 15	- 7,4
III	15	35,0 ± 14	38,0 ± 17	10,2	32,6 ± 11	- 3,8
IV	18	38,1 ± 13	34,8 ± 12*	- 5,2	36,1 ± 19	- 4,4
V	22	33,2 ± 12	36,3 ± 14	11,9	38,5 ± 14*	21,6

Els resultats s'expressen com mitges ± desviació estandard i percentatges de canvi (%). Els valors són mUI/mL i %

La significació estadística és sempre respecte als valors basals (diferències intra-grup).

\* p<0,05

6 mesos	Diferències inter-grup	12 mesos
	I - V	p<0,01
	II - V	p<0,01
	III - V	p<0,05
	IV - V	p<0,05

TAULA XIX<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS DE 17- $\beta$ -ESTRADIOL

Grup	n	basals	6 mesos	%	anuals	%
I	15	15,1 $\pm$ 6	64,6 $\pm$ 32 <sup>e</sup>	317,6	73,3 $\pm$ 35 <sup>e</sup>	355,4
II	15	15,7 $\pm$ 5	55,2 $\pm$ 35 <sup>d</sup>	262,7	67,9 $\pm$ 31 <sup>e</sup>	349,6
III	15	19,7 $\pm$ 9	84,5 $\pm$ 79 <sup>a</sup>	251,3	73,9 $\pm$ 55 <sup>v</sup>	288,9
IV	18	15,2 $\pm$ 1	76,6 $\pm$ 47 <sup>e</sup>	352,7	83,5 $\pm$ 39 <sup>e</sup>	410,6
V	22	18,0 $\pm$ 7	17,8 $\pm$ 7	- 0,9	20,2 $\pm$ 7	10,5

Els resultats s'expressen com mitges  $\pm$  desviació estandard i percentatges de canvi (%). Els valors són pg/mL i %

La significació estadística és sempre respecte als valors basals (diferències intra-grup).

<sup>a</sup> p<0,025      <sup>v</sup> p<0,01      <sup>d</sup> p<0,001      <sup>e</sup> p<0,0001

6 mesos		Diferències inter-grup	12 mesos		
I	- V	p<0,0001	I	- V	p<0,0001
II	- V	p<0,0001	II	- V	p<0,0001
III	- V	p<0,0001	III	- V	p<0,0001
IV	- V	p<0,0001	IV	- V	p<0,0001

TAULA XX<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS DE PROLACTINA

Grup	n	basals	6 mesos	%	anuals	%
I	15	4,90 ± 3	3,81 ± 3 <sup>♥</sup>	-16,5	3,93 ± 2 <sup>♣</sup>	- 5,5
II	15	3,61 ± 1	2,76 ± 1 <sup>♣</sup>	-15,3	2,59 ± 1 <sup>♣</sup>	-19,2
III	15	5,77 ± 4	3,69 ± 2 <sup>♣</sup>	-12,9	3,82 ± 2 <sup>♣</sup>	- 8,8
IV	18	4,06 ± 2	3,77 ± 2	- 1,9	2,80 ± 1 <sup>♣</sup>	-19,9
V	22	4,07 ± 3	3,66 ± 3	- 4,0	3,55 ± 3	- 4,8

Els resultats s'expressen com mitges ± desviació estandard i percentatges de canvi (%). Els valors són ng/mL i %

La significació estadística és sempre respecte als valors basals (diferències intra-grup).

♣ p<0,025    ♥ p<0,01    ♣ p<0,05



TAULA XXI<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS D'ESTRONA

Grup	n	basals	6 mesos	%	anuals	%
I	15	25,6 ± 16	152,9 ± 69 <sup>♦</sup>	239,0	169,9 ± 81 <sup>♦</sup>	354,5
II	15	20,0 ± 10	72,8 ± 14 <sup>♣</sup>	128,3	80,7 ± 13 <sup>♣</sup>	126,7
III	15	24,6 ± 10	153,6 ± 63 <sup>♦</sup>	381,3	171,3 ± 55 <sup>♦</sup>	447,5
IV	18	25,0 ± 6	131,6 ± 65 <sup>♦</sup>	471,4	174,9 ± 42 <sup>♦</sup>	567,8
V	22	26,5 ± 9	28,3 ± 10	6,6	29,9 ± 9	15,2

Els resultats s'expressen com mitges ± desviació estandard i percentatges de canvi (%). Els valors són pg/mL i %

La significació estadística és sempre respecte als valors basals (diferències intra-grup).

♦ p<0,001

♣ p<0,05

6 mesos		Diferències inter-grup	12 mesos		
I	- II	p<0,05	I	- II	p<0,05
I	- V	p<0,0025	I	- V	p<0,001
II	- V	p<0,005	II	- V	p<0,001
III	- V	p<0,05	II	- IV	p<0,05
IV	- V	p<0,0001	III	- V	p<0,001
III	- II	p<0,05	IV	- V	p<0,0001
			II	- III	p<0,005

TAULA XXII<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS DE TESTOSTERONA

Grup	n	basals	6 mesos	%	anuals	%
I	15	25,9 ± 9	25,6 ± 11	-1,3	26,8 ± 10	3,5
II	15	26,3 ± 11	26,0 ± 8	-1,1	26,0 ± 8	-1,9
III	15	25,4 ± 8	26,1 ± 8	3,1	24,0 ± 9	-5,7
IV	18	26,0 ± 10	29,0 ± 5	-9,5	28,6 ± 5	- 8,8
V	22	23,7 ± 8	24,9 ± 8	5,1	25,8 ± 8	7,1

Els resultats s'expressen com mitges ± desviació estandard i percentatges de canvi (%). Els valors són ng/100 mL i %

Diferències intra-grup: No s'ha detectat diferències amb significació estadística entre els valors basals i als 6 mesos o anuals en cap dels grups estudiats.

Diferències inter-grup: En cap dels canvis (%) registrats tant als 6 com 12 mesos no s'ha detectat diferències amb significació estadística al comparar els resultats dels diversos grups entre si.

TAULA XXIII<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS D'ANDROSTENDIONA

Grup	n	basals	6 mesos	%	anuals	%
I	15	92,8 ± 33	97,9 ± 37	5,3	97,7 ± 36	6,2
II	15	90,5 ± 35	92,3 ± 33	2,1	93,5 ± 34	3,0
III	15	97,7 ± 28	99,3 ± 29	2,5	98,5 ± 31	2,1
IV	18	96,8 ± 27	92,2 ± 27	-4,2	92,0 ± 48	-4,0
V	22	91,1 ± 39	99,4 ± 41	6,5	91,9 ± 33	1,7

Els resultats s'expressen com mitges ± desviació estandard i percentatges de canvi (%). Els valors són ng/100 mL i %

Diferències intra-grup: No s'ha detectat diferències amb significació estadística entre els valors basals i als 6 mesos o anuals en cap dels grups estudiats.

Diferències inter-grup: En cap dels canvis (%) registrats tant als 6 com 12 mesos no s'ha detectat diferències amb significació estadística al comparar els resultats dels diversos grups entre si.

TAULA XXIV<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS DE DHEA-SO<sub>4</sub>

Grup	n	basals	6 mesos	%	anuals	%
I	15	0,89 ± 0,4	1,00 ± 0,5	10,4	0,97 ± 0,6	9,7
II	15	0,73 ± 0,2	0,75 ± 0,3	5,6	0,74 ± 0,2	4,4
III	15	0,88 ± 0,3	0,89 ± 0,3	2,2	0,91 ± 0,3	6,1
IV	18	0,81 ± 0,3	0,79 ± 0,3	- 3,6	0,81 ± 0,3	- 1,6
V	22	0,93 ± 0,5	0,92 ± 0,4	- 2,1	1,07 ± 0,5	8,8

Els resultats s'expressen com mitges ± desviació estandard i percentatges de canvi (%). Els valors són µg/mL i %

Diferències intra-grup: No s'ha detectat diferències amb significació estadística entre els valors basals i als 6 mesos o anuals en cap dels grups estudiats.

Diferències inter-grup: En cap dels canvis (%) registrats tant als 6 com 12 mesos no s'ha detectat diferències amb significació estadística al comparar els resultats dels diversos grups entre si.

TAULA XXV<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS DE SHBG

Grup	n	basals	6 mesos	%	anuals	%
I	15	46,1 ± 23	88,6 ± 56 <sup>♣</sup>	76,0	87,1 ± 62 <sup>♣</sup>	72,5
II	15	49,6 ± 25	51,0 ± 26	3,1	49,8 ± 25	0,5
III	15	42,3 ± 16	72,3 ± 39 <sup>♣</sup>	56,5	99,8 ± 40 <sup>♥</sup>	101,5
IV	18	43,3 ± 15	94,0 ± 42 <sup>♥</sup>	97,8	111,8 ± 35 <sup>♥</sup>	144,2
V	22	51,4 ± 20	50,8 ± 18	-0,6	50,0 ± 19	-0,5

Els resultats s'expressen com mitges ± desviació estandard i percentatges de canvi (%). Els valors són nmol/L i %

La significació estadística és sempre respecte als valors basals (diferències intra-grup).

♣ p<0,05

♥ p<0,01

6 mesos		Diferències inter-grup	12 mesos		
I	- II	p<0,01	I	- II	p<0,05
I	- V	p<0,01	I	- V	p<0,05
III	- II	p<0,01	III	- II	p<0,01
III	- V	p<0,01	III	- V	p<0,01
IV	- II	p<0,01	IV	- II	p<0,0005
IV	- V	p<0,01	IV	- V	p<0,0005

## PERFIL LIPIDIC

### PACIENTS QUIRURGIIQUES

Les modificacions del diversos paràmetres del perfil lipídic que s'han estudiat queden reflexades en les següents taules :

Taula XXVI<sup>R</sup> : Canvis en els nivells de colesterol total

Taula XXVII<sup>R</sup> : Canvis en els nivells de HDL colesterol

Taula XXVIII<sup>R</sup> : Canvis en els nivells de LDL colesterol

Taula XXIX<sup>R</sup> : Canvis en els nivells de triglicèrids (TG)

Taula XXX<sup>R</sup> : Canvis en els nivells d'Apolipoproteïna A-I

Taula XXXI<sup>R</sup> : Canvis en els nivells d'Apolipoproteïna B

Taula XXXII<sup>R</sup> : Canvis en els valors de l'índex aterogènic  
(Colesterol total/HDL colesterol)

Les figures corresponents a aquests canvis es troben distribuïdes dins del capítol 5 (Discusió). Els percentatges de canvi a nivell basal fan referència als valors prequirúrgics, els determinats als 6 i 12 mesos fan referència als valors basals. Les diferències dins d'un mateix grup (intra-grup) estan calculades a partir de les mitges  $\pm$  desviació estandard. Les diferències entre els diversos grups (inter-grup) estan calculades sobre els percentatges de canvi (%).

No s'observen diferències entre els valors de colesterol total previs a la cirurgia i els detectats 3 mesos després (Taula XXVI<sup>R</sup>). Tampoc es detecten diferències ni als 6 ni als 12 mesos de tractament.

Els nivells de la fracció HDL del colesterol estan marcadament i significativa disminuïts després de la cirurgia en tots els grups (Taula XXVII<sup>R</sup>). Als 6 mesos de tractament en els tres grups d'administració oral s'observa un marcat augment dels valors d'HDL que gairebé els fa equiparables amb els previs a la cirurgia; emperò, ni en el grup transdèrmic ni en el grup testimoni no es detecten en aquest temps modificacions respecte als paràmetres basals. Quan es valora l'efecte del tractament als 12 mesos es constata que l'augment detectat als 6 mesos en els grups de tractament oral es manté i que el grup transdèrmic presenta nivells a l'any de tractament iguals als previs a la cirurgia. Mentre, els valors d'HDL en el grup testimoni romanen en descens (-6% respecte als basals i - 15,7% respecte als valors previs a la cirurgia). Als 12 mesos s'observen diferències significatives entre els grups tractats i el control.

No s'observen modificacions importants als tres mesos de la cirurgia (valors basals) en la fracció LDL del colesterol. Aquesta tendència que es manté en els grups de tractament als 6 mesos i l'any només es trencada per el grup d'administració continuada d'estrògens i gestàgens en el que s'observen descensos significatius. En els resultats anuals

també es comprova un augment estadísticament significatiu dels valors de LDL en el grup testimoni (Taula XXVIII<sup>R</sup>).

L'evolució dels triglicèrids després de la cirurgia no mostra grans tendències al canvi en cap dels grups (Taula XXIX<sup>R</sup>). Aquesta situació es manté fins l'any de tractament en tots els grups excepte en el de tractament transdèrmic on s'observa un descens significatiu que també es present als 6 mesos. El grup testimoni presenta un augment puntual dels triglicèrids als 6 mesos de control, aquest augment ja no es detecta a l'any.

L'apolipoproteïna A-I presenta després de la castració una tendència al descens que no és significativa en cap grup (Taula XXX<sup>R</sup>). Als sis mesos de seguiment s'observen augments en tots els grups de tractament que assoleixen valors iguals o superiors als previs a la cirurgia. Als 12 mesos la tendència a l'augment es manté. En el grup control no s'observen canvis importants ni als 6 ni als 12 mesos. Els augments de l'Apo A són particularment intensos en els grups de tractament oral continuat i hi ha diferències significatives al comparar el grup III amb el testimoni ( $p < 0,05$ ) tant als 6 mesos com a l'any.

Els canvis en l'apolipoproteïna B són més discrets i en sentit contrari als detectats en l'Apo A-I (Taula XXXI<sup>R</sup>). Així després de la castració s'observa en tots els grups un augment dels valors d'Apo B per detectar-se en els grups tractats als 6 i 12 mesos un descens en els mateixos fins



situar-los en els nivells previs a la cirurgia. El grup testimoni, lliure de tractament, presenta una tendència continuada a l'augment.

Emperò ha estat al valorar les modificacions de l'índex aterogènic on s'han detectat els canvis més importants i amb més transcendència clínica (Taula XXXII<sup>R</sup>). Al valorar les modificacions produïdes per la castració s'observa un ascens important de la fracció colesterol/HDL en tots els grups als tres mesos de l'intervenció. Un cop instaurada la teràpia hormonal substitutiva l'índex descendeix significativament als 6 mesos en els tres grups de tractament oral i més notoriament encara i en tots els grups de substitució hormonal a l'any. El grup testimoni presenta una tendència a l'augment constant des del moment de l'intervenció. Hi ha diferències intenses entre cadascun dels grups tractats i el testimoni a l'any ( $p < 0,01$ ).

TAULA XXVI<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS DE COLESTEROL

Grup	n	prequirúrgics	basals	%	6 mesos	%	anuals	%
I	16	230,6 + 51	231,9 + 45	0,6	232,1 + 43	0,9	237,2 + 39	3,4
II	20	227,5 + 53	228,6 + 47	0,5	227,5 + 51	-0,8	227,0 + 52	-0,4
III	15	223,4 + 43	218,5 + 48	-2,2	226,9 + 43	6,4	227,3 + 36	7,1
IV	20	218,5 + 42	215,0 + 33	-1,6	217,8 + 39	1,5	212,9 + 40	-0,6
V	19	228,9 + 43	231,5 + 40	1,2	232,7 + 39	1,4	235,9 + 40	2,8

Els resultats s'expressen com mitges + desviació estandard i percentatges de canvi (%). Els valors són mg/dL i %

La significació estadística als 6 i 12 mesos és respecte als valors basals.

Els valors basals es comparen amb els prequirúrgics.

Diferències inter-grup

TAULA XXVII<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS D'HDL COLESTEROL

Grup	n	prequirúrgics	basals	%	6 mesos	%	anuals	%
I	16	72,3 + 11	64,0 + 12 <sup>♥</sup>	-11,6	70,2 + 13 <sup>♣</sup>	11,5	74,7 + 15 <sup>♠</sup>	18,2
II	20	66,5 + 13	57,3 + 14 <sup>♣</sup>	-12,5	56,1 + 14	-0,5	66,7 + 13 <sup>♣</sup>	14,3
III	15	64,6 + 15	52,3 + 12 <sup>♥</sup>	-18,3	60,2 + 13 <sup>♥</sup>	17,4	64,6 + 17 <sup>♥</sup>	27,4
IV	20	68,5 + 12	60,9 + 16 <sup>♥</sup>	-11,8	71,8 + 18 <sup>♠</sup>	13,6	70,7 + 15 <sup>♠</sup>	19,6
V	19	65,9 + 16	61,3 + 15 <sup>♣</sup>	- 7,2	59,6 + 15	-0,7	56,5 + 15 <sup>♣</sup>	-6,0

Els resultats s'expressen com mitges + desviació estandard i percentatges de canvi (%). Els valors són mg/dL i %

La significació estadística als 6 i 12 mesos és respecte als valors basals. Els valors basals es comparen amb els prequirúrgics. ♣ p<0,05 ♠ p<0,025 ♥ p<0,01 ⬥ p<0,005

Diferències inter-grup

6 mesos: II - III (p<0,025) V - III (p<0,025)

12 mesos: I - V (p<0,01) II - V (p<0,01) III - V (p<0,005) IV - V (p<0,01)

TAULA XXVIII<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS DE LDL COLESTEROL

Grup	n	prequirúrgics	basals	%	6 mesos	%	anuals	%
I	16	140,6 + 34	143,9 + 35	2,6	136,4 + 34	-3,6	137,8 + 35	-2,5
II	20	145,8 + 42	152,7 + 43	4,4	156,0 + 46	2,0	154,5 + 48	1,8
III	15	144,4 + 42	147,7 + 43	2,2	150,8 + 43	3,8	146,9 + 36	-1,1
IV	20	147,5 + 41	146,6 + 36	-0,8	140,5 + 46♣	-4,2	139,1 + 44♣	-6,6
V	19	143,2 + 45	149,4 + 41	3,7	149,4 + 41	0,4	157,3 + 40♣	8,2

Els resultats s'expressen com mitges + desviació estandard i percentatges de canvi (%). Els valors són mg/dL i %

La significació estadística als 6 i 12 mesos és respecte als valors basals.

Els valors basals es comparen amb els prequirúrgics. ♣ p<0,05

Diferències inter-grup

TAULA XXIX<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS DE TRIGLICERIDS

Grup	n	prequirúrgics	basals	%	6 mesos	%	anuals	%
I	16	116,2 + 73	118,3 + 75	1,3	126,8 + 96	3,4	114,9 + 66	-3,4
II	20	90,5 + 45	94,8 + 48	4,2	77,8 + 31 <sup>♣</sup>	-9,8	78,0 + 30 <sup>♣</sup>	-10,1
III	15	91,6 + 52	92,7 + 64	1,2	89,8 + 43	-2,6	89,4 + 48	-2,8
IV	20	71,7 + 61	72,7 + 48	0,8	73,3 + 36	1,3	77,8 + 49	5,6
V	19	103,9 + 55	108,3 + 53	3,2	118,5 + 69 <sup>♣</sup>	16,0	110,6 + 45	2,3

Els resultats s'expressen com mitges + desviació estàndard i percentatges de canvi (%). Els valors són mg/dL i %

La significació estadística als 6 i 12 mesos és respecte als valors basals.

Els valors basals es comparen amb els prequirúrgics. ♣ p<0,05 ♠ p<0,025

Diferències inter-grup

6 mesos : II - V (p<0,05)

12 mesos: II - IV (p<0,025)      II - V (p<0,05)

TAULA XXX<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS D'APOLIPOPROTEINA A-I

Grup	n	prequirúrgics	basals	%	6 mesos	%	anuals	%
I	16	166,4 + 27	164,1 + 29	-1,4	169,4 + 22♣	4,4	168,8 + 25♣	4,3
II	20	154,6 + 23	150,5 + 26	-2,4	153,8 + 24	3,0	155,3 + 24♣	4,6
III	15	162,3 + 21	159,9 + 22	-1,7	166,5 + 21♣	10,1	167,8 + 21♣	12,7
IV	20	154,7 + 31	151,0 + 32	-2,4	155,8 + 29♣	5,6	157,6 + 26♣	7,7
V	19	161,4 + 27	159,1 + 29	-1,7	159,7 + 26	0,8	160,8 + 31	1,2

Els resultats s'expressen com mitges + desviació estandard i percentatges de canvi (%). Els valors són mg/dL i %

La significació estadística als 6 i 12 mesos és respecte als valors basals.

Els valors basals es comparen amb els prequirúrgics. ♣ p<0,05    ♠ p<0,025

Diferències inter-grup

6 mesos: III - V (p<0,05)

12 mesos: III - V (p<0,05)

TAULA XXXI<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS D'APOLIPOPROTEINA B

Grup	n	prequirúrgics	basals	%	6 mesos	%	anuals	%
I	16	112,3 + 28	117,3 + 36	4,4	115,6 + 35	-1,1	111,3 + 35	-4,2
II	20	112,7 + 31	114,2 + 26	2,7	111,5 + 28	-2,2	113,0 + 30	-0,9
III	15	113,2 + 27	113,4 + 24	1,0	112,4 + 25	-1,0	113,1 + 24	-0,1
IV	20	114,6 + 27	116,4 + 31	1,8	110,9 + 30	-4,6	114,6 + 27	-2,1
V	19	119,7 + 29	121,2 + 35	3,1	125,7 + 34	2,8	123,3 + 30	1,2

Els resultats s'expressen com mitges + desviació estandard i percentatges de canvi (%). Els valors són mg/dL i %

La significació estadística als 6 i 12 mesos és respecte als valors basals.

Els valors basals es comparen amb els prequirúrgics.

Diferències inter-grup

TAULA XXXII<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS VALORS DE L'INDEX ATEROGENIC

Grup	n	prequirúrgics	basals	%	6 mesos	%	anuals	%
I	16	3,28 + 1,3	3,62 + 1,6♣	12,4	3,30 + 1,4♣	-10,2	3,17 + 1,3♣	-15,7
II	20	3,54 + 2,1	3,98 + 1,8♣	15,4	3,99 + 2,1	0,2	3,42 + 1,7♥	-17,4
III	15	3,58 + 1,7	4,17 + 2,0♣	17,5	3,77 + 1,7♣	-11,2	3,51 + 1,8♥	-17,7
IV	20	3,29 + 1,6	3,65 + 2,1♣	13,9	3,05 + 2,2♣	-16,4	3,01 + 2,0♥	-21,0
V	19	3,47 + 1,1	3,78 + 1,5♣	10,9	3,90 + 1,8	4,2	4,24 + 1,6♥	18,2

Els resultats s'expressen com mitges + desviació estandard i percentatges de canvi (%). Els valors són fraccions [Colesterol (mg/dL) / HDL (mg/dL)] i %

La significació estadística als 6 i 12 mesos és respecte als valors basals.

Els valors basals es comparen amb els prequirúrgics. ♣ p<0,05 ♥ p<0,01

Diferències inter-grup

6 mesos: I - II, I - V, III - II, III - V, IV - V (p<0,05); IV - II (p<0,025)

12 mesos: I - V, II - V, III - V, IV - V (p<0,01)



## PACIENTS AMB MENOPAUSA NATURAL

Les modificacions del diversos paràmetres del perfil lipídic que s'han estudiat queden reflexades en les següents taules :

Taula XXXIII<sup>R</sup> : Canvis en els nivells de colesterol total

Taula XXXIV<sup>R</sup> : Canvis en els nivells de HDL colesterol

Taula XXXV<sup>R</sup> : Canvis en els nivells de LDL colesterol

Taula XXXVI<sup>R</sup> : Canvis en els nivells de triglicèrids (TG)

Taula XXXVII<sup>R</sup> : Canvis en els nivells d'Apolipoproteïna A-I

Taula XXXVIII<sup>R</sup> : Canvis en els nivells d'Apolipoproteïna B

Taula XXXIX<sup>R</sup> : Canvis en els valors de l'índex aterogènic  
(Colesterol total/HDL colesterol)

Les figures corresponents a totes aquestes modificacions estan distribuïdes dins del capítol 5 (Discussió). Per a estudiar les diferències dins d'un mateix grup (intra-grup) es varen utilitzar les mitges  $\pm$  desviació estandard, mentre que per a estudiar les diferències entre els diversos grups (inter-grup) varen ser utilitzats els percentatges de canvi (%). Els valors obtinguts als 6 i 12 mesos es comparen amb els valors basals.

Les modificacions dels nivells plasmàtics de colesterol als 6 mesos són poc evidents en els grups tractats; emperò, en el grup testimoni es detecta un augment intens i significatiu dels mateixos (Taula XXXIII<sup>R</sup>). Als 12 mesos hi ha descens en els valors de colesterol en tots els grups tractats, essent especialment marcats i significatius en els grups de tractament oral. Per el seu cantó el grup testimoni va mantenir la tendència a l'augment. Al comparar els grups tractats amb el testimoni es varen detectar diferències significatives tant als 6 com 12 mesos. Concomitant amb aquests canvis la fracció LDL segueix el mateix patró de modificacions que el colesterol total (Taula XXXV<sup>R</sup>).

No es varen observar modificacions en la fracció HDL del colesterol als 6 mesos (Taula XXXIV<sup>R</sup>). En tots els grups tractats es detecten a l'any descensos amb significació estadística (intra-grup) i els canvis detectats en els grups de substitució hormonal I, II i III al comparar-los amb el grup testimoni també ho són (inter-grup).

En tots els grups tractats s'observa una disminució dels triglicèrids (Taula XXXVI<sup>R</sup>). Tanmateix aquest descens només és important i significatiu en el grup de tractament transdèrmic. Les modificacions detectades en els grups de tractament oral i en el grup testimoni són molt poc intenses i sense significació estadística.

Els resultats detectats als 6 mesos de seguiment indiquen una tendència a l'augment dels nivells d'Apo A-I en les pacients tractades (Taula XXXVII<sup>R</sup>). Aquest patró evolutiu es manté als 12 mesos i les diferències vers els resultats basals són significatives en tots els grups de tractament. Per la seva banda les modificacions a l'Apo B són de signe invers a les detectades en les Apo A - I (Taula XXXVIII<sup>R</sup>).

Els grups de tractament presenten als 12 mesos descensos importants en l'índex aterogènic, mentre que en el grup testimoni s'observa un increment superior al 20% en el mateix. Aquesta tendència ja s'observa amb menys intensitat als sis mesos.

TAULA XXXIII<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS DE COLESTEROL

Grup	n	basals	6 mesos	%	anuals	%
I	15	242,5 ± 33	240,6 ± 31	-0,5	232,4 ± 35 <sup>♣</sup>	-3,9
II	15	229,0 ± 29	228,8 ± 37	-0,9	227,0 ± 28	-0,7
III	15	215,1 ± 16	209,8 ± 17	-2,3	204,2 ± 13 <sup>♣</sup>	-4,7
IV	18	211,7 ± 29	201,6 ± 29 <sup>♣</sup>	-3,9	202,6 ± 28 <sup>♣</sup>	-3,6
V	22	230,2 ± 44	250,7 ± 45 <sup>♦</sup>	9,6	252,7 ± 51 <sup>♦</sup>	10,0

Els resultats s'expressen com mitges ± desviació estandard i percentatges de canvi (%). Els valors són mg/dL i %

La significació estadística és sempre respecte als valors basals (diferències intra-grup).

♣ p<0,05      ♣ p<0,025      ♦ p<0,001

6 mesos		Diferències inter-grup	12 mesos	
I	- V	p<0,01	I	- V p<0,005
II	- V	p<0,05	II	- V p<0,01
III	- V	p<0,005	III	- V p<0,005
IV	- V	p<0,005	IV	- V p<0,005

TAULA XXXIV<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS D'HDL COLESTEROL

Grup	n	basals	6 mesos	%	anuals	%
I	15	62,7 ± 14	60,6 ± 13	-1,8	66,3 ± 35 <sup>♣</sup>	6,9
II	15	62,1 ± 14	60,9 ± 13	-0,3	65,9 ± 28 <sup>♣</sup>	9,0
III	15	54,2 ± 11	54,9 ± 12	1,0	62,3 ± 13 <sup>♦</sup>	15,3
IV	18	69,2 ± 15	69,7 ± 19	0,4	70,8 ± 28	0,8
V	22	60,7 ± 11	59,9 ± 15	-0,5	56,1 ± 12 <sup>♣</sup>	-5,9

Els resultats s'expressen com mitges ± desviació estandard i percentatges de canvi (%). Els valors són mg/dL i %

La significació estadística és sempre respecte als valors basals (diferències intra-grup).

♣ p<0,05      ♦ p<0,001

6 mesos	Diferències inter-grup	12 mesos
	I - V	p<0,05
	II - V	p<0,025
	III - V	p<0,005

TAULA XXXV<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS DE LDL COLESTEROL

Grup	n	basals	6 mesos	%	anuals	%
I	15	163,4 ± 30	161,2 ± 30	-0,8	147,7 ± 30 <sup>♣</sup>	-9,1
II	15	148,0 ± 19	150,5 ± 33	3,8	145,0 ± 23	-2,7
III	15	140,0 ± 27	137,9 ± 28	-1,3	128,8 ± 32 <sup>♣</sup>	-7,7
IV	18	124,3 ± 34	115,2 ± 31 <sup>♣</sup>	-5,8	113,9 ± 37 <sup>♣</sup>	-6,8
V	22	149,9 ± 38	171,9 ± 42 <sup>♦</sup>	16,5	177,1 ± 48 <sup>♦</sup>	18,5

Els resultats s'expressen com mitges ± desviació estandard i percentatges de canvi (%). Els valors són mg/dL i %

La significació estadística és sempre respecte als valors basals (diferències intra-grup).

♣ p<0,05      ♠ p<0,025      ♦ p<0,001

6 mesos		Diferències inter-grup	12 mesos		
I	- V	p<0,01	I	- V	p<0,005
III	- V	p<0,01	II	- V	p<0,01
IV	- V	p<0,005	III	- V	p<0,005
			IV	- V	p<0,005

TAULA XXXVI<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS DE TRIGLICERIDS

Grup	n	basals	6 mesos	%	anuals	%
I	15	99,4 ± 28	94,0 ± 31	-3,8	92,1 ± 38	-6,5
II	15	97,1 ± 36	83,3 ± 34*	-11,7	81,4 ± 23*	-10,9
III	15	88,6 ± 44	83,7 ± 42	-3,8	84,5 ± 42	-2,3
IV	18	91,0 ± 52	84,1 ± 46	-4,8	89,1 ± 46	-3,8
V	22	97,9 ± 60	95,5 ± 50	-1,5	97,2 ± 48	-0,4

Els resultats s'expressen com mitges ± desviació estandard i percentatges de canvi (%). Els valors són mg/dL i %

La significació estadística és sempre respecte als valors basals (diferències intra-grup).

\* p<0,05

6 mesos

Diferències inter-grup

12 mesos

TAULA XXXVII<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS D'APOLIPOPROTEINA A - I

Grup	n	basals	6 mesos	%	anuals	%
I	15	166,5 ± 14	169,1 ± 19	1,8	174,9 ± 26 <sup>♣</sup>	5,0
II	15	147,9 ± 20	157,4 ± 22 <sup>♣</sup>	6,8	164,2 ± 22 <sup>♥</sup>	11,6
III	15	156,2 ± 11	160,4 ± 12	3,6	170,9 ± 11 <sup>♦</sup>	9,7
IV	18	161,8 ± 35	160,7 ± 40	-0,2	171,1 ± 45 <sup>♦</sup>	6,8
V	22	164,1 ± 22	161,8 ± 28	-1,5	166,9 ± 25	2,5

Els resultats s'expressen com mitges ± desviació estandard i percentatges de canvi (%). Els valors són mg/dL i %

La significació estadística és sempre respecte als valors basals (diferències intra-grup).

♥ p<0,01

♣ p<0,05

♦ p<0,005

6 mesos

Diferències inter-grup

12 mesos



TAULA XXXVIII<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS NIVELLS D'APOLIPOPROTEINA B

Grup	n	basals	6 mesos	%	anuals	%
I	15	121,9 ± 16	116,9 ± 19*	-4,0	115,0 ± 19*	-5,7
II	15	122,9 ± 24	121,6 ± 22	-0,4	120,5 ± 19	-1,0
III	15	117,3 ± 17	117,3 ± 12	-0,6	114,9 ± 9	-0,9
IV	18	115,7 ± 30	113,5 ± 40	-2,3	115,4 ± 31	-0,2
V	22	117,8 ± 32	118,5 ± 28	2,5	126,4 ± 30*	9,4

Els resultats s'expressen com mitges ± desviació estandard i percentatges de canvi (%). Els valors són mg/dL i %

La significació estadística és sempre respecte als valors basals (diferències intra-grup).

\* p<0,05

6 mesos . Diferències inter-grup 12 mesos

I - V p<0,005  
 II - V p<0,05  
 III - V p<0,05  
 IV - V p<0,05

TAULA XXIX<sup>R</sup>: CANVIS EN ELS VALORS DE L'INDEX ATEROGENIC

Grup	n	basals	6 mesos	%	anuals	%
I	15	3,87 ± 1,7	3,97 ± 1,8	2,7	3,51 ± 1,7 <sup>♣</sup>	-9,3
II	15	3,69 ± 1,9	3,76 ± 1,7	1,8	3,44 ± 1,5 <sup>♣</sup>	-6,7
III	15	3,97 ± 2,1	3,82 ± 1,9	-3,7	3,28 ± 1,4 <sup>♦</sup>	-17,4
IV	18	3,06 ± 1,8	2,89 ± 1,9 <sup>♣</sup>	-5,5	2,86 ± 1,7 <sup>♣</sup>	-6,5
V	22	3,79 ± 1,4	4,18 ± 1,8 <sup>♥</sup>	10,3	4,58 ± 2,0 <sup>♦</sup>	20,6

Els resultats s'expressen com mitges ± desviació estandard i percentatges de canvi (%). Els valors són fraccions [Colesterol (mg/dL) / HDL (mg/dL)] i %

La significació estadística és sempre respecte als valors basals (diferències intra-grup).

♣ p<0,05      ♥ p<0,01      ♦ p<0,005

6 mesos	Diferències inter-grup	12 mesos
IV - V	p<0,01	I - V p<0,005
		II - V p<0,005
		III - V p<0,001
		IV - V p<0,005

## CORRELACIONS ENTRE ELS PERFILS HORMONAL I LIPIDIC

Per a valorar la significació de les correlacions entre els diversos paràmetres s'ha utilitzat el percentatge de canvi d'aquests i no els valors absoluts de les determinacions als 6 i 12 mesos car que els primers afegeixen informació de la situació basal.

A les taules següents (XL<sup>R</sup> - XLVII<sup>R</sup>) es detallen els coeficients de correlació de Pearson (r), el valor de la pendent que dibuixa la correlació i l'equació de la mateixa. En els casos que la correlació no era significativa usant les proves paramètriques però si al utilitzar una prova no paramètrica (p de Spearman) també s'ha fet constar.

### PACIENTS ESPONTANIES

Les correlacions estudiades entre l'estradiol i diversos paràmetres del perfil hormonal que amb aquest últim tenen relació (FSH, LH, SHBG) i el perfil lipídic queden reflexades en les taules que es citen a continuació:

- Taula XL<sup>R</sup> : correlacions entre dFSH/dLípids
- Taula XLI<sup>R</sup> : correlacions entre dLH/dLípids
- Taula XLII<sup>R</sup> : correlacions entre dEstradiol/dLípids
- Taula XLIII<sup>R</sup> : correlacions entre dSBG/dLípids

En les pacients amb menopausa espontània no es detecten correlacions estadísticament significatives entre els canvis detectats en el colesterol i els detectats en la FSH, LH, i SHBG ni als 6 ni als 12 mesos. Emperò l'augment de la FSH als 12 mesos es relaciona amb augments del colesterol total usant proves no paramètriques ( $p = 0,223$ ,  $p < 0,05$ ). On si que es detecten correlacions significatives als 6 mesos ( $p < 0,01$ ) i més intenses encara a l'any ( $p < 0,001$ ) és al comparar els canvis en l'estradiol vers el colesterol, on a major augment del primer, major descens del segon.

Al valorar com els canvis en les gonadotrofines afecten la fracció HDL del colesterol, no es detecten correlacions significatives entre la FSH i l'HDL ni als 6 ni als 12 mesos, però si amb la LH, on augments d'aquesta última es correlacionen amb descensos de l'HDL ( $p < 0,025$  i  $p < 0,01$ ). L'efecte dels canvis de l'estradiol sobre l'HDL només assoleixen significació als 12 mesos (Spearman  $p = 0,225$   $p < 0,05$ ). Tanmateix la tendència tant als 6 com 12 mesos és de quant més gran es l'augment de l'estradiol també major ho és el de l'HDL. No s'ha detectat relació entre els canvis observats a la SHBG i a l'HDL.

A l'any augments en les gonadotropines es correlacionen amb augments en la fracció LDL del colesterol. En efecte, als 12 mesos s'observa que quan més gran increment en la FSH, més gran també és l'augment de la LDL ( $p = 0,253$   $p < 0,025$ ). El mateix succeïx amb la LH ( $p = 0,195$   $p < 0,025$ ). La relació amb el 17- $\beta$ -Estradiol te signe contrari, així

augment del primer es tradueixen en descens del segon. La relació entre els canvis de l'estradiol i el LDL que ja és significativa als sis mesos ( $r=-0,255$   $p<0,01$ ), ho és més encara quan es compleix el dotzè mes ( $r=-0,310$   $p<0,005$ ).

Els canvis en els triglicèrids només presenten correlacions amb la SHBG. Augments d'aquesta última es relacionen amb augment dels triglicèrids ( $p=0,366$   $p<0,001$  als 6 mesos i  $p=0,328$   $p<0,005$  a l'any).

No es detecten correlacions significatives entre cap dels paràmetres del perfil hormonal (FSH, LH, 17- $\beta$ -Estradiol i SHBG) i l'Apolipoproteïna A - I.

Mentre que els canvis observats en l'apo A - I no presenten relació amb les determinacions hormonals, l'apolipoproteïna B presenta canvis a l'any que es correlacionen significativament amb les modificacions de la FSH, a major augment de FSH, major augment d'apo B ( $r=0,280$   $p<0,01$ ) i amb les modificacions de l'estradiol, a major augment d'aquest, major descens de l'apo B ( $r=-0,220$   $p<0,05$ ).

TAULA XL R: CORRELACIONS dFSH/dLIPIDS

n = 82	6 mesos	12 mesos
dFSH/dCOL	r=0,020 pendent:0,006 y= 0,006X + 1,404 p=0,852	r=0,145 pendent:0,048 y= 0,048X + 0,368 p=0,190
		p=0,223 p<0,05
dFSH/dHDL	r=0,174 pendent:0,076 y= 0,076X + 0,097 p=0,114	r=-0,143 pendent:-0,07 y=-0,072X + 4,649 p=0,196
dFSH/dLDL	r=-0,047 pendent:-0,02 y=-0,023X - 0,374 p=0,680	r=0,158 pendent:0,095 y= 0,095X + 0,336 p=0,154
		p=0,253 p<0,025
dFSH/dTG	r=0,062 pendent:0,041 y= 0,041X + 0,903 p=0,586	r=-0,029 pendent:-0,02 y=-0,024X + 3,799 p=0,789
dFSH/ /APO A-I	r=0,079 pendent:0,024 y= 0,024X + 1,531 p=0,510	r=-0,064 pendent:-0,02 y=-0,023X + 6,538 p=0,575
dFSH/ /APO B	r=0,095 pendent:0,029 y= 0,029X + 0,461 p=0,598	r=0,280 pendent:0,097 y= 0,097X + 1,038 p<0,01

TAULA XLI R: CORRELACIONS dLH/dLIPIDS

n = 82	6 mesos	12 mesos
dLH/dCOL	r=-0,150 pendent:-0,06 y=-0,060X + 0,368 p=0,098	r=-0,064 pendent:-0,01 y=-0,017X + 0,323 p=0,512
dLH/dHDL	r=-0,189 pendent:-0,10 y=-0,104X - 0,364 p<0,025	r=-0,232 pendent:-0,10 y=-0,109X + 8,175 p<0,01
dLH/dLDL	r=-0,092 pendent:-0,07 y=-0,070X + 2,992 p=0,318	r=0,056 pendent:0,033 y= 0,033X + 2,284 p=0,561
		p=0,195 p<0,025
dLH/dTG	r=-0,015 pendent:-0,01 y=-0,015X + 2,763 p=0,865	r=-0,056 pendent:-0,03 y=-0,036X + 4,299 p=0,563
dLH/ /APO A-I	r=-0,026 pendent:-0,00 y=-0,006X + 0,775 p=0,739	r=-0,011 pendent:-0,00 y=-0,003X + 3,436 p=0,884
dLH/ /APO B	r=0,020 pendent:0,005 y= 0,005X + 0,240 p=0,794	r=0,077 pendent:0,016 y= 0,016X + 0,649 p=0,657

TAULA XLII R: CORRELACIONS dESTRADIOL/dLIPIDS

n = 82	6 mesos	12 mesos
dE <sub>2</sub> /dCOL	r=-0,256 pendent:-0,01 y=-0,011X + 4,167 p<0,01	r=-0,353 pendent:-0,01 y=-0,016X + 5,088 p<0,001
dE <sub>2</sub> /dHDL	r= 0,043 pendent:0,003 y= 0,003X - 0,438 p=0,703	r= 0,174 pendent:0,012 y= 0,012X + 0,991 p=0,114
		p=0,225 p<0,05
dE <sub>2</sub> /dLDL	r=-0,255 pendent:-0,01 y=-0,019X + 8,170 p<0,01	r=-0,310 pendent:-0,02 y=-0,025X + 8,020 p<0,005
dE <sub>2</sub> /dTG	r=-0,108 pendent:-0,01 y=-0,010X + 3,472 p=0,667	r=-0,083 pendent:-0,00 y=-0,009X + 6,514 p=0,537
dE <sub>2</sub> / /APO A-I	r= 0,170 pendent:0,007 y= 0,007X - 0,237 p=0,124	r= 0,167 pendent:0,008 y= 0,008X + 4,128 p=0,130
dE <sub>2</sub> / /APO B	r=0,001 pendent:0,000 y= 0,000X + 0,498 p=0,987	r=-0,220 pendent:-0,01 y=-0,010X + 4,310 p<0,05



TAULA XLIII R: CORRELACIONS dSHBG/dLIPIDS

n = 82	6 mesos	12 mesos
dSHBG/ /dCOL	r=-0,063 pendent:-0,02 y=-0,022X + 1,636 p=0,581	r=-0,165 pendent:-0,04 y=-0,040X + 1,086 p=0,134
dSHBG/ /dHDL	r=-0,152 pendent:-0,07 y=-0,075X + 1,016 p=0,170	r=-0,065 pendent:-0,02 y=-0,024X + 4,836 p=0,570
dSHBG/ /dLDL	r= 0,008 pendent:0,005 y= 0,005X + 3,425 p=0,941	r=-0,127 pendent:-0,05 y=-0,057X + 1,429 p=0,254
		p=0,191 p=0,08
dSHBH/ /dTG	r= 0,118 pendent:0,088 y= 0,088X + 0,040 p=0,290	r= 0,116 pendent:0,071 y= 0,071X + 2,635 p=0,300
	p=0,366 p<0,001	p=0,328 p<0,005
dSHBG/ /APO A-I	r=-0,129 pendent:-0,04 y=-0,044X + 2,044 p=0,248	r=-0,073 pendent:-0,01 y=-0,019X + 6,783 p=0,524
		p=0,188 p=0,08
dSHBG/ /APO B	r=0,009 pendent:0,003 y= 0,003X + 0,481 p=0,937	r=-0,077 pendent:-0,02 y=-0,020X + 1,563 p=0,500
	p=0,241 p<0,05	p=0,220 p<0,05

## PACIENTS QUIRURGÍQUES

Els resultats obtinguts al valorar les possibles correlacions entre l'hormona fol·licle estimulant, l'hormona luteïnitzant, el 17- $\beta$ -Estradiol i la SHBG amb els paràmetres lipídics estudiats (colesterol total, fracció HDL del colesterol, fracció LDL del colesterol, triglicèrids, apolipoproteïnes A-I i B) queden reflexades en les taules que es citen a peu de plana.

També aquest cop s'ha utilitzat els percentatges de canvi (%) en les dues abscises car així al valorar les correlacions considerem els resultats inicials i valorem de més a més l'influència que té el canvi d'un paràmetre del perfil hormonal sobre els canvis detectats en el perfil lipídic.

Els canvis detectats en el colesterol total de les pacients quirúrgiques només tenen correlacions estadísticament significatives amb els detectats en la LH. Així els augments d'aquesta hormona es reflexen en augments del colesterol ( $r=0,220$   $p<0,008$  als 6 i  $r=0,238$   $p<0,006$  als 12 mesos). També s'ha detectat una relació inversa amb la SHBG als 6 mesos ( $p=-0,205$   $p<0,05$ ) però que no té confirmació amb les proves paramètriques ( $r=-0,072$   $p=0,501$ ).

---

Taula XLIV<sup>R</sup> : correlacions entre dFSH/dLípids  
 Taula XLV<sup>R</sup> : correlacions entre dLH/dLípids  
 Taula XLVI<sup>R</sup> : correlacions entre dEstradiol/dLípids  
 Taula XLVII<sup>R</sup> : correlacions entre dSHBG/dLípids

S'han detectat relacions estadísticament significatives entre els canvis observats a la fracció HDL del colesterol i les modificacions al 17- $\beta$ -Estradiol i a la SHBG. Els augments de la SHBG es reflecteixen en descensos del colesterol HDL ( $r=-0,211$   $p<0,05$ ), per contra augments del estradiol es corresponen amb augments de l'HDL ( $p=0,218$   $p<0,05$  als 6 mesos i  $r=0,228$   $p<0,05$  als 12).

Les modificacions de la fracció LDL del colesterol es relacionen amb els canvis detectats als 6 mesos en la LH, on augments d'un es reflexen en augments de l'altre ( $r=0,172$   $p<0,05$ ). En la resta de determinacions hormonals al cercar les correlacions amb el LDL sols s'ha obtingut coeficients amb significació en les relacions amb la FSH i amb la SHBG al aplicar proves no paramètriques (Spearman), però tant l'una com l'altra fallaven al determinar els coeficients de Pearson.

No s'ha detectat cap  $r$  significatiu al valorar les relacions entre els canvis a les gonadotrofines o al 17- $\beta$ -Estradiol i les modificacions als triglicèrids. Els canvis a la SHBG es relacionen positivament amb els observats en els triglicèrids ( $p=0,326$   $p<0,005$  als 6 mesos i  $r=0,223$   $p<0,05$  a l'any).

Les modificacions de l'apolipoproteïna A - I no s'han relacionat amb significació estadística amb cap dels paràmetres hormonals determinats. L'apolipoproteïna B si bé no s'ha relacionat tampoc amb els canvis a les gonadotrofines,

si ho ha fet als sis mesos amb els observats en l'estradiol ( $r=-0,236$   $p<0,025$ ), on augments d'aquest es corresponien amb descensos de l'apo B. Aquesta tendència es manté a l'any però sense significació. Augments en la SHBG que es corresponen amb augments de l'apo B ( $p=0,200$   $p<0,05$ ) no acaben de confirmar-se estadísticament per proves paramètriques ( $r=0,173$   $p<0,09$ ).

TAULA XLIV<sup>R</sup>: CORRELACIONS dFSH/dLIPIDS

n = 93	6 mesos	12 mesos
dFSH/dCOL	r=-0,023 pendent:-0,01 y=-0,019X + 227,262 p=0,822	r=0,042 pendent:0,012 y= 0,012X - 3,131 p=0,974
dFSH/dHDL	r=0,190 pendent:0,086 y= 0,086X + 5,215 p=0,065	r= 0,082 pendent:0,038 y= 0,038X + 8,248 p=0,562
dFSH/dLDL	r= 0,050 pendent:0,023 y= 0,023X + 1,933 p=0,643	r=0,107 pendent:0,042 y= 0,042X + 2,518 p=0,307
		p=0,263 p<0,01
dFSH/dTG	r=-0,067 pendent:-0,05 y=-0,052X + 2,258 p=0,532	r=-0,088 pendent:-0,04 y=-0,044X - 0,146 p=0,591
dFSH/ /APO A-I	r=0,070 pendent:0,021 y= 0,021X + 4,914 p=0,511	r=-0,030 pendent:-0,00 y=-0,008X + 6,387 p=0,770
dFSH/ /APO B	r=0,035 pendent:0,011 y= 0,011X - 0,226 p=0,737	r=-0,037 pendent:-0,01 y=-0,015X + 0,805 p=0,723

TAULA XLV<sup>R</sup>: CORRELACIONS dLH/dLIPIDS

n = 93	6 mesos	12 mesos
dLH/dCOL	r=0,220 pendent:0,072 y= 0,072X + 1,072 p<0,008	r=0,238 pendent:0,069 y= 0,069X + 2,319 p<0,006
	p=0,288 p<0,001	p=0,282 p<0,001
dLH/dHDL	r=0,114 pendent:0,060 y= 0,060X + 6,792 p=0,166	r=0,134 pendent:0,078 y= 0,078X + 11,702 p=0,107
dLH/dLDL	r=0,172 pendent:0,331 y= 0,331X + 13,492 p<0,05	r=0,141 pendent:0,084 y= 0,084X + 4,138 p=0,098
		p=0,199 p<0,025
dLH/dTG	r=-0,035 pendent:-0,03 y=-0,031X + 0,152 p=0,675	r=-0,133 pendent:-0,08 y=-0,082X - 2,164 p=0,116
		p=-0,186 p<0,025
dLH/ /APO A-I	r=0,014 pendent:0,004 y= 0,004X + 2,618 p=0,852	r=-0,053 pendent:-0,01 y=-0,014X + 3,569 p=0,508
dLH/ /APO B	r=0,059 pendent:0,017 y= 0,017X - 0,147 p=0,549	r=0,061 pendent:0,023 y= 0,023X + 0,897 p=0,570

TAULA XLVI<sup>R</sup>: CORRELACIONS dESTRADIOL/dLIPIDS

n = 93	6 mesos	12 mesos
dE <sub>2</sub> /dCOL	r= 0,006 pendent:0,000 y= 0,000X + 1,671 p=0,956	r= 0,118 pendent:0,006 y= 0,006X + 0,247 p=0,261
dE <sub>2</sub> /dHDL	r= 0,185 pendent:0,017 y= 0,017X + 1,024 p=0,072	r= 0,228 pendent:0,026 y= 0,026X - 0,038 p<0,05
	p=0,218      p<0,05	p=0,338      p<0,001
dE <sub>2</sub> /dLDL	r=-0,066 pendent:-0,00 y=-0,006X + 3,755 p=0,539	r=-0,009 pendent:-0,00 y=-0,001X + 2,901 p=0,932
dE <sub>2</sub> /dTG	r=-0,006 pendent:-0,00 y=-0,001X + 2,235 p=0,950	r= 0,023 pendent:0,003 y= 0,003X - 1,168 p=0,825
dE <sub>2</sub> / /APO A-I	r= 0,041 pendent:0,002 y= 0,002X + 4,353 p=0,696	r= 0,007 pendent:0,000 y= 0,000X + 6,223 p=0,946
dE <sub>2</sub> / /APO B	r=-0,236 pendent:-0,01 y=-0,015X + 4,023 p<0,025	r=-0,167 pendent:-0,01 y=-0,017X + 6,088 p=0,105
	p=-0,296      p<0,005	

TAULA XLVII R: CORRELACIONS dSHBG/dLIPIDS

n = 93	6 mesos	12 mesos
dSHBG/ /dCOL	r=-0,072 pendent:-0,02 y=-0,023X + 2,025 p=0,501	r=-0,068 pendent:-0,01 y=-0,016X + 2,520 p=0,527
	p=-0,205 p<0,05	p=-0,175 p=0,08
dSHBG/ /dHDL	r=-0,064 pendent:-0,03 y=-0,035X + 6,118 p=0,547	r=-0,211 pendent:-0,11 y=-0,112X + 10,275 p<0,05
	p=0,180 p=0,08	
dSHBG/ /dLDL	r=-0,111 pendent:-0,06 y=-0,061X + 2,799 p=0,291	r=-0,008 pendent:-0,00 y=-0,003X + 2,692 p=0,941
	p=0,228 p<0,025	p=0,256 p<0,01
dSHBG/ /dTG	r= 0,045 pendent:0,042 y= 0,042X + 1,452 p=0,674	r= 0,223 pendent:0,128 y= 0,128X - 2,480 p<0,05
	p=0,326 p<0,005	p=0,340 p<0,001
dSHBG/ /APO A-I	r=-0,119 pendent:-0,04 y=-0,042X + 5,537 p=0,253	r=-0,107 pendent:-0,03 y=-0,032X + 6,909 p=0,309
dSHBG/ /APO B	r=-0,092 pendent:-0,03 y=-0,035X + 0,261 p=0,618	r= 0,173 pendent:0,079 y= 0,079X - 0,602 p=0,094
		p=0,220 p<0,05



**CAPITOL 5**

**DISCUSSIO**



## PARAMETRES CLINICS

Per a obtenir un tractament òptim amb conseqüent fàrmac, es imprescindible que ambdós, metge i pacient, acceptin el tractament. Amb el tractament hormonal substitutiu a la menopausa, la qüestió transcendeix dels implicats car hi ha per banda els medis de comunicació cada cop més interessats en la menopausa, la pressió social, i els familiars i amics que imposen llur opinió al respecte.

Amb la manca de formació estrogènica a la menopausa apareixen una sèrie de símptomes indesitjables (veure clínica de la menopausa) que es resolten amb el tractament hormonal substitutiu. De més a més són coneguts els efectes protectors dels estrògens sobre la massa òssia (22,32-37,221, 229-238), els lípids i la patologia coronària (23,24, 39-44,239-241,451-478). Emperò tot i el balanç positiu entre riscos i beneficis, el compliment del tractament sovint és un problema. L'aparició d'efectes secundaris molestos (tensió mamària, migranyes,..) i principalment les hemorràgies per deprivació o disrupció junt amb la por al càncer fan que un percentatge de pacients abandonin aquests tractaments.

Molts treballs publicats senyalen a les hemorràgies com la principal causa d'abandonament del tractament (310,510-513). Així en el treball de Hammond i cols. (310) un 70% de les pacients no van acabar l'estudi i Nachtigall (513) cita un estudi de McKinlay sobre 2.500 dones en el que a un 70% s'els havia rebutjat estrogens però d'elles un 30% no els va

arribar a pendre i un 10% ho va fer esporàdicament. Aquests resultats són semblants a un altre estudi de Ravnikar (514) sobre el mateix nombre de pacients. En aquest cas el 20% de les dones van deixar el tractament abans dels 9 mesos, el 10% va pendre la medicació de mode esporàdic i entre un 20 i un 30% no van arribar a iniciar el tractament. La principal causa fou en la sèrie de Ravnikar la por al càncer. Però no tots els autors detecten cotes tan baixes de compliment, la mateixa Nachtigall (513) en una sèrie de 220 pacients de classe mitja-alta procedents de clíniques privades a qui s'els va explicar detingudament els avantatges del tractament i els riscos del mateix, va observar que només un 7% abandonava el tractament.

Això fa pensar que el paper del metge en el compliment del tractament és en gran mesura clau. Les dones que entenen per què s'administra el tractament substitutiu són les que més el segueixen. Això implica que la relació risc/benefici del tractament hormonal cal que sigui acuradament i detinguda explicada abans d'iniciar cap tractament. Un altre aspecte que cal considerar es el treure a la pacient dels seus errors sobre la terapia amb estrògens i gestàgens. Són freqüents entre les dones poc informades les dubtes sobre si aquestes medicacions indueixen càncer, regles abundants, augment de pes, sobre si es tracta de tractaments " no naturals ", o sobre si restauren la fertilitat. En l'estudi de Ferguson (510) el factor que més influïa en el correcte compliment eren les explicacions del metge. En aquest mateix treball es reconeix que entre la població que no havia fet

mai tractament hormonal un 64% tampoc ho havia comentat mai amb el metge. Un 75% de les dones d'aquest estudi afirmava que si el metge els hi hagués comentat la possibilitat de tractar-se ho haurien considerat positivament. Holzman (515) va cridar l'atenció sobre el fet que la majoria dels clínics estaven més concienciats sobre els riscos del càncer d'endometri que no sobre els beneficis vers l'osteoporosi. Un aspecte paral·lel és el conservar els ovaris o no en les histerectomies a dones perimenopàusiques. Així hi ha autors que arriben inclús a defensar la idea de que les dones castrades sota tractament substitutiu amb compliment correcte tenen un promig de vida superior a les que conserven els ovaris i no reben hormones, emperò es conegut que si el compliment no és correcte les dones amb ovaris tenen una major supervivència (Speroff T, 516).

Es evident doncs, que si desitgem que el correcte compliment del tractament hormonal substitutiu vagi en augment caldrà incrementar l'esforç informatiu tant sobre el metge com sobre el pacient. El fet de que en el nostre estudi el númer d'abandonaments hagi estat tan baix (10 casos sobre 185 pacients) cal atribuir-lo per una banda a l'intensa tasca informativa desenvolupada en la primera visita on es feia una revisió extensa dels risc, efectes secundaris més freqüents i beneficis de la substitució hormonal i per un altra a la motivació personal de moltes malaltes que informades per diverses fonts sol·licitaven elles el tractament i la seva continuació. Amb un percentatge de compliment del 94,6% el nostre estudi supera tots els revisats i com hem comentat

en el capítol de resultats aquesta xifre d'abandonaments inferior al calculat es tradueix en una disminució del risc  $\beta$  i per tant en un error tipus II més baix.

Es important establir la dosi mínima eficaç de gestàgens car l'administració dels mateixos no és lliure d'efectes secundaris tals com l'afectació dels lípids plasmàtics en oposició a l'efecte protector dels estrògens sobre els mateixos, així com l'aparició de símptomes tals com nàusees, tensió mamària, irritabilitat, retenció hídrica,... Aquests efectes són dependents de les dosis de gestàgen administrades i poden induir a la pacient a abandonar el tractament o a pendre'l anàrquicament.

Lane i cols (517) han proposat l'acetat de medroxiprogesterona com el gestàgen ideal per a complementar a l'estrògen en el tractament hormonal substitutiu. Les dosis habituals oscil·len entre els 5 i els 10 mg/dia durant 10 - 12 dies del cicle d'estrògens. Emperò autors com Cutler i Garcia (242) suggerien que aquestes dosis eren massa altes i proposaven dosis de 2,5 mg/dia durant un període mínim de 9 dies. Aquestes dosis seran les que avaluarem en aquest treball.

Tot i que no és entre els objectius d'aquest treball concret valorar l'efecte de dosis mínimes de gestàgen (2,5 mg/dia d'acetat de medroxiprogesterona) sobre l'endometri, destaca l'aparició d'hiperplasies endometrials en les pacients tractades. Aquesta dada suggereix que les dosis

utilitzades són insuficients per a una correcta protecció endometrial.

L'efecte de dosis tan baixes de gestàgen ha estat estudiat també per l'equip de Malcom Whitehead (517-520) i ells arriben a la conclusió de que la dosi de 2,5 mg/dia d'acetat de medroxiprogesterona es inadiant car es detectava una incidència d'endometri proliferatiu molt alta al sisé dia d'administració, així com escasos canvis secretors. Els nostres resultats corroboren aquests estudis degut a l'aparició de focus d'hiperplasia en les biòpsies.

Sturdee i cols (296) i Whitehead i cols (519) suggereixen en sengles treballs que l'administració de 17- $\beta$ -estra-diòl per via transdèrmica és la que posseïx un major efecte proliferatiu sobre l'endometri. En la nostra sèrie 2 dels tres casos corresponien a aquest grup de tractament, i en un altre estudi realitzat en l'Unitat de Menopausa de l'Hospital Clínic amb els mateixos grups de tractament sobre 68 pacients als 6 mesos es detecten de 5 casos d'hiperplasia 4 en les pacients amb tractament transdèrmic (295).

Tanmateix, els estrògens conjugats equins tampoc estan lliures d'acció estimulants sobre l'endometri. González-Merlo i cols en el mateix estudi (295) troben als 12 mesos sobre 16 biòpsies, 4 hiperplàsies de les que tres són en pacients que rebien tractament amb conjugats equins.

Es important senyalar que tant en la present sèrie com en l'estudi de González-Merlo (295) tots els casos d'hiperplàsia tornaven a la normalitat al augmentar les dosis a 5 mg/dia d'acetat de medroxiprogesterona.

Autors com Magos (521), Mattson (522) i Staland (523) proposen que probablement la dosi de 2,5 mg/dia sigui correcte per a tractaments hormonals combinats amb els estrògens i els gestàgens administrats continuadament. Tot i que la nostra experiència es limitada en aquest tipus de règim, els nostres resultats concorden amb aquesta idea. Dels 85 pacients amb menopausa natural que varen acabar l'estudi, 18 ho eren amb aquest esquema terapèutic i d'ells cap va presentar endometri hiperplàsic.

En aquest aspecte podem concloure que la dosi de 2,5 mg al dia d'acetat de medroxiprogesterona durant 12 dies es insuficient en els tractaments amb gestàgen cíclic per a estalviar a l'endometri de creixements proliferatius i d'hiperplàsies.

De les 10 pacients que varen abandonar l'estudi tres ho van fer per intolerància cutània al pegat de 17- $\beta$ -Estradiol. Aquest fet es troba amplament descrit a la literatura (28,62,524-527). Aquests estudis indiquen que en els països occidentals (Estats Units i Europa) l'incidència d'irritació cutània en forma de discret eritema que no fa desistir del tractament oscil·la entre el 14% descrit per Nachtigall (525) i el 35% de Ribot (526) i Utian (62). La presència de

lesions inacceptables que són causa d'abandonament del tractament és màxima en la sèrie de Ribot amb un 15%, mentre que per altres autors com Nachtigall (62,525) i Utian (28) és entre un 1 i un 3 per cent. Els nostres resultats amb un 7,8% d'abandonament dins del grup transdèrmic (3 de 38) estan entremig d'ambdós extrems.

Entre la resta de motius d'abandonament destaca la reaparició d'una síndrome menstrual en una pacient histerectomitzada amb doble annexectomia per úter miomatos a qui se li va indicar inicialment una pauta cíclica. Aquesta pacient, exclosa de l'estudi, actualment amb una pauta combinada continua d'estrògens i gestàgens roman asimptomàtica. Labrum (528) refereix cinc casos de persistència d'aquesta síndrome en pacients amb ooforectomia bilateral més histerectomia i sense tractament substitutiu i Dalton (529) en un estudi sobre 34 pacients amb cefalees menstruals troba en el 50% dels casos persistència de la simptomatologia després de l'ovariectomia.

Una dada que crida l'atenció dins dels paràmetres clínics inicials és l'edat promig de les pacients menopàusiques d'aquest assaig. En tots els grups és inferior als 50 anys, i al separar les pacients quirúrgiques de les espontànies l'edat promig continua éssent inferior a 50 en ambdues subpoblacions. Això si bé no sorpren en les dones amb menopausa quirúrgica si que és inesperat en les espontànies. L'edat on clàssicament es situa l'aparició de la menopausa espontània és al voltant dels 50 anys, i aquesta xifra s'ha mantingut



constant en el decurs de l'història (Utian 65, Treolar 94, Cutler i Garcia 242, Kopera 247, Studd 259). Emperò estudis recents elaborats a Espanya (Caballero 530, Comino 531) la situen en els 48,6 anys, valor molt proper al detectat per nosaltres.

Les Unitats de Menopausa a Espanya són un fenomen recent. El punt de sortida per a la majoria d'elles va ser el XIX Congrés Nacional de Ginecologia que tingué lloc a Oviedo a 1987. Exceptuant les dones amb patologia (principalment osteoporosi), es la dona jove amb menopausa inicial la principal "client" d'aquestes clíniques. Això pot produir un biaix en els resultats, car la població estudiada es procedent en la majoria dels casos de les consultes externes dels hospitals universitaris on són situades les Unitats de Menopausa i poden no reflexar la població general on la motivació per a acudir a una consulta d'aquest tipus pot ser menor.

La primera evidència de relació entre l'ús d'estrògens i hipertensió va ésser publicada a 1967 (366,368). D'entrada la majoria dels investigadors varen assumir que l'utilització d'estrògens a la menopausa podria agreujar o induir una hipertensió; emperò, gairebé totes les publicacions dels anys 70 i 80 no varen arribar a trobar relacions significatives (Kaplan 24, Mashchak 366, Wren 365 i 368, Ross 495, Henderson 499 i 500, Bush 532). Treballs anteriors de Davis a 1961 (533) tampoc van demostrar cap relació entre el tractament substitutiu i l'hipertensió. Stern i cols. (534) i

Pallas i cols. (535) en sengles estudis de cas-control ajustats per edat i pes tampoc varen demostrar relació entre el tractament substitutiu i augments de la tensió arterial. Wren i Routledge (365) en un estudi prospectiu i randomitzat varen demostrar un petit però significatiu descens en els valors de tensió arterial al administrar sulfat de piperazina estrona i Lindsay i Herrington (536) en un seguiment de tres anys sobre dones postmenopàusiques amb tractament substitutiu van relacionar l'hipertensió més amb el pes que no amb el tractament hormonal. Més recentment Nachtigall i Utian (62) varen comparar l'estradiol transdèrmic amb els conjugats equins i tampoc varen detectar canvis significatius en la tensió arterial de les 238 dones amb simptomatologia climatèrica que formaven el seu estudi. Tal com es fa esment en el capítol de resultats, en la nostra sèrie no es varen detectar modificacions significatives de la tensió arterial en cap dels grups de tractament ni als 6 ni als 12 mesos. Aquestes dades són coincidents amb les comentades anteriorment i presentades per la majoria d'autors.

L'augment de pes a la menopausa ha estat referit en diversos treballs (Mishell 329, Lauritzen 537, Sharma 538). Aproximadament el 60 % de les dones guanyen entre 4 i 8 kilos durant els cinc primers anys de la menopausa (Botella Llusíá 256). En les pacients del grup control del nostre estudi s'observa també aquesta tendència a l'augment de pes, al detectar-se ja al primer any després de la castració un augment de 2.100 grams. També a les pacients amb menopausa

natural del grup testimoni (amb una mitja de temps de menopausa de 23,5 mesos) es detecta un augment de 2.700 grams a l'any. Front aquests resultats les pacients tractades presenten augments de pes inferiors, pel que no poden atribuir-se en un principi a l'efecte del tractament hormonal substitutiu.

A l'inici de l'estudi no es varen detectar diferències estadísticament significatives inter-grup en cap dels paràmetres clínics estudiats, tampoc als sis mesos o a la fi del mateix. Quan es van valorar les modificacions dins d'un mateix grup no es varen detectar tampoc canvis significatius ni del pes (tot i que els augments varen ser més grans en el grup testimoni) ni de la tensió arterial. Aquesta falta de canvis estadísticament significatius es certa tant per a les pacients amb menopausa espontània com quirúrgica i ens permet suggerir que aquestes variables (edat, temps de menopausa, pes i tensió arterial) no tenen influència sobre els resultats del perfil lipídic i hormonal valorats en aquest treball.

## PERFIL HORMONAL

### EFFECTE DE LA CASTRACIO SOBRE EL PERFIL HORMONAL

L'evolució dels paràmetres hormonals amb la castració (resultats prequirúrgics vers resultats basals) es troba dins de l'esperat. Els resultats prequirúrgics de les gonadotrofines i dels estrògens es caracteritzen, en el nostre estudi, per tenir unes desviacions de la mitja molt importants. Com es vulgui que les pacients quirúrgiques varen ser intervingudes sense considerar la fase del cicle, aquests resultats són reflexe dels canvis que tenen aquests paràmetres hormonals al llarg del cicle menstrual normal. A la figura 5.1 s'observa com paral·lelament al descens de l'estradiol augmenten intensament les gonadotrofines (FSH i LH). Aquest creuament entre estrògens i gonadotrofines és més sobtat quan la menopausa té origen quirúrgic, però també té lloc en les menopauses naturals (Botella Llusia 100).

Amb la castració el feix hipotàlem-hipofisari es troba d'una manera repentina lliure del control realitzat per la producció ovàrica d'estradiol i inhibina i així les gonadotrofines pugen llurs nivells d'una manera més aguda que no en la menopausa natural, on aquest fenomen és més seqüencial. En el nostre material les xifres de FSH són superiors a les de LH i els augments d'ambdues gonadotrofines són similars però discretament més alts per a la LH. Autors com Ostergaard (539) i Batrinos (540) també detecten els nivells d'hormona fol·licle estimulant més elevats que els de LH

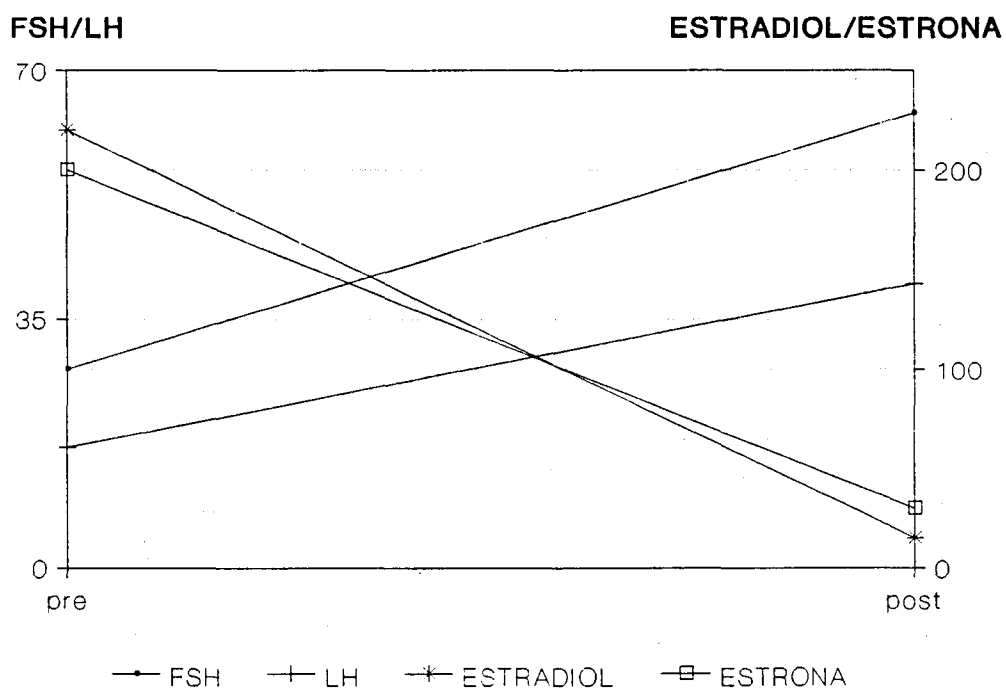


Figura 5.1.- Creuament dels nivells de gonadotrofines i estrògens després de la menopausa quirúrgica.

però amb majors augments porcentuals de la segona. Botella Llusia (100) no detecta diferències importants entre els valors de la hormona luteinizant i la fol.licle estimulant a la menopausa, però la LH sempre la troba més elevada que la FSH i els augments de la primera també són porcentualment superiors als de la segona. Una explicació a aquest ascens tan ràpid de les gonadotrofines i sobretot de la FSH en part pot donar-la el fet de que amb la castració desapareixen en molt poc temps els nivells d'inhibina, glicoproteïna secretada per les cèl.lules de la granulosa (Franchimont 541) que regula la secreció de FSH, i en part la caiguda dels nivells d'estradiol.

En els cicles menstruals la inhibina roman en uns nivells més o menys constants al llarg de la fase fol.licular, per a pujar en els últims quatre dies coincidint amb el pic de LH i a continuació baixar. Hi ha un segon ascens durant la fase luteal i a continuació els nivells baixen abans de la menstruació en paral.lel a l'estradiol i progesterona. Hi ha una correlació inversa entre FSH i inhibina en la transició de la fase fol.licular a la luteal. En les dones perimenopàusiques es detecta freqüentment ascensos de la FSH acompanyats de descensos de l'estradiol, en aquests casos la inhibina també s'observa disminuïda (MacNaughton 82).

Durant la transició a la menopausa hi ha fluctuacions en els nivells d'inhibina, estradiol, FSH i LH que suggereixen fases d'inactivitat ovàrica, seguides d'augment a les gonadotrofines i posterior estimulació de la producció d'inhibina i d'estradiol. Per tot l'anterior autors com Burger (82) afirmen que l'augment de les gonadotrofines a la menopausa es degut tant al descens de l'estradiol com al de l'inhibina.

L'estradiol i l'estrona es troben de 10 a 15 cops més baixos després de la castració, però encara es detecten, suggerint fonts extra-ovàriques de formació (vid. Fisiologia 1.2). Aquests estrògens procedeixen en la seva millor part de l'aromatització perifèrica de l'androstendiona a estrona. Aquest fenomen de conversió té lloc principalment en el greix perifèric (Schindler 114, Longcope 542). Igual que al plasma, també es detecten en l'orina de les dones ooforectomitzades els metabolits estrogènics. Aquests nivells d'estrogens a plasma i orina a les dones castrades poden modificar-se a la baixa mitjançant supressió adrenocortical mèdica o adrenalectomia i a l'alça administrant ACTH (Bulbrook 543, Bayer 544, Procopé 545, Breuer 546). La principal hormona esteroidea involucrada en aquesta producció d'estrògens a la postmenopausa és l'estrona.

Procopé (545) en un estudi sobre 34 pacients a qui s'els va practicar ooforectomies bilaterals va determinar l'excreció urinària d'estrona previament a l'intervenció, després de la mateixa, després d'administrar dexametasona, i

després d'administrar ACTH. L'autor va detectar descensos significatius de l'estrone urinaria ( $\mu\text{g}/24 \text{ h}$ ) després de l'administració de dexometasona ( $p < 0,01$ ) i ascensos intensament significants amb l'ACTH ( $p < 0,001$ ). Altres autors com Bayer (544) i Breuer (546) van trobar resultats semblants després de tractaments amb cortisona i Bulbrook (543) amb la adrenalectomia va observar que l'eliminació d'estrogens gairebé quedava abolida. Bayer (547) en un altre estudi va demostrar que l'excreció urinaria d'estrone augmentava considerablement després d'administrar ACTH però no després d'administrar HCG. Per tots aquests estudis, sembla doncs raonable concloure que a la postmenopausa quirúrgica la síntesi d'estrògens és fonamentalment adrenal.

Aquests canvis són molt ràpids, i amb la castració l'estradiol baixa per sota dels 15 - 20  $\text{pg}/\text{mL}$  en menys de cinc dies (Hunter 548). Per autors com Yen (85) i Botella Llusia (549) les menopauses naturals no tenen xifres d'estradiol tan baixes, sinó que encara als 2 ó 3 anys de menopausa l'estradiol es manté al voltant del 50  $\text{pg}/\text{mL}$ . Aquesta situació no té lloc a les nostres pacients amb menopausa natural, que amb un promig aproximat de dos anys de menopausa (entre 23 i 25 mesos) en tots els grups es detecten nivells d'estradiol per sota dels 20  $\text{pg}/\text{mL}$ .

L'evolució de la prolactina en la nostra sèrie de pacients castrades és del tot lògica amb una tendència al descens en totes les pacients. Es conegut el paper dels estrògens a la síntesi d'aquesta hormona i ha estat



demostrat que els estrògens estimulen la producció de prolactina en cultius de cèl.lules de l'hipòfisi (Frantz 550, Yen 551). Per això no sorpren que la manca d'estrògens es tradueixi en un descens de la prolactina. Aquest descens en el grup sense tractament és del 5,7% respecte als valors previs a la cirurgia als tres mesos, En un estudi fet per Notelovitz (552), les dones que havien arribat a la menopausa quirúrgicament presentaven nivells de prolactina més alts que les dones amb menopausa espontània. Nosaltres en el nostre treball no observem aquestes diferències.

Els canvis observats en els nivells d'andrògens després de la ablació quirúrgica d'ambdós ovaris corroboren els coneixements previs sobre l'origen dels mateixos. Així les pacients del nostre estudi, amb la castració presenten nivells significativament més baixos d'androstenediona i de testosterona suggerint doncs un paper important de l'ovari en la síntesi d'aquests esteroïds. Per altre banda, les modificacions observades a la dehidroepiandrosterona sulfat en les pacients després de la castració no són significatives, tenint doncs els ovaris un paper poc rellevant a la síntesi de la mateixa. Aquests resultats són coincidents amb els obtinguts per Judd i cols. (4,6,553) i per Vermeulen (554).

Tal com suggereix Nocke (555) per a una més acurada comprensió de la biogènesi d'hormones esteroidals calen determinacions de les mateixes tant a venes ovàriques com perifèriques en diverses condicions, tals com abans i després d'una exceresi quirúrgica o supressió mèdica d'una

determinada glàndula. Judd, Lucas i Yen (553) van descriure, com nosaltres en aquest estudi, descensos de la testosterona i androstenediona després de la castració. Els mateixos autors en un altre estudi (4) varen comparar les concentracions de testosterona, androstenediona, estradiol i estrona en vena perifèrica vers vena ovàrica i varen detectar a la vena ovàrica nivells 15 vegades més alts per a la testosterona ( $p < 0,01$ ), així com 4 cops més alts per a l'androstenediona i 2 per a l'estradiol i estrona. En un extens treball portat a terme per Vermeulen a 1976 (554) es varen estudiar les diferències en vuit esteroïds (estrona, estradiol, testosterona, dehidrotestosterona, androstenediona, dehidroepiandrosterona, progesterona i 17- $\alpha$ -hidroxiprogestero-  
na) en diverses situacions: basal, després d'estimulació de l'adrenal amb ACTH, després de supressió de la mateixa amb dexometasona i després d'estimulació de l'ovari amb dexometasona més HCG. Els resultats varen comparar amb els obtinguts en pacients menopàusiques. Les nostres dades són coincidents amb les del treball de Vermeulen i les conclusions per ell presentades són aplicables al nostre estudi.

Així la dehidroepiandrosterona sulfat que té una síntesi predominantment adrenal es modifica molt poc amb la castració i la tendència al descens, sense ser mai significativa, observada en totes les nostres pacients s'explicaria perfectament per l'ooforectomia, ja que la participació de l'ovari en la biogènesi d'aquesta hormona és molt poc important.

Diferent és la situació en el que refereix a la testosterona i androstenediona. L'ovari és el responsable de la síntesi de la testosterona en un 50 % i de l'androstenediona en més del 30% (Vermeulen 554) . Per això no sorprén en els nostres resultats trobar descensos tant importants i significatius amb la castració.

Les modificacions al descens observades per nosaltres en els valors de la globulina transportadora d'hormones sexuals (SHBG) per bé que esperades; al faltar l'estímul estrogènic en aquestes pacients, no són coincidents amb treballs previs realitzats per altres autors (Maruyama 556, Odland 557 i Mathur 558) que no observen diferències entre poblacions pre i postmenopàusiques. Aquesta falta de concordança pot ésser deguda a que en els estudis anteriors els controls no eren les mateixes pacients com passa en el nostre, sinó que eren grups diferents i les dades per tant no eren parellades a diferència del que succeïx en el present treball. També en els dos primers estudis ( Maruyama 556, i Odland 557 ) no diferencien el tipus de menopausa, sinó que només fan referència a l'edat, i en el tercer ( Mathur 558 ) totes les pacients tenien úter i ovaris íntegres. Aquest últim aspecte és especialment important car la concentració de SHBG reflecteix l'equilibri entre els andrògens i els estrògens (Anderson 559). Es conegut des dels estudis del mateix Anderson a 1974 que els andrògens fan disminuir les concentracions de SHBG, mentre que els estrògens la fan augmentar. Amb la castració els nivells d'andrògens baixen en el percentatge que són sintetitzats

per els ovaris, però encara hi ha altres fonts de síntesi importants, mentre que la caiguda dels estrògens és molt més dramàtica. En aquesta situació la relació entre els andrògens i els estrògens és favorable als primers, predominant la tendència a la disminució marcada per els andrògens.

#### **EFFECTES DEL TRACTAMENT SOBRE EL PERFIL HORMONAL**

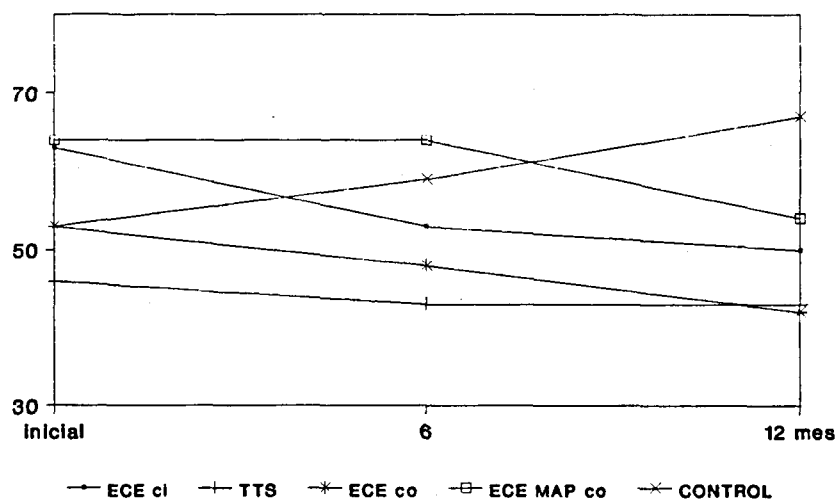
Exceptuant el grup de dones amb menopausa espontània i tractament amb estrògens i gestàgens continuat (grup IV), en totes les pacients tractades ja es detecta als sis mesos descensos en els valors de FSH. Això és cert tant per a les dones amb menopausa natural com per a les quirúrgiques. Aquests descensos als 12 mesos són significatius en la majoria de les pacients sota tractament hormonal substitutiu, inclús en el grup IV abans referit ( $p < 0,05$ ). La majoria dels autors troben resultats concordants amb els nostres al valorar l'efecte de diversos règims de substitució hormonal a la menopausa (Mathur 558, Moguilevsky 560, Fahraeus L i Larsson-Cohn U 561); emperò per a autors com Cooke (562) un lapse de 2 a 3 setmanes després d'una ooforectomia bilateral pot ser prou per a que l'ascens de les gonadotrofines sigui molt difícil de contrarrestar amb el tractament substitutiu i en un estudi previ portat a terme en l'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona no es varen observar a les 12 setmanes de tractament descensos en cap de les gonadotrofines (246). El fet de no detectar descensos als tres mesos i si

als 6 i als 12 recolza els treballs de McPherson (563), qui suggerí que l'efectivitat del tractament per a disminuir els valors de les gonadotrofines depén tant de les dosis d'estrògens administrades com del temps i del moment d'inici del tractament.

Tot i que els valors de FSH als 6 mesos i sobretot als 12 són significativament inferiors als basals (en alguns casos amb  $p < 0,01$ ), no arriben mai a assolir valors dins del rang pre-menopàusic (Figura 5.2.-). Aquesta observació és especialment clara en les pacients quirúrgiques on els valors anuals arriben a ser en alguns grups de l'ordre d'el 20% inferiors als basals, però tot i així són molt superiors als valors previs a la cirurgia. Resultats semblants han estat referits també per Mathur (558), Fahraeus (561), Bolton (564), Larsson-Cohn (565) i Utian (566).

Les xifres d'hormona luteinizant (LH) presenten globalment les mateixes tendències que les observades per a la FSH en els diversos grups; per bé que els descensos observats en els grups tractats i els augments en els controls són inferiors als detectats en aquesta última. Això és cert tant per a les menopauses d'origen quirúrgic com per a les espontànies. Aquesta evolució paral·lela de la FSH i la LH amb el tractament hormonal substitutiu a la menopausa és contrària a l'hipòtesi suggerida recentment per De Leo (567), qui postulà un diferent control dopaminèrgic d'ambdues gonadotrofines tant a les dones amb cicles ovulatoris com a la postmenopausa. De Leo (567) sustenta la

## FSH (ESPONTANIA) mIU/mL



## FSH (QUIRURGICA) mIU/mL

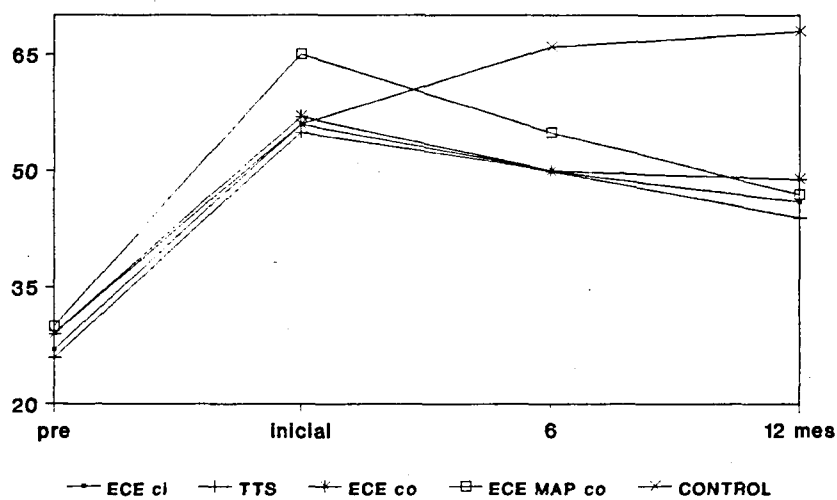


Figura 5.2.- Modificacions de la FSH. Els valors amb desviació estàndard i la significació estadística (quan s'ha detectat) es troben en les taules VIII<sup>R</sup> i XVII<sup>R</sup> (planes 226 i 239).

seva afirmació en el fet de que la GnRH sintetitzada a l'hipotàlem regula els nivells plasmàtics de la LH i de la FSH, emperò les concentracions d'hormona fol·licle estimulant també estan regulats per l'inhibina (568) i per el pèptid alliberador de FSH, FSH-releasing peptide, (569). Tant l'inhibina com el pèptid alliberador de FSH són d'origen ovàric. En els nostres resultats no s'observen diferències entre les pacients ovariectomitzades i les que arribaren a la menopausa d'una manera natural. Aquesta absència de diferències significatives entre pacients quirúrgiques i espontànies pot suggerir que a partir de la menopausa provablement no hi ha d'altres factors endògens que regulin la secreció de gonadotrofines per l'hipòfisi.

En el nostre estudi no s'observem diferències estadísticament significatives entre els quatre grups de tractament ni als sis ni als dotze mesos en quant a l'efecte dels mateixos sobre els valors de les gonadotrofines. Tanmateix al comparar els canvis observats en el grup control front els dels grups tractats si que és detecten, sent significatives a la FSH per a tots ells als 12 mesos. Això succeïx tant en les pacients ooforectomitzades com a les que conserven els ovaris. Totes les pacients sota tractament hormonal substitutiu amb menopausa espontània varen presentar a l'any descensos de la LH significativament diferents dels canvis observats en els controls, mentre que a les pacients quirúrgiques les diferències inter-grup només varen ser significatives entre el grup de tractament transdèrmic i el control ( $p < 0,005$ ) i el grup d'administració continuada

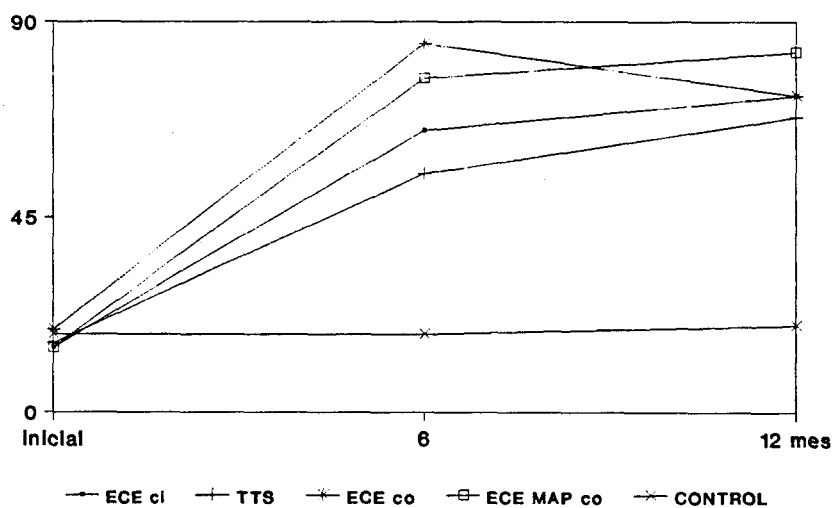
d'estrògens més gestàgens i el control ( $p < 0,001$ ). La manca de significació estadística al comparar els altres dos grups tractats amb el control tal vegada pugui atribuir-se a un error tipus II, són els dos grups amb un menor nombre d'individues, car les diferències són també força importants.

Els nivells d'estrògens (estradiol i estrona) detectats en condicions basals en les pacients amb menopausa espontània no difereixen gaire dels observats després de la castració. Aquest fet no és coincident amb els resultats de Yen (85) i de Botella (549), autors que detecten després de dos a tres anys de menopausa valors d'estradiol superiors a 50 pg/ml en les menopauses espontànies.

Les xifres d'estradiol són significativament més altes als 6 en tots els grups tractats. A l'any s'observa en aquestes pacients valors molt semblants però encara es detecta un discretíssim augment del nivell d'estradiol (Figura 5.3.-). Al valorar l'efecte dels diferents règims terapèutics als 12 mesos no es detecten diferències entre els quatre grups tractats, però si al comparar aquests amb el control ( $p < 0,0001$ ). Els resultats en aquest sentit són pràcticament idèntics als observats als 6 mesos. Les pacients amb menopausa quirúrgica mostren les mateixes tendències que les pacients amb menopausa natural. Aquests augments en els nivells de l'estradiol amb la substitució hormonal són concordants amb els resultats aportats per els estudis de Powers (276), Judd (287), Odland (557), Mathur (558), Fahraeus (561), i Diczfalusy (570).



## ESTRADIOL (NATURAL) pg/mL



## ESTRADIOL (QUIRURGICA) pg/mL

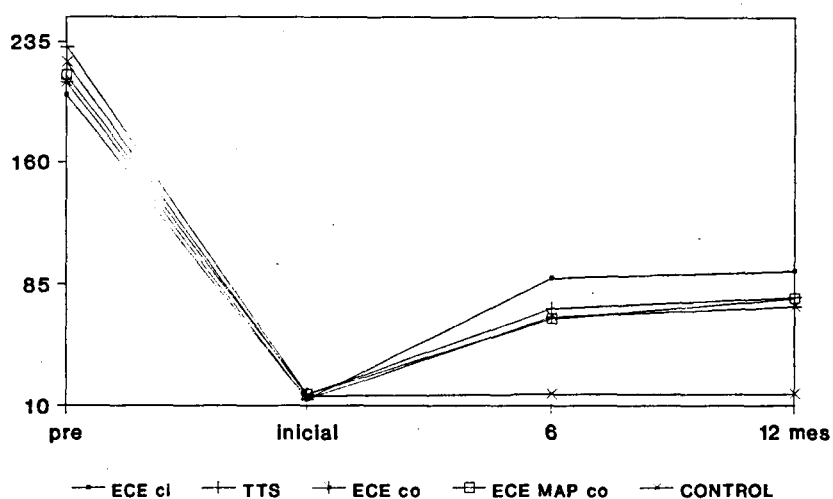
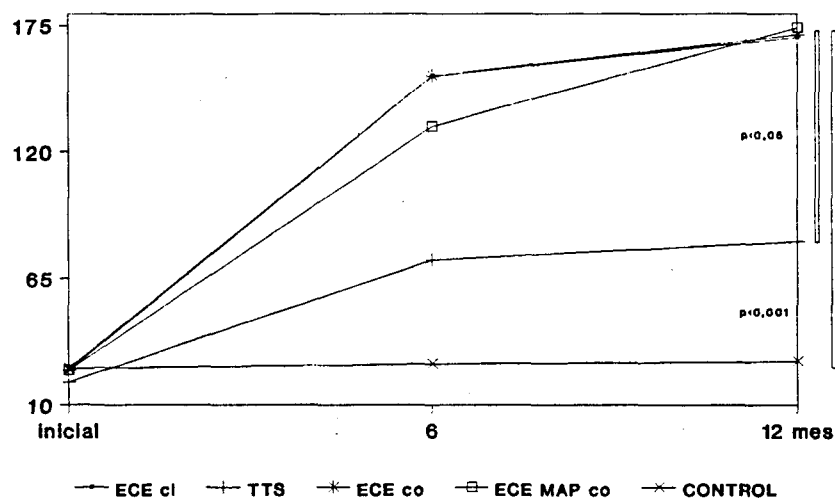


Figura 5.3.- Modificacions de l'Estradiol. Els valors amb desviació estandard i la significació estadística (quan s'ha detectat) es troben en les taules  $X^R$  i  $XIX^R$  (planes 228 i 241).

Paral·lelament amb els canvis en les xifres d'estradiol es detecta un augment significatiu en les d'estrone en tots els grups tractats. Aquest augment és molt superior en els tres grups d'estrogenoterapia per via oral, tant que les diferències entre aquests i el transdèrmic arriben a tenir significació estadística en varies ocasions. Aquestes diferències observades als 6 i 12 mesos tant a les pacients quirúrgiques com a les que presentaven menopausa espontània són de la mateixa intensitat que les detectades per Nachtigall (62), Powers (276) i Diczfalusy (570) en els seus estudis (Figura 5.4.-). La relació estradiol/estrone en el grup transdèrmic del nostre estudi es propera a 1/1, mentre que en els grups d'estrogenoterapia oral s'acosta a 1/2, aquesta diferent relació també ha estat descrita per els autors anteriors així com per Fahraeus (561), Simon (571), i Dupont (572).

Les determinacions d'estradiol demostren que tant l'administració per via transdèrmica com per via oral són efectives per a augmentar els nivells plasmàtics d'estrògens a valors propers als detectats en dones premenopàusiques a la fase fol·licular. L'augment simultani d'estrone sembla ser degut al metabolisme de l'estradiol exògen. Així en el grup transdèrmic la relació es casi 1, suggerint una activitat molt alta de la 17- $\beta$ -hidroxi-esteroid-dehidrogenasa (Luu-The et al, 573). Per altre cantó, també és coneguda la capacitat de l'estradiol per a estimular la conversió dels esteroids C<sup>19</sup> en estrògens a les cèl·lules de la teca i de la granulosa de l'ovari, així com a nivell adrenal.

## ESTRONA (NATURAL) pg/mL



## ESTRONA (QUIRURGICA) pg/mL

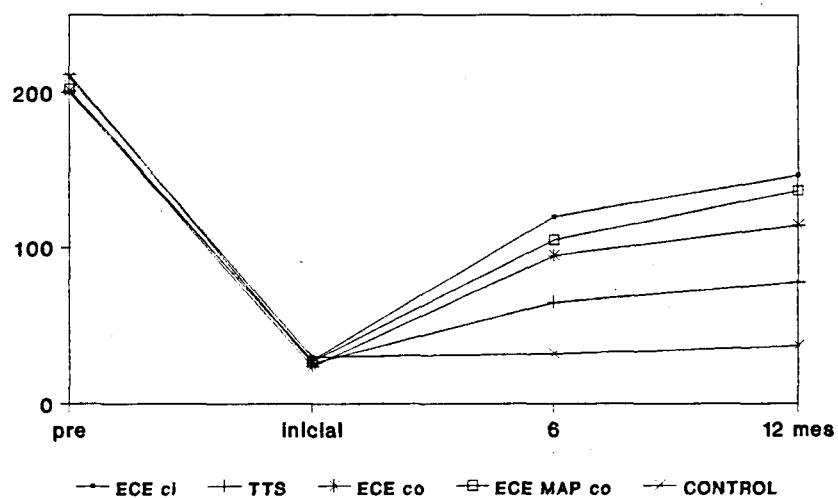


Figura 5.4.- Modificacions de l'Estrona. Els valors amb desviació estàndard i la significació estadística (quan s'ha detectat) es troben en les taules XII<sup>R</sup> i XXI<sup>R</sup> (planes 230 i 243).

Endemés, també és interessant destacar que els estrògens administrats per via oral produeixen augments de l'estronea molt superiors als observats per conevol altra via d'administració (De Lignieres, 284). L'estradiol, quan es administrat per la via oral, es transforma en estronea en la seva major part (Ryan & Engel, 574), per això no sorprén en el nostre estudi que en els grups tractats amb conjugats equins es detectin valors d'estronea superiors als d'estradiol. Autors com Fahraeus (561), Yen (575) i Lyrenäs (576) van presentar amb anterioritat resultats idèntics. Els nivells d'estronea en el nostre estudi són més alts que els que solen ser observats durant un cicle ovulatori (Guerrero, 577) i nivells d'estronea superiors als fisiològics poden per ells mateixos induir canvis metabòlics al fetge (Dupont, 572). D'ací l'importància d'una relació estradiol/estronea propera a 1.

Es un fet conegut que els estrògens tenen un paper important en el control de la secreció de la prolactina en diverses espècies de mamífers (Norman 14, Garza-Flores 578, Adler 579, Mc Cann 580, Knobil 581). L'administració d'estrògens indueix un augment de la síntesi de prolactina en els rosegadors, braus i primats (Garza-Flores, 578). Endemés s'ha demostrat que els estrògens estimulen la síntesi de la prolactina en cultius cèl.lulars hipofisaris, (Frantz 550, Yen 551). Els estrògens de més a més també augmenten la resposta a d'altres substàncies que indueixen l'alliberament de prolactina com les fenotiacines i la TRH (Frantz 582, Del Pozo 583). I a l'inrevés, els antiestrògens

produeixen una inhibició competitiva i reversible de la síntesi de prolactina estimulada per l'estradiol (Lieberman, 584). Amb tot tampoc es coneix encara exactament quin és el mode d'acció dels estrògens sobre la prolactina (Bybee 585, Crosignani 586, Norman 14 i 587, Fang 588, El Etreby 589, i Jordan 590).

S'han descrit moltes situacions que poden fer variar la secreció de prolactina. Així, Corenblum (591) va indicar que l'extracció de mostres de sang per venopunció podia alterar els valors de la prolactina. Tanmateix treballs posteriors de Garza-Flores (578) no van detectar diferències entre la venopunció i l'extracció de mostres a través d'un cateter endovenós permanent. També molts autors han descrit canvis en la secreció de prolactina al llarg del dia (Parker 592, Armeanu 593). Per estalviar aquestes dues possibles fonts d'error en el nostre estudi i per a una major uniformitat totes les mostres varen ser determinades per venopunció a primera hora del matí (entre les 8 i les 10 hores) en disjú i en abstinència tabàquica.

Notelovitz i cols. en un treball publicat en 1982 (552) va detectar en les pacients que havien estat sotmeses a ooforectomia bilateral unes xifres de prolactina superiors a les observades en les dones postmenopàusiques amb ovaris, emperò quan aquestes pacients van rebre tractament hormonal no va observar modificacions dels valors basals. Aquest autor tampoc va observar modificacions en les pacients amb menopausa espontània sota tractament amb estrògens (552).

Tanmateix no hi ha un acord global sobre l'efecte del tractament hormonal substitutiu en la secreció de prolactina. Resultats semblants als presentats per Notelovitz en pacients no ooforectomitzades han estat referits també per Mathur (558), però autors com Moguilevsky (560), Couzinet (594) i Jean Joseph (595) descriuen augments i el grup d'estudi de la menopausa de l'hospital clínic refereix en estudis preliminars disminucions dels nivells de prolactina després de l'administració d'estrogenoteràpia de substitució (246, 596).

Les nostres observacions als 6 i 12 mesos confirmen les dades previes (246, 596) i com les pacients amb ooforectomia presenten la mateixa evolució que les dones amb menopausa natural (Figura 5.5), per a trobar una explicació d'aquests resultats cal recórrer als fàrmacs utilitzats: estrògens conjugats equins, 17- $\beta$ -estradiol i acetat de medroxiprogesterona. Els estrògens conjugats equins són una barreja de substàncies formada principalment per estrona (50-75%), equilina (20-35%), 17- $\alpha$ -dihidroequilina, equilenina i 17- $\alpha$ -estradiol. Els sistemes transdèrmics estan formats per 17- $\beta$ -estradiol dissolt en un excipient alcohòlic i tenen l'alliberament de l'hormona controlat per una membrana microporosa d'acetat de vinil etilè. Jordan i el seu equip (590) en un treball recent van estudiar la regulació de la síntesi de prolactina per diversos derivats estrogènics i antiestrògenics de l'estrona i de l'estradiol utilitzant cultius d'hipòfisi i tots els components dels estrògens

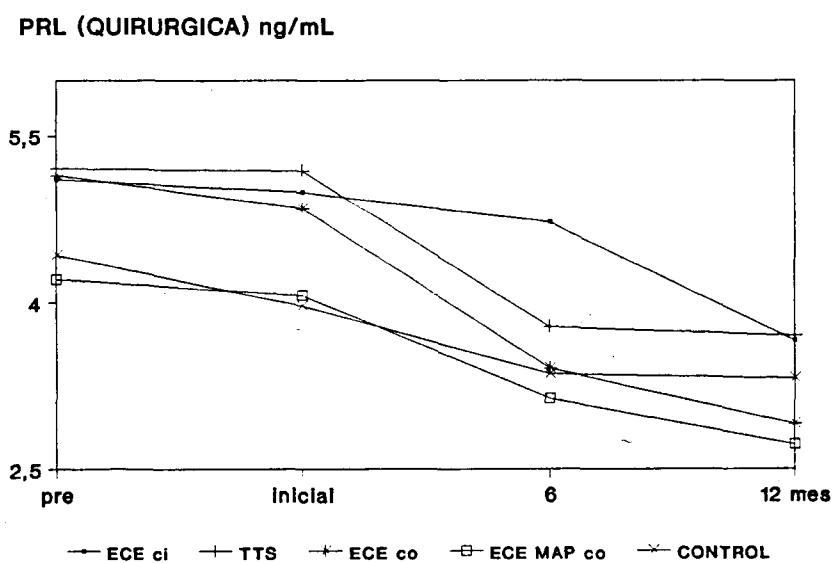
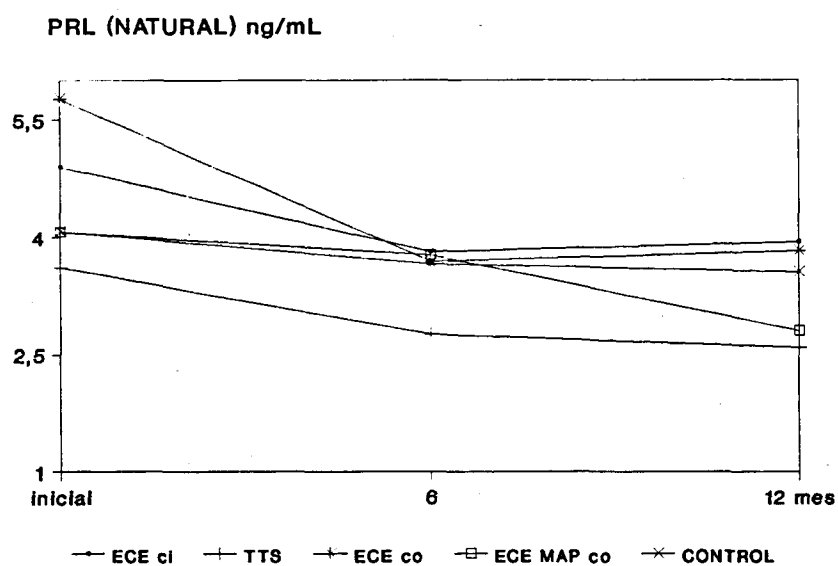


Figura 5.5.- Modificacions de la Prolactina. Els valors amb desviació estandard i la significació estadística (quan s'ha detectat) es troben en les taules XI<sup>R</sup> i XX<sup>R</sup> (planes 229 i 242).

conjugats així com l'estradiol van demostrar tenir capacitat per a incrementar la síntesi de prolactina.

L'acetat de medroxiprogesterona per la seva banda és una 17-hidroxi-progesterona. Treballs realitzats per Brann (597) i Smanik (598) al departament d'endocrinologia de la facultat de Medicina de Georgia (USA) demostraren que l'administració de progesterona a rates ovariectomitzades a qui s'havia administrat previament estrògens, produïa un ràpid descens de la captació d'estradiol per els nuclis cel·lulars a l'hipòfisi anterior. Aquest descens induït per la progesterona té lloc selectivament en els receptors nuclears d'estradiol de l'hipòfisi ocupats (Fuentes 599) i s'acompanya d'una pèrdua de l'acció estrogènica amb disminució de la síntesi de receptors de progesterona induïda per estrògens (Calderon 600) i de l'alliberament de prolactina (Brann 601). La situació en el nostre estudi, estalviant-nos les diferències biològiques entre l'animal d'experimentació i el gènere humà, és semblant a l'exposada fins aquí, car les determinacions s'han realitzat sempre entre els dies 18 i 22 del mes, moment en que tots els grups tractats reben estrògens i gestàgens. En aquestes circumstàncies el gestàgen al ser administrat actua sobre una hipòfisi previament estimulada per els estrògens i això pot explicar el descens en la prolactina observat en les nostres pacients. Amb tot calen més estudis per aclarir l'efecte d'aquests fàrmacs sobre l'hipofisi a la menopausa.



No es detecten modificacions importants en els nivells d'andrògens (testosterona, androstenediona i DHEA-sulfat) després del tractament substitutiu. L'absència de canvis s'observa tant als 6 com als 12 mesos i tant en les pacients quirúrgiques com en les espontànies. Aquesta manca d'efecte del tractament hormonal substitutiu sobre la síntesi adrenal i ovàrica d'andrògens ha estat també comunicada per altres autors com Mathur (558) i Parker & Odell (602).

Crida l'atenció el fet de que les dones amb ooforectomia bilateral presenten valors permanentment inferiors d'androstenediona i de testosterona corroborant l'importància de l'ovari en la producció d'aquestes hormones (Vermeulen 554). Mentre que no es detecten diferències entre castrades i espontànies en els nivells de dehidroepiandrosterona sulfat, car aquesta hormona té una biogènesi fonamentalment adrenal. Aquestes diferències en els nivells d'andrògens entre pacients amb menopausa quirúrgica i natural ja han estat suggerides amb anterioritat per Vermeulen (554). Un treball recent de Fruzzetti (603) en dones amb hiperandrogenisme suggereix que la biosíntesi d'esteroids per l'adrenal és independent dels nivells circulants d'hormones d'origen ovàric. Això podria explicar la falta de canvi en els esteroids suprarrenals amb el tractament hormonal substitutiu amb estrògens i gestàgens a la menopausa. S'ha suggerit també en molts treballs l'efecte del tabac sobre els nivells d'andrògens i estrògens (Khaw 604, Jensen 605, Friedman 606, Barret-Connor 607, Schlemmer

608), però la pràctica totalitat de dones que han finalitzat aquest estudi (95,4%) han negat ser fumadores.

En les pacients amb menopausa quirúrgica ja es detecta als 6 mesos en tots els grups tractats un augment dels nivells de SHBG que els fa pràcticament equiparables als valors prequirúrgics. Aquest augment es mantingut en els tres grups d'estrogenoteràpia per via oral i als 12 mesos les xifres de SHBG són clarament superiors a les previes a l'ooforectomia, mentre que el grup d'administració per via transdèrmica es mantenen gairebé igual que als 6 mesos (Figura 5.6) Destaca el fet que els valors prequirúrgics, premenopàusics per tant, són equivalents als basals de les dones amb menopausa espontània, però sèries tant llargues com la de Maruyama (556) fan notar poques diferències en la concentració de SHBG entre la pre i postmenopausa, tot insistint en la gran variabilitat de nivells d'aquesta globulina a la menopausa. Mathur (558) tampoc troba diferències entre pacients premenopàusiques i postmenopàusiques. Aquests valors iguals abans i després de la menopausa espontània no impliquen cap interrogant en el paper de les hormones esteroides en la síntesi de SHBG, car tampoc es detecten diferències en la concentració de SHBG al llarg del cicle menstrual on les xifres d'estradiol oscil·len molt (Anderson 559, Pearlman 609).

Tant les pacients quirúrgiques com les espontànies presenten les mateixes tendències en resposta al tractament. Les dones sota tractaments amb estrògens conjugats equins,

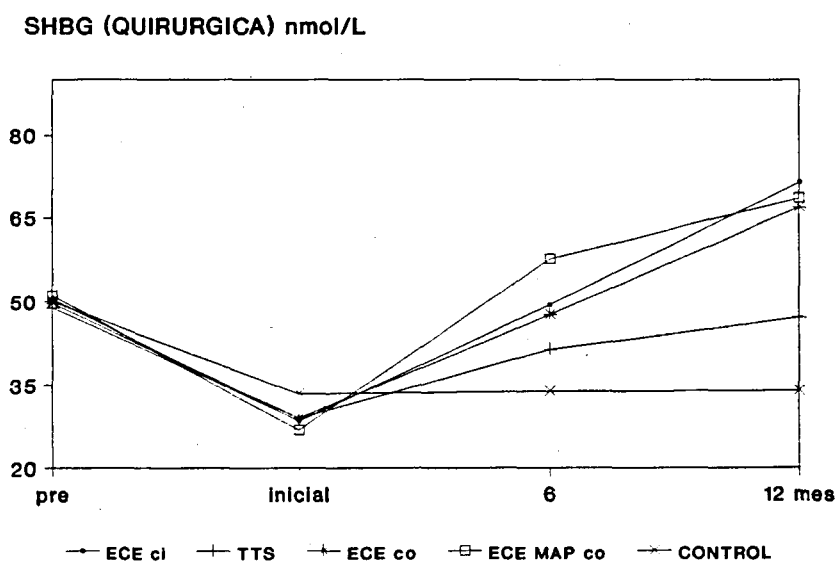
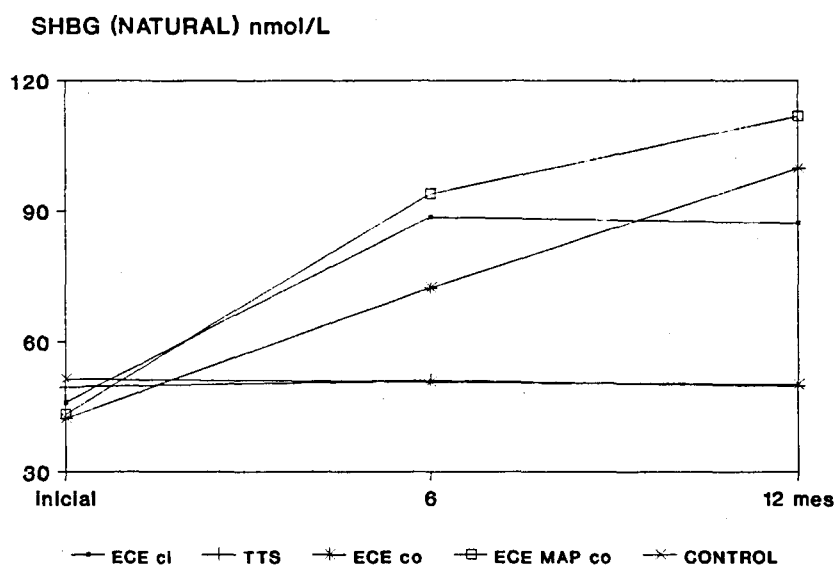


Figura 5.6.- Modificacions de la SHBG. Els valors amb desviació estàndard i la significació estadística (quan s'ha detectat) es troben en les taules XVI<sup>R</sup> i XXV<sup>R</sup> (planes 234 i 247).

en conseqüència dels tres esquemes, varen presentar intensos augmentos dels valors basals de SHBG. Mathur (558) utilitzant també estrògens conjugats equins i Fahraeus utilitzant 17- $\beta$ -estradiol micronitzat per via oral també varen observar importants augmentos en les concentracions de SHBG. El grup de tractament amb 17- $\beta$ -estradiol transdèrmic en les pacients amb menopausa espontània no presenta modificacions respecte als valors basals al llarg de tot l'estudi. Mentre que en les pacients amb menopausa quirúrgica sí que es detecta un augment als 6 mesos, però un cop recuperats els valors previs a la cirurgia tampoc roman l'augment. Resultats semblants utilitzant altres vies d'administració no oral han estat descrits per Odland (anells de silàstic vaginals, 557) i Fahraeus (estradiol percutani, 561).

La capacitat de la globulina transportadora d'hormones sexuals de reaccionar de diferent manera front diferents esteroïds (Anderson, 559) ha estat utilitzada per autors diversos (Pogmore 610, Odland 557 i 611, Larsson-Cohn 612) com índex d'estrogenicitat del tractament hormonal. La diferència d'efectes sobre la SHBG observada entre la via transdèrmica i l'oral en el nostre estudi podria ser explicada per el fet de que l'augment d'aquesta proteïna al plasma probablement és resultat de l'efecte dels estrògens sobre la funció hepàtica. Com es vulgui que l'administració oral té un primer pas hepàtic abans d'assolir la circulació general, això explicaria la major producció de proteïnes quina síntesi ve determinada per el fetge tals com el sustrate de la renina, lipoproteïnes i SHBG entre d'altres.

## PERFIL LIPIDIC

La patologia cardiovascular és actualment la principal causa de mort en les dones a la societat occidental, i més del 50 % dels decessos són conseqüència de la malaltia coronària (Bush 463). Malgrat això, poc es coneix sobre els factors de risc d'aquesta patologia a les dones (Bush 463), i tot i els múltiples estudis realitzat sobre la menopausa i el risc cardiovascular, no hi ha encara un acord general (Gordon 453, Heller & Jacobs 613, Haarbo J 614). Molts estudis controlats per edats relacionen un augment de l'incidència de patologia coronària amb la menopausa (Rosenberg 241, Parrish 451, Gordon 453, Novac 619, Bengtsson 620, Lindquist 621, Winkelstein 622, Spitzer 623), però també hi ha molts que no demostren aquesta relació (Alderson 624, Randall 625, Wilhelmsen 626, Manchester 627, Blanc 628, Mann 629, Mulcahy 630). Tanmateix hi ha dades epidemiològiques que suggereixen una associació entre la pèrdua prematura del funcionalisme ovàric i la malaltia cardiovascular (Rosenberg 241, Bengtsson 491 i 615). Emperò inclús entre els estudis epidemiològics més llargs es detecten diferències importants. Així mentre que en l'estudi de Framingham (Gordon 453) la menopausa, tant natural com quirúrgica, va associada amb un augment de la patologia cardiovascular, en l'estudi de Colditz (38) només l'ooforectomia bilateral implica un risc més alt.

També és conegut que les dones premenopàusiques tenen una incidència i un risc més baix que els homes de la seva

mateixa edat en quant a presentar patologia coronària (Gordon 453, Castelli 616) i que la diferència entre ambdós sexes amb la menopausa escomença a escurçar-se fins a èsser amb el temps equiparable (Colditz 38, Henderson 499 i 500, Ross 495 i 617, Witteman 618).

Un enfoc diferent del problema és l'estudi de com els factors de risc coneguts afecten la dona a la menopausa. Un estudi realitzat per Bonithon-Kopp i col.laboradors (44) crida l'atenció sobre el fet de que l'efecte de la menopausa sobre els factors de risc cardiovascular es relaciona principalment amb els lípids plasmàtics. Aquest fet ha estat corroborat per varis estudis que han insinuat que les dones menopàusiques tenen nivells de colesterol total i de la fracció LDL més alts que les premenopàusiques de la mateixa edat (Kannel 239, Weiss 454, Hjortland 455, Shibata 456, Lindquist 461, González-Merlo 462) i nivells de la fracció HDL més baixos (Shibata 456). Tanmateix ni l'hàbit tabàquic (Bonithon-Kopp 44), ni l'hipertensió (Hjortland 455, Meade 460, Lindquist 461), ni la diabetis (Bonithon-Kopp 44, Hjortland 455) o l'obesitat (Bonithon-Kopp 44), no s'han demostrat relacionats amb la menopausa.

Kannel (239) als Estats Units i Bonithon-Kopp (44) a França han suggerit que l'augment del colesterol pot ser degut a un augment de les  $\beta$ -lipoproteïnes, mentre que les  $\alpha$ -lipoproteïnes i la fracció HDL del colesterol no semblen modificar-se (Kannel 239, Shibata 456). Bonithon-Kopp de més a més també va trobar correlació entre els nivells de

triglicèrids i la menopausa (44). Crida l'atenció que havent-se demostrat ser les apolipoproteïnes, sobretot la B, uns marcadors de risc més exactes que el colesterol o les seves fraccions ( Gómez 416, Sedlis 457 ) no s'hagin valorat en gairebé cap dels estudis realitzats amb menopàusiques.

En el present estudi valorem no sols els lípids que clàssicament s'han determinat amb més freqüència, això és, colesterol, colesterol-HDL, colesterol-LDL i triglicèrids, sinò també les apolipoproteïnes A<sub>1</sub> i B així com l'índex aterogènic (Colesterol total/Colesterol HDL). Aquest índex ha demostrat ser el més útil dels múltiples que s'han ideat per valorar el risc aterogènic (Frohlich 631, Castelli 632).

#### **EFFECTE DE LA CASTRACIO SOBRE EL PERFIL LIPIDIC**

En les nostres pacients no s'observen modificacions del colesterol total als tres mesos de l'ooforectomia bilateral. Cal recordar ací que es tractava de pacients que tenien cicles menstruals regulars previament a l'intervenció i xifres d'estradiol i gonadotrofines dins dels valors normals per a les dones premenopàusiques. Resultats en la mateixa direcció han estat presentats per Rauramo i Punnonen (466) així com per Montgomery (469) mentre que altres autors com Farish (465) i Pansini (468) varen detectar per contra augments ràpids del colesterol després de l'ooforectomia bilateral. En un estudi previ realitzat a l'Hospital Clínic de Barcelona, també es varen detectar augments del

colesterol significatiu als 6 mesos de l'ooforectomia (471). Tanmateix en tots aquests estudis el númer de casos era molt inferior al presentat per nosaltres en aquesta sèrie actual. El canvi als tres mesos és valorat en 90 pacients. De més a més en la sèrie de Farish (465) de les 42 pacients que estudia 11 varen rebre tractaments amb etidronat sòdic durant l'estudi, estant per confirmar encara si aquesta medicació pot afectar o no els valors del colesterol a plasma. Més encara, també 11 pacients (més d'una quarta part de les mateixes) a l'estudi de Glasgow (Farish 465) són fumadores no constant enlloc si les anàlisis varen ser determinades també en abstinència tabàquica, car es conegut l'efecte del tabac i sobretot de la nicotina sobre els àcids grassos lliures i les fraccions del colesterol (Dawber 633, Moffatt 634, Halkin 635, Craig 636). Tot i que en el grup testimoni lliure de tractament es detecta un progressiu augment del colesterol des del moment de la cirurgia, aquest no és significatiu ni superior als canvis detectats en alguns dels grups tractats (Figura 5.7.; Taula XXVI<sup>R</sup>).

Diferent és l'observat en la fracció HDL del colesterol on hi ha un descens significatiu en tots els grups als 3 mesos després de la cirurgia (valors basals vers prequirúrgics). Aquesta situació es manté en el grup sense tractament als 6 i 12 mesos del seguiment (9 i 15 a partir de l'intervenció). Els nostres resultats tornen a diferir dels presentats per Pansini (468) qui va detectar augments de la fracció HDL després de la castració quirúrgica (!?) i dels



referits per Farish (465) i per Punnonen & Rauramo (467) quins no varen arribar a observar canvis.

Mentre que en aquest estudi l'evolució del colesterol HDL és al descens, la del colesterol LDL és a l'augment. Aquest augment és significatiu estadísticament després de 15 mesos de la castració en el grup testimoni. Aquesta modificació de les fraccions del colesterol, augment de les LDL i descens de les HDL, podria explicar la manca de canvis del colesterol total. Augments del colesterol LDL també han estat detectats per Knopp (42), Farish (465), Higano (470), Oliver (472), González-Merlo i col.laboradors (471), Bain (497), Ritterband (637) i Adams (638). Emperò tot i que la major part dels autors senyalen aquest fet, també hi ha autors que en varis estudis no han detectat cap augment de la fracció LDL (Montgomery 469, Manchester 627).

Els triglicèrids després de la cirurgia no presenten modificacions importants en cap dels grups (Taula XXIX<sup>R</sup>). En el grup testimoni s'observa un augment puntual dels triglicèrids als 6 mesos de control (9 mesos després de la doble ooforectomia), aquest augment ja no es detecta a l'any. Punnonen i Rauramo (466) també varen observar un augment transitòri dels triglicèrids. Montgomery (469) a les 6 setmanes de l'ooforectomia observa els nivells dels triglicèrids més elevats que en les determinacions previes a la cirurgia, però no refereix un seguiment a més llarg plaç en el seu estudi. Aquest canvi observat en les nostres pacients als 6 mesos, al no ser permanent, pot ser reflexe

de modificacions de la dieta o de l'activitat física desenvolupada després de la cirurgia més que un veritable canvi metabòlic.

L'apolipoproteïna A-I presenta després de la castració una tendència al descens que no és significativa en cap grup (Taula XXX<sup>R</sup>). En el grup control no s'observen canvis importants ni als 6 ni als 12 mesos. Aquests resultats són coincidents amb els publicats per l'equip de Studd a Dulwich (469). Tanmateix en un estudi realitzat en l'Unitat de Menopausa de l'Hospital Clínic (420) es va valorar l'efecte a llarg plaç de l'ooforectomia bilateral sobre les diferents fraccions lipídiques i lipoproteïnes i es va observar que les pacients amb menopausa quirúrgica tenien als 3 anys xifres d'apolipoproteïna A-I més baixes que les dones de la mateixa edat i mateix temps de menopausa però que conservaven els ovaris. Des d'aquesta òptica la falta de canvi en l'apolipoproteïna A-I pot esser deguda a haver transcorregut poc temps des de l'ooforectomia. L'apolipoproteïna B per la seva banda presenta canvis més discrets i en sentit contrari als detectats en l'Apo A-I (Taula XXXI<sup>R</sup>). La menopausa quirúrgica implica doncs en la nostra sèrie un augment dels valors d'Apo B. Aquesta situació tampoc l'observa el grup de Dulwich (469) que no detecten canvis en la concentració de l'apolipoproteïna B. El grup control d'aquest estudi, lliure de tractament, presenta una tendència continuada a l'augment de l'Apo B.

S'ha escollit la relació Colesterol total/HDL-Colesterol com índex d'aterogènesi car dels múltiples índex que s'han proposat aquest sembla ser el que té millors valors predictius (Demacker 639, Brunner 640, Lancour 641). Tot i que amb la menopausa quirúrgica les modificacions de l'índex aterogènic no arriben a situacions patològiques, es a dir valors de l'índex superiors a 5 si que en algun cas ha superat als tres mesos de la castració la puntuació de 4, valor que el consens recomana no sobrepassar (Frohlich 631). Al valorar les modificacions produïdes per la castració s'observa un ascens important i significatiu de la fracció colesterol/HDL en els cinc grups d'estudi als tres mesos de l'ooforectomia. Tanmateix ha estat al valorar els canvis de l'índex aterogènic en el grup testimoni on s'han detectat les modificacions de major transcendència clínica. El grup testimoni presenta una tendència a l'augment constant des del moment de l'intervenció que ja als tres mesos és significativa respecte als valors prequirúrgics i a l'any no sols esdevé significativa respecte als valors dels tres mesos sinó que supera amb ample marge els límits recomenats (relació Colesterol total/Colesterol-HDL = 4,24).

Els nostres resultats indiquen que l'ooforectomia bilateral comporta una sèrie de canvis metabòlics que han estat associats amb el risc de patologia cardiovascular: descens de la fracció HDL del colesterol, augment de la fracció LDL, descens de l'apolipoproteïna A-I i augment de la B, així com augment de l'índex aterogènic. Així podríem concloure que els nostres resultats suggereixen que la menopausa quirúrgi-

ca modifica els nivells dels lípids i lipoproteïnes de forma prou per produir un augment del risc de malalties cardiovasculars, però que la magnitud d'aquests canvis no es suficient per a augmentar l'incidència d'aquesta patologia.

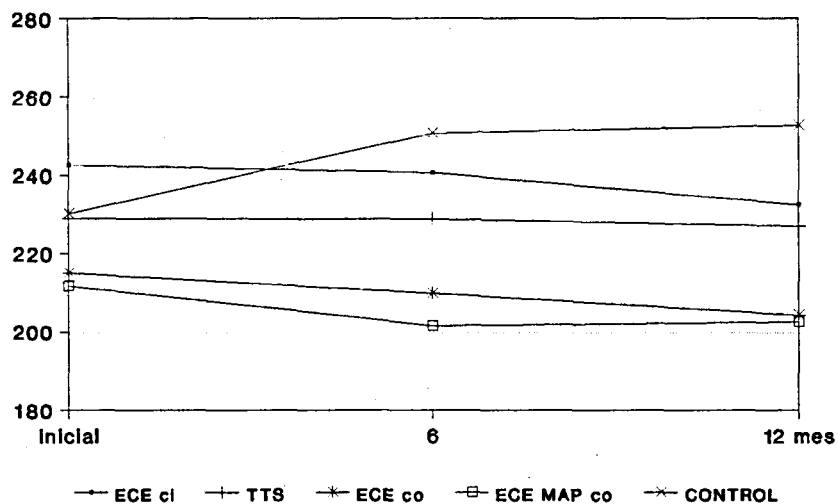
#### **EFFECTES DEL TRACTAMENT SOBRE EL PERFIL LIPIDIC**

En les pacients amb menopausa natural s'observen petits i no significatius descensos en les xifres de colesterol als sis mesos en les pacients sotmeses a tractament hormonal substitutiu cíclic o seqüencial, emperò en les pacients lliures de tractament es comprova un augment important i significatiu del colesterol plasmàtic total, mentre que en les pacients amb tractament continuat amb estrògens conjugats equins i acetat de medroxiprogesterona s'observa un descens amb significació estadística del mateix. Aquesta manca de significació estadística en les modificacions dels valors basals del colesterol amb el tractament substitutiu en grups d'administració cíclica (oral o transdèrmica) durant un període curt de temps també va ser detectada per Luciano (56), Haas (288) Prough (511), Hargrove (642), González-Merlo (246) i Casals (643); mentre que l'observació de modificacions del colesterol amb l'administració continuada d'estrògens i gestàgens també en períodes curts de temps ha estat detectada així mateix per molts autors (Weinstein 27, Luciano 56, Hargrove 642, Cano 644, Yancey 645, Jensen 646, Farish 647). Tanmateix mentre que entre els grups de tractament cíclics i continuats les diferències no són estadísticament significants, al comparar els grups tractats

amb el control si que ho són. De més a més als 12 mesos de tractament tots els grups tractats tenen valors de colesterol total a plasma significativament més baixos que a l'inici de l'estudi (Figura 5.7). Resultats semblants han estat descrits per la majoria d'autors (Weinstein 27, Hargrove 642, Cano 644, Yancey 645, Jensen 646, Hirvonen 648 i Wolfe 651). Inclús amb altres vies d'administració s'han observat en períodes de temps semblants resultats similars. Així Sharf utilitzant implants d'estradiol a l'abdomen (649), Jensen (54) i Keller (650) amb la via percutànea, Englund, Victor i Johansson (652) amb anells de silàstic vaginals i Mandel (653) amb cremes vaginals també detectaren aquestes diferències.

Les pacients a qui es va practicar una ooforectomia bilateral no varen presentar canvis respecte als valors previs a la cirurgia (premenopàusics) als tres mesos. Tampoc l'administració de tractament substitutiu va modificar aquest fet al llarg de l'estudi i en el grup testimoni no es varen detectar modificacions ni als sis ni als dotze mesos. (Figura 5.7 - Taula XXV<sup>R</sup>). Montgomery (469) i Punnonen i Rauramo (466) tampoc varen arribar a observar amb la castració modificacions importants del colesterol en períodes curts de temps. Tot i que Sonnendecker i col.laboradors (654) varen observar descensos del colesterol total en dones intervingudes d'histerectomia i doble annexectomia amb l'administració d'estrògens conjugats equins a les mateixes dosis que en aquest estudi no es valora els valors previs a l'intervenció ni considera el temps de menopausa.

## COLESTEROL (ESPONTANIA) mg/dL



## COLESTEROL (QUIRURGICA) mg/dL

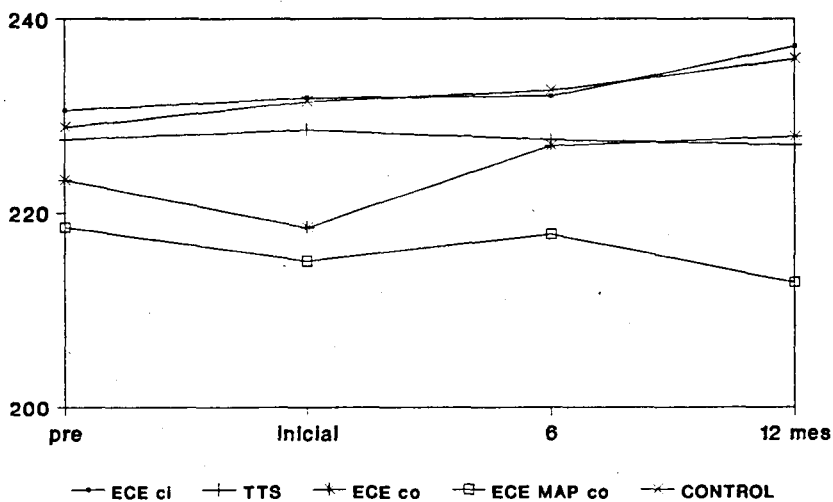
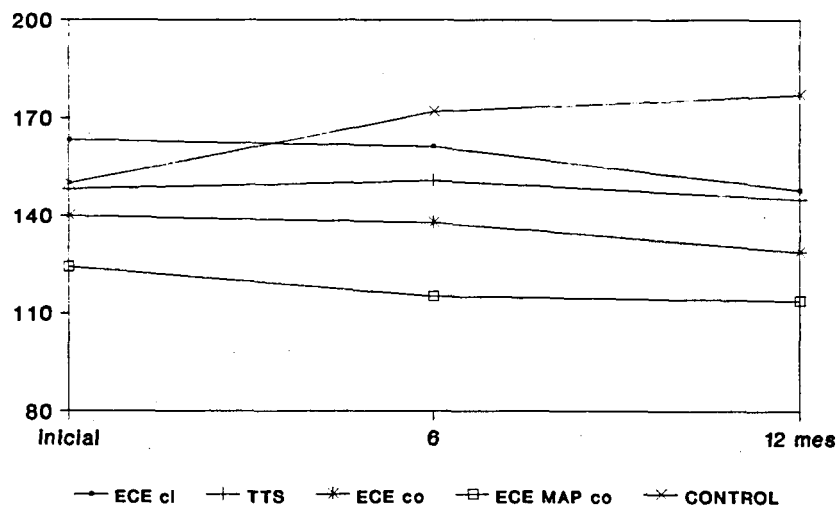


Figura 5.7.- Modificacions del Colesterol total. Els valors amb desviació estandard i la significació estadística (quan s'ha detectat) es troben en les taules XXVI<sup>R</sup> i XXXIII<sup>R</sup> (planes 252 i 262).

En el nostre estudi totes les pacients eren previament premenopàusiques i això es va demostrar no sols per l'història menstrual de les mateixes, sinò àdhuc per perfils hormomals amb FSH, LH, estradiol i estrona en els rangs normals premenopàusics. Aquest fet ens permet suggerir que l'efecte pertorbador de la castració sobre els nivells de colesterol requereix de més temps que 12 mesos per a fer-se evident. Emperò com es veurà a continuació les modificacions en diferent sentit de la fracció HDL del colesterol i de l'índex aterogènic (Colesterol total/HDL) en les pacients operades i tractades i en els controls són significatives estadísticament i d'importància clínica, per això mateix cal valorar amb molta cura aquesta falta de modificacions del colesterol total.

Concomitant amb els canvis descrits la fracció LDL del colesterol al plasma presenta una evolució semblant a la del colesterol total. L'evolució paral·lela d'aquests resultats ha estat observada també per la majoria d'autors (Weinstein 27, Jensen 54 i 646, González-Merlo 246, Casals 643, Cano 644, Yancey 645, Hirvonen 648, Sharf 649, Keller 650, Sonnendecker 654, Haarbo 655). Això succeïx tant en les pacients quirúrgiques com en les de menopausa espontània (Figura 5.8; Taules XXVIII<sup>R</sup> i XXXV<sup>R</sup>) i suggereix que els canvis del colesterol total depenen probablement dels detectats en la seva fracció LDL.

## LDL (ESPONTANIA) mg/dL



## LDL (QUIRURGICA) mg/dL

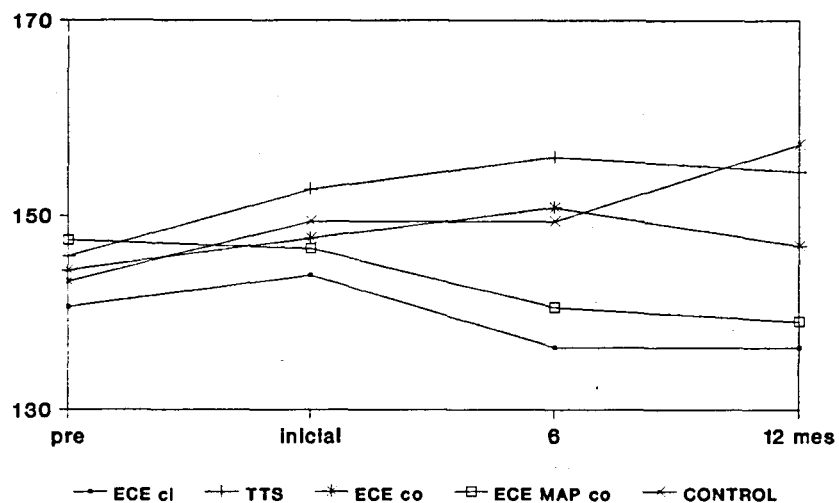


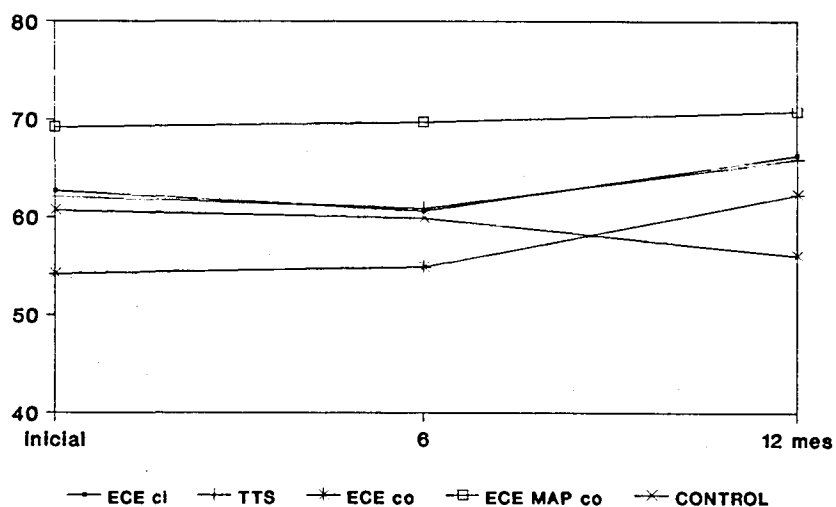
Figura 5.8.- Modificacions del Colesterol LDL. Els valors amb desviació estandard i la significació estadística (quan s'ha detectat) es troben a les taules XXVIII<sup>R</sup> i XXXV<sup>R</sup> (planes 254 i 264).



En les pacients amb menopausa espontània s'observen als 12 mesos augments de la fracció HDL del colesterol en tots els grups tractats. Aquests augments són més importants i significatius en els grups d'administració cíclica de l'acetat de medroxiprogesterona (Figura 5.9, Taula XXXIV<sup>R</sup>). Yancey (645) no detecta aquestes diferències al comparar l'administració cíclica amb la contínua d'estrògens conjugats equins i medroxiprogesterona, però en un estudi prospectiu Mattsson i col.laboradors en 1984 varen arribar a observar descensos de la fracció HDL del colesterol en règims d'administració continuada d'estrògens amb gestàgens (656). Els mateixos autors (Mattsson, Cullberg i Samsioe 522 i 656) van atribuir aquestes modificacions adverses al component continuat de gestàgen.

En les pacients amb menopausa quirúrgica es detecten augments de l'HDL colesterol als 6 mesos d'haver iniciat el tractament en tots els grups d'administració oral, mentre que per a observar canvis significatius en la via transdèrmica són necessaris 12 mesos (Figura 5.9, Taula XXVII<sup>R</sup>). Aquesta resposta menys intensa i lenta al tractament hormonal substitutiu per via transdèrmica ha estat comentada per varis autors (Jensen i col.laboradors 54, Judd 287, Nachtigall i Utian 62). L'administració oral d'estrògens comporta un primer pas hepàtic que implica un descens en l'activitat de les lipases hepàtiques i que es tradueix per un augment paral·lel de l'HDL. Aquest primer pas obviament no té lloc en els sistemes d'absorció transdèrmica.

## HDL (ESPONTANIA) mg/dL



## HDL (QUIRURGICA) mg/dL

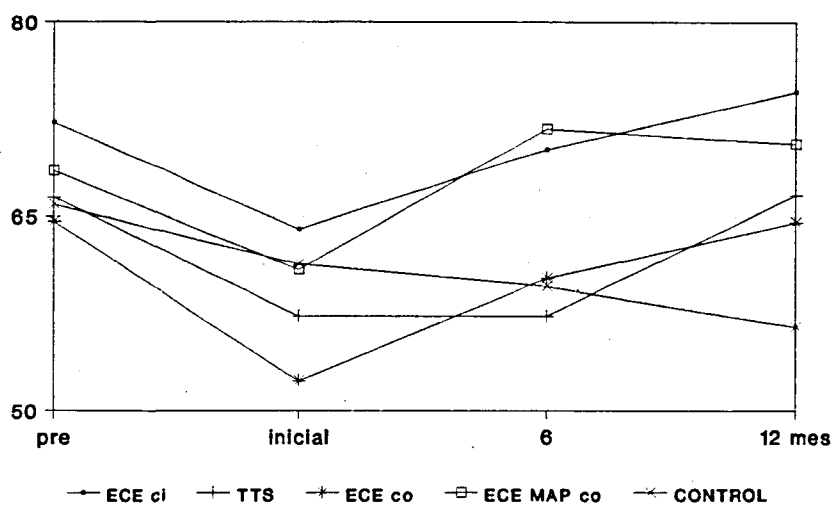
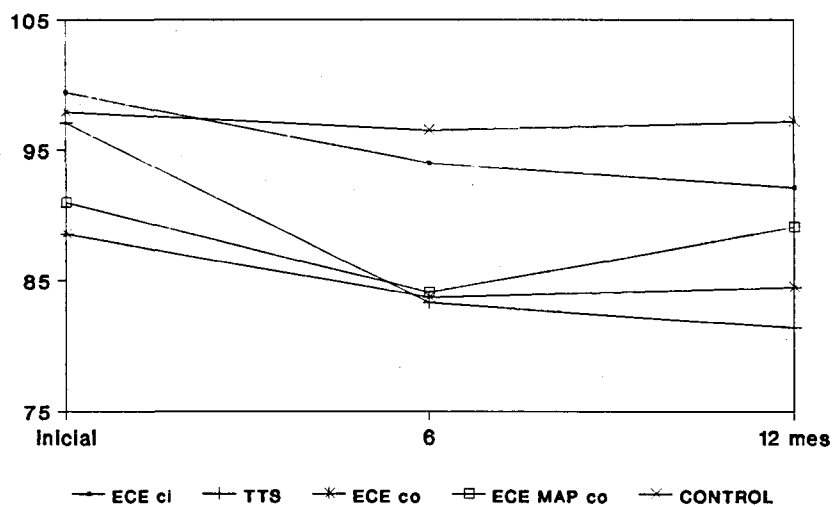


Figura 5.9.- Modificacions del Colesterol HDL. Els valors amb desviació estandard i la significació estadística (quan s'ha detectat) es troben a les taules XXVII<sup>R</sup> i XXXIV<sup>R</sup> (planes 253 i 263).

Els triglicèrids de les dones amb menopausa espontània i també quirúrgica presenten escases modificacions amb els tractaments per via oral tant als 6 com als 12 mesos (Figura 5.10; Taules XXIX<sup>R</sup> i XXXVI<sup>R</sup>). Tot i que tradicionalment s'ha relacionat l'administració oral d'estrògens amb augments dels triglicèrids, aquesta associació s'ha establert sobre l'ús d'estrògens sintètics. Així s'ha demostrat en usuàries d'anticonceptius orals (Wallace 45, Patsch 657) i també en dones menopàusiques que varen rebre etinilestradiol com tractament substitutiu (Wallentin 52), mentre que els estrògens naturals a la postmenopausa no semblen tenir efecte sobre els triglicèrids (Fahraeus 46, 47, Wallentin 52, Jamin 415, Silverstolpe 658).

Front aquests resultats amb la via oral, les dones del nostre estudi que utilitzaren la via d'administració transdèrmica varen presentar tant en la menopausa espontània com en la d'origen quirúrgica disminucions significatives dels triglicèrids (Figura 5.10; Taules XXIX<sup>R</sup> i XXXVI<sup>R</sup>). Resultats semblants utilitzant estradiol per via percutània han estat observats per Christiansen i el seu grup (54, 659) i per Keller (650). Encara que hi ha poques dades publicades per la via transdèrmica, també altres autors han observat descensos dels triglicèrids (Nachtigall 62, Chetkowski 283, Judd 287) i en estudis previs realitzats en l'Hospital Clínic valorant els canvis induïts per el tractament substitutiu als tres i 6 mesos també es varen detectar descensos dels triglicèrids per via transdèrmica (González-Merlo 246, Casals 643).

## TRIGLICERIDS (ESPONTANIA) mg/dL



## TRIGLICERIDS (QUIRURGICA) mg/dL

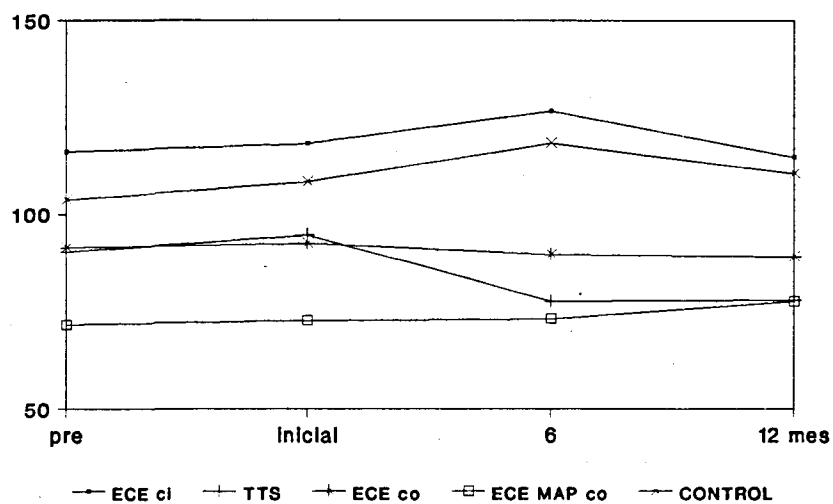
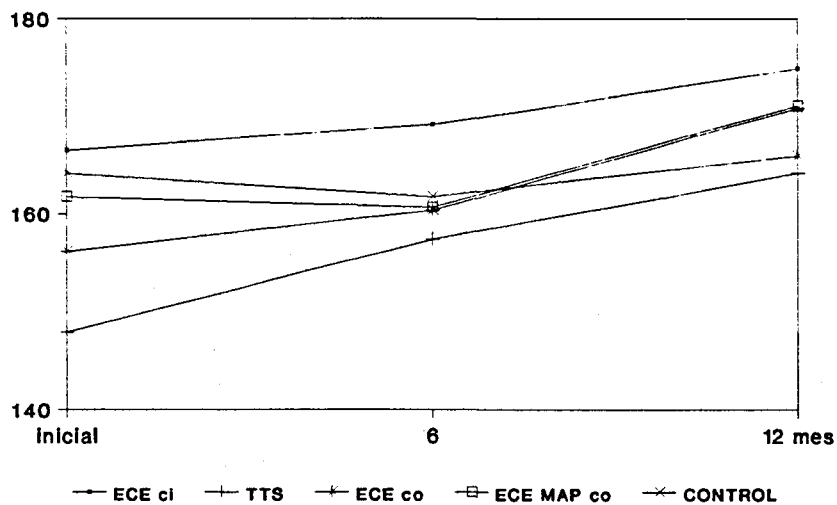


Figura 5.10.- Modificacions dels Triglicèrids. Els valors amb desviació estandard i la significació estadística (quan s'ha detectat) es troben en les taules XXIX<sup>R</sup> i XXXVI<sup>R</sup> (planes 255 i 265).

No deixa de sorprendre que semblant ser les apolipoproteïnes B i A-I un dels indicadors de risc cardiovascular més efectius actualment (Jamin 415, Brunzell 446, Haiat 447, Kukita 448, Thompson 449) siguin tant poc utilitzades en els estudis del metabolisme lipídic a la menopausa. En el nostre estudi, els resultats detectats als sis mesos de seguiment indiquen una tendència a l'augment dels nivells d'Apo A-I en les pacients tractades. Aquest patró evolutiu es manté als 12 mesos i les diferències vers els resultats basals són significatives en tots els grups de tractament tant en les menopauses espontànies com en les quirúrgiques (Figura 5. 11 Taules XXX<sup>R</sup> i XXXVII<sup>R</sup>). Les modificacions de l'apoproteïna A-I són tema de controvèrsia car com nosaltres varis autors detecten augments de l'Apo A-I amb el tractament amb estrògens (Haarbo 655, Patsch 657, Matthews 660) però també hi ha qui observa descensos (Yancey 645, Farish 647). En la nostra sèrie els augments de l'Apo A, així com de l'HDL, s'observen més intensos en els grups de tractament oral continuat, fet que reforça l'hipòtesi de que sent la menopausa una situació de carència hormonal permanent, la substitució permanent presenta també avantatges a nivell metabòlic.

Per el seu cantó els canvis observats a l'Apo B són de signe invers a les detectades en les Apo A - I (Figura 5.12; Taules XXXI<sup>R</sup> i XXXVIII<sup>R</sup>). Haarbo (655) observa com nosaltres descensos en la concentració d'Apo B amb el tractament, mentre que Patsch (657) i Yancey (645) detecten canvis en sentit contrari.

## APO - A I (ESPONTANIA) mg/dL



## APO - A I (QUIRURGICA) mg/dL

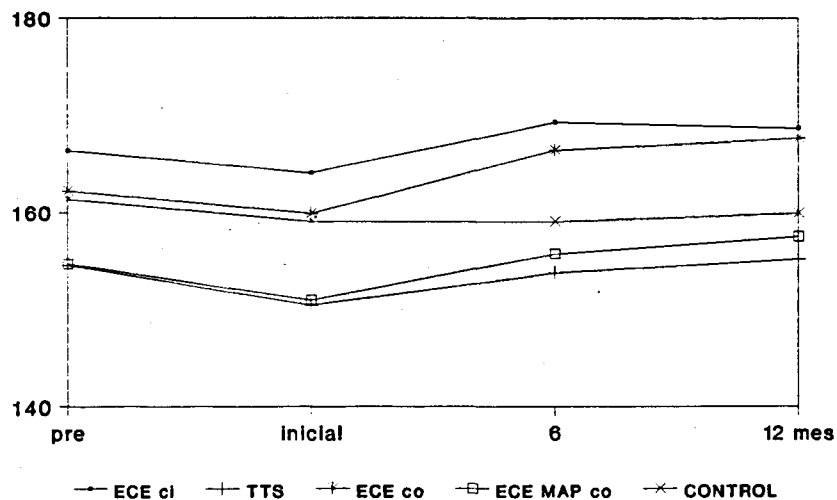
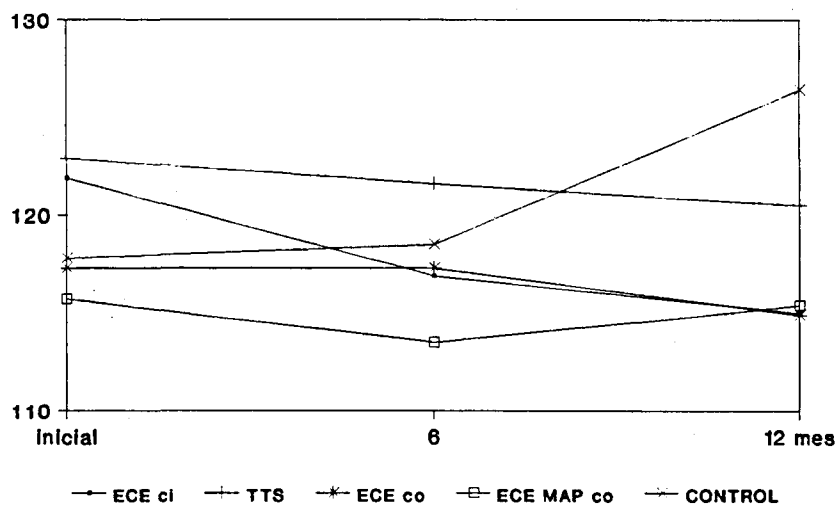


Figura 5.11.- Modificacions de l'Apolipoproteïna A-I. Els valors amb desviació estandard i la significació estadística (quan s'ha detectat) es troben en les taules XXX<sup>R</sup> i XXXVII<sup>R</sup> (planes 256 i 266).

## APO B (ESPONTANIA) mg/dL



## APO B (QUIRURGICA) mg/dL

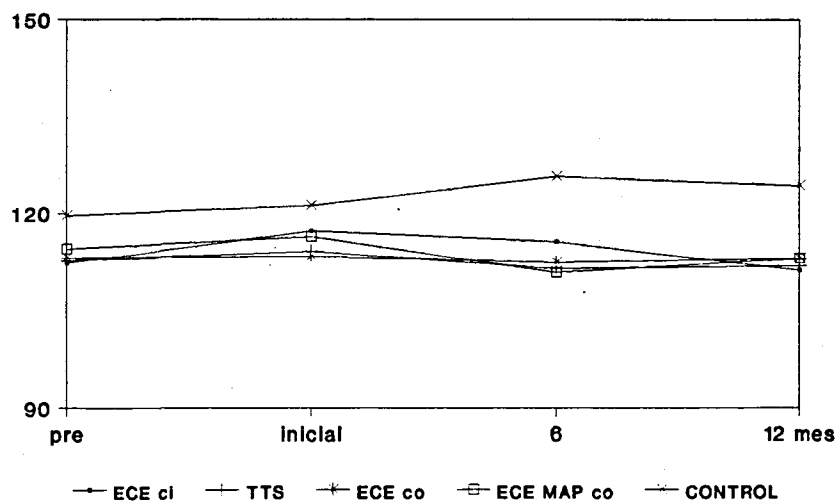


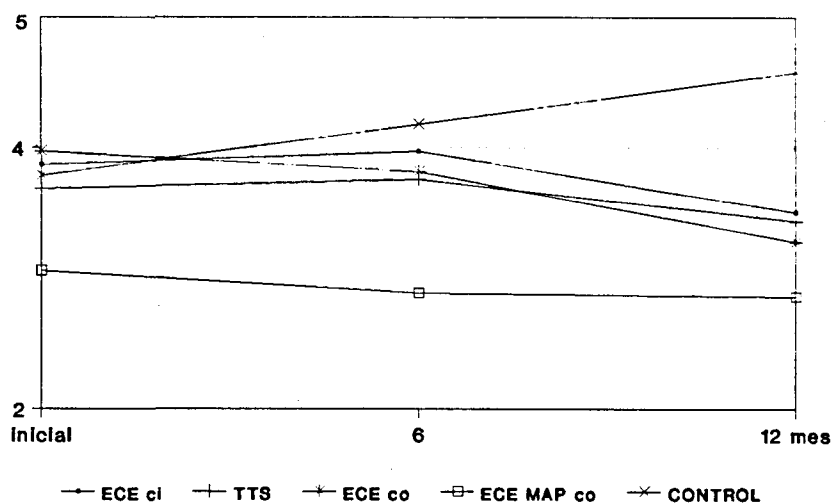
Figura 5.12.- Modificacions de l'Apolipoproteïna B. Els valors amb desviació estandard i la significació estadística (quan s'ha detectat) es troben en les taules XXXI<sup>R</sup> i XXXVIII<sup>R</sup> (planes 257 i 267).

Els grups de tractament presenten als 12 mesos descensos importants en l'índex aterogènic, mentre que en el grup testimoni s'observa un increment pròxim al 20% en les menopausas quirúrgiques i superior al mateix en les espontànies. Aquesta evolució es detectada ja amb menys intensitat als sis mesos. El grup d'administració continuada d'estrògens i gestàgens és el que presenta a la fi de l'estudi els valors d'índex aterogènic més baixos, donant a aquest règim terapèutic un argument més per a la seva utilització (Figura 5.13; Taules XXIX<sup>R</sup> i XXXII<sup>R</sup>). Autors com Dueñas (661) no observen modificacions a la baixa, sinò augments, de l'índex aterogènic amb el tractament substitutiu en pacients amb menopausa espontània, però en la majoria de treballs presenten resultats similars als aportats per nosaltres, on s'observa tant en menopauses espontànies com quirúrgiques descensos d'aquest índex (Cano 644, Jensen 646, Sharf 649, Sonnendecker 654, Stanczyk 662).

Els resultats de treballs que han relacionat la gènesi de la patologia cardiovascular amb les modificacions del perfil lipídic junt amb les dades dels efectes dels estrògens i gestàgens sobre lípids i lipoproteïnes han generat un gran interès en els efectes metabòlics del tractament hormonal substitutiu. En el nostre estudi s'ha detectat poques modificacions en el colesterol total però és interessant comentar també que això es degut a que els descensos de la fracció LDL s'han "compensat" amb augments paral·lels de les HDL. El mecanisme íntim per que es produeixen aquests canvis



## INDEX ATEROGENIC (ESPONTANIA)



## INDEX ATEROGENIC (QUIRURGICA)

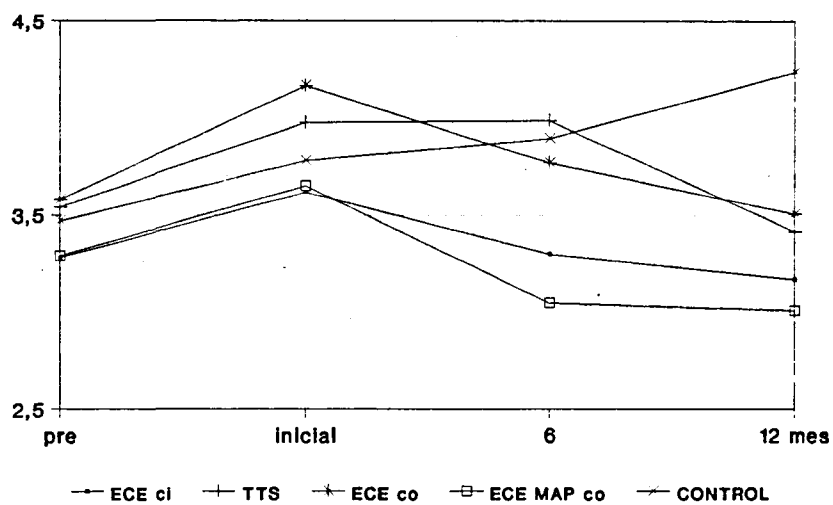


Figura 5.13.- Modificacions de l'Index aterogènic. Els valors amb desviació estandard i la significació estadística (quan s'ha detectat) es troben en les taules XXXII<sup>R</sup> i XXXIX<sup>R</sup> (planes 258 i 268).

no es clar, encara que sembla que els estrògens poden modular la síntesi de les apoproteïnes (Deeley 479, Schaefer 483).

Múltiples estudis han demostrat que les lipoproteïnes d'alta densitat (HDL) són un important predictor negatiu del risc de coronariopaties. Llevat de l'edat, els nivells de HDL són el predictor més potent de mortalitat cardiovascular per dones amb colesterol inferior a 260 mg/dL (Bush 463). Inclús xifres de colesterol HDL relativament altes poden compensar valors elevats de colesterol total a plasma. Inversament, s'ha observat en diversos estudis que els nivells de la fracció HDL baixos són el factor més important de risc cardiovascular (Bush 463). En aquests estudis les HDL i els triglicèrids es correlacionen de manera inversa, suggerint un defecte en l'activitat de la lipoprotein lipasa. No sols amb l'administració de fàrmacs (àcid nicotínic, gemfibrozil, estrògens,...) sinó també quan es deixa de fumar o es practiquen certes activitats esportives o es perd pes, s'ha observat augments de les HDL. En totes aquestes situacions l'activitat de la lipoprotein lipasa és més alta i quan augmenta la concentració de les HDL, els triglicèrids disminueixen.

Les pacients amb menopausa quirúrgica del nostre estudi que havien rebut 17- $\beta$ -estradiol transdèrmic varen presentar els menors augments de HDL entre totes les pacients tractades, així com els majors descensos de triglicèrids, suggerint per un cantó un menor augment en l'activitat de la

lipoprotein lipasa i per l'altre un descens insignificant en l'activitat de la lipasa hepàtica. Per altra banda els grups de tractament amb estrògens per via oral presenten augments de les lipoproteïnes d'alta densitat més importants i descensos dels triglicèrids menys intensos, reflectint una major activitat de la lipasa hepàtica.

Amb el tractament hormonal substitutiu s'observa una disminució dels nivells plasmàtics del colesterol LDL i quan aquest s'administra per via transdèrmica, en la nostra sèrie hem detectat descensos notoris dels triglicèrids.

L'interpretació d'aquests resultats en funció d'una alteració metabòlica dels lípids, lipoproteïnes o apolipoproteïnes es veu facilitada per el càlcul d'índexs que reflexen l'aterogenicitat. Així augments de l'índex colesterol total / HDL o descensos dels índex LDL / Apo B i HDL-Apo A/HDL indiquen un major efecte aterogènic. Així un altre conclusió del nostre estudi és el menor efecte del tractament sobre els índex aterogènics als 6 mesos que a l'any. Aquesta resposta més intensa als 12 mesos reforça l'idea que els canvis observats en el metabolisme lipídic no són deguts a efectes transitoris de les hormones administrades, sinó que cal un període de temps superior, el temps necessari per a que l'inducció dels enzims a nivell hepàtic sigui manifesta. Normalment aquesta situació te lloc entre els 3 i els 6 mesos (Deslypere 663). Per això es especialment important controlar els canvis del perfil lipídic més enllà de 6 mesos.

## CORRELACIONS ENTRE ELS PERFILS HORMONAL I LIPIDIC

L'arteriosclerosi és una malaltia amb una patogènia multifactorial i els factors que la poden predisposar s'han anomenat factors de risc (Stamler 435 i 664). Entre aquests els hi ha que no es poden modificar (edat, sexe, carga genètica,...) i d'altres que sí. D'aquests últims són els lípids i les lipoproteïnes plasmàtiques.

Ja Luden a 1917 va insinuar el paper que les hormones (en el seu cas, la funció del tiroides) poden tenir sobre les modificacions els lípids plasmàtics (665). Estudis posteriors varen demostrar l'influència de les hormones del tiroides sobre el colesterol i altres lípids i lipoproteïnes (Hromadová 666). Altres hormones com la del creixement (GH), la insulina, els glucocorticoides, l'adrenalina i la norepinefrina, els esteroides sexuals, l'AMP cíclic i el glucagó també han demostrat poder influir sobre les lipoproteïnes (Hromadová 666). No sols la variabilitat dels nivells endògens, sinò també l'administració exògena d'aquestes hormones produeix canvis en el perfil lipídic. Així l'administració per via oral d'estrògens a dones postmenopàusiques s'associa a augments de l'HDL i descensos del LDL (45-47, 49-53). Aquest fet també s'ha observat en el nostre estudi.

La relació entre els nivells plasmàtics d'estrògens amb els lípids i lipoproteïnes plasmàtiques circulants no ha estat encara definida totalment (Longcope 502). Un factor a considerar ací és el fet de que els canvis hormonals que

tenen lloc a la pubertat o durant el cicle menstrual normal tenen un efecte molt escàs sobre el perfil lipídic (Ducharme 667, Woods 668) tot i que Oliver i Boid (669) varen detectar augments del colesterol total durant la fase ovulatòria del cicle. Emperò amb la menopausa, els nivells d'estrògens tenen una devallada importantíssima (Judd 4,6,16; Chakravarti 5; Keller 19; Longcope 111, 112) i per altra banda hi ha evidència de que la menopausa s'associa amb augments del colesterol total i LDL (Kannel 239, Weiss 454, Hjortand 455, Shibata 456, Lindquist 461, González-Merlo 462). Kim (670) en un estudi sobre 71 dones d'aproximadament 50 anys va descriure augments del colesterol de 70 mg/dL amb la menopausa. Aquest augment és degut a un augment de la fracció LDL.

Moltes preguntes sobre els canvis de les lipoproteïnes a la menopausa romanen sense resposta. Concretament les relacions entre els canvis en els nivells circulants d'estrògens i els nivells de lípids i lipoproteïnes. Discutir de com el tractament hormonal substitutiu i les modificacions que aquest indueix en el perfil hormonal poden modificar el perfil lipídic és el nostre objectiu en aquesta part de l'estudi.

Encara que en el nostre estudi s'observa que les pacients amb augments de FSH o de LH són les que presenten també majors increments en els nivells de colesterol total, les correlacions més intenses i significatives es detecten al comparar l'evolució de l'estradiol amb la del colesterol.

Així en les pacients amb menopausa espontània (Taula XLII<sup>R</sup>) a majors descensos de l'estradiol es corresponien més grans augments del colesterol total ( $r = - 0,353$ ;  $p < 0,001$  als 12 mesos). Haffner (671) emperò, en un estudi sobre 96 dones premenopàusiques no va detectar correlacions significatives entre els nivells d'estradiol i els de colesterol. És important en aquest punt considerar que les dones d'aquest últim estudi (671) van ser incloses sense tenir en compte la fase del cicle i per tant la variabilitat dels nivells d'estrògens era molt alta. També és interessant la correlació entre els nivells d'estradiol i LDL car quant més gran és l'increment de l'estradiol plasmàtic més gran és també el descens del colesterol LDL en les pacients amb menopausa espontània.

Es curiós observar que els canvis del colesterol total i els del colesterol LDL són reflexe l'un de l'altre. Així quan copsem la correlació entre els canvis de la FSH i els canvis del colesterol total i observem  $p$  significatives, detectem també una  $p$  molt semblant amb els canvis del LDL (Taula XL<sup>R</sup> i XLIV<sup>R</sup>). El mateix s'observa en les pacients amb menopausa quirúrgica entre els canvis de la LH i els del colesterol total i LDL amb coeficients de correlació ( $r$ ) significatius en ambdos casos (Taula XLV<sup>R</sup>) i entre els canvis de l'estradiol en dones amb menopausa espontània i les modificacions detectades en el colesterol i el LDL (Taula XLII<sup>R</sup>). Fins i tot amb les modificacions de la SHBG la situació es repeteix (Taula XLVII<sup>R</sup>). Totes aquestes observacions suggereixen que l'atur del funcionament ovàric

(en el cas de la menopausa espontània) o la castració amb l'estat d'hipoestrogenèmia resultant poden ser responsables al menys en part de l'augment del colesterol i sobre tot de les LDL que és típic de les dones postmenopàusiques (Kannel 239, Weiss 454, Hjortand 455, Shibata 456, Lindquist 461).

Les modificacions de l'apolipoproteïna B també tenen una evolució semblant a la del LDL en relació als canvis de l'estradiol i de la FSH (Taules XL<sup>R</sup>, XLII<sup>R</sup> i XLVI<sup>R</sup>). Aquesta troballa és del tot lògica si considerem que el 95% de la massa proteica de les LDL es format per apolipoproteïna B (Gómez 416)

Destaca el fet de que tant en la menopausa quirúrgica com en la espontània s'ha detectat correlacions significatives estadísticament entre els canvis en l'estradiol i en l'HDL. Així a mesura que augmentava més l'estradiol també ho feien els nivells d'HDL. Masarei (503) també va observar resultats semblants als nostres, però la majoria d'autors que han valorat aquesta situació (Longcope 502, Haffner 671, Semmens 672) no han estat capaços de detectar coeficients de correlació significatius entre estradiol i HDL-colesterol. Això pot explicar-se per el fet de que la majoria de les nostres pacients estan sota règims de substitució hormonal per via oral, i quan els estrògens són administrats oralment, l'absorció es mitjança la vena porta i d'ací al fetge, resultant d'aquesta manera que el fetge es veu exposat a concentracions d'estrògens superiors a les fisiològiques donat que quan l'estrògen es sintetitzat per

l'ovari o quan es administrat per vies parenterals el fetge només és exposat a una fracció car entre un 20 i un 30% del mateix és metabolitzat per teixits extraesplàcnics (Longcope 673).

La correlació detectada entre les modificacions de la concentració de SHBG i d'HDL-colesterol (Taula XLVII<sup>R</sup>) confirma els resultats d'estudis previs de Logcope (502), Masarei (503), Haffner (671) i Semmens (672). Per altra banda també observem coeficients de correlació significatius estadísticament al valorar els canvis de la SHBG en relació a les modificacions dels triglicèrids. Aquest últim fet no pot deixar de sorprendre, car el detectat per altres autors és justament una relació inversa entre SHBG i triglicèrids (Longcope 502) que de més a més s'explica lògicament. En efecte, concentracions més altes de SHBG impliquen menor quantitat d'estradiol lliure i sabem que l'estradiol estimula l'unió de les apolipoproteïnes B que formen part de les LDL als receptors hepàtics d'apolipoproteïnes B i E. Aquesta unió inhibeix l'activitat de l'enzim hidroximetilglutaril-coenzim A-reductasa amb la consegüent supressió de la síntesi endògena de colesterol i acúmulo d'acetil-CoA. L'acetil-CoA mitjançant l'AcilCoA colesterol acil transferasa originarà esters de colesterol que són la forma de reserva intracel·lular i mitjançant l'acció de la diacilgliceril acil transferasa participarà en la síntesi de triglicèrids. Llavors augments de la SHBG es corresponen amb menors nivells d'estradiol lliure, menor fixació de les apolipoproteïnes B i E a llurs receptors hepàtics, menor



inhibició de l'activitat de l'hidroxi-metil-glutaril-coenzim A-reductasa i menor síntesi de triglicèrids.

Els nostres resultats amb aquesta evolució paral·lela entre els canvis a la SHBG i el HDL-colesterol i els triglicèrids no s'expliquen per tot l'anterior i pot ser deguda novament al fet de que aproximadament el 74% de les pacients tractades ho són per via oral i amb estrògens conjugats equins. Els estrògens conjugats amb el seu primer pas hepàtic produeixen una major estimulació enzimàtica a nivell del fetge i tant la SHBG, com la fracció HDL del colesterol i els triglicèrids són sintetitzats en aquest orgà. L'estrògen arriba directament al fetge, sense estar lligat a la SHBG, per la via portal i produïx els seus efectes metabòlics inhibint l'activitat de la hidroxi-metil-glutaril-coenzim A-reductasa i de la triglicèrid-lipasa hepàtica (augment dels triglicèrids), estimulants l'activitat de lipoprotein-lipasa (augment de l'HDL) i en general produint un augment de la síntesi proteica hepàtica (augment de la SHBG, TBG, Sustracte de la renina,...). Llavors, tal vegada la síntesi de tots tres potser sigui estimulada mitjançant mecanismes similars en certes situacions i així s'explicaria aquesta relació positiva entre els augments de la SHBG, HDL i triglicèrids.

**CAPITOL 6**

**CONCLUSIONS**

## PARAMETRES CLINICS

1) La dosi de 2,5 mg al dia d'acetat de medroxiprogesterona administrada seqüencialment durant 12 dies de cada cicle es insuficient per a estalviar a l'endometri de creixements proliferatius i d'hiperplàsies, però provablement aquesta mateixa dosi sigui segura si s'administra continuadament.

2) El tractament hormonal substitutiu (THS) en les pautes terapèutiques estudiades i amb els fàrmacs i dosis utilitzats no és per se un desencadenant d'hipertensions ni agreuja les ja establertes.

3) No pot atribuir-se a l'efecte del THS l'increment del pes detectat a les pacients tractades, car presenten augments de pes inferiors als detectats en els grups testimoni.



## PERFIL HORMONAL

### EFFECTE DE LA CASTRACIO SOBRE EL PERFIL HORMONAL

4) Paral·lelament al descens de l'estradiol augmenten intensament les gonadotrofines. L'estradiol i l'estrona que es troben de 10 a 15 cops més baixos després de la castració, encara es detecten, suggerint fonts extra-ovàriques de formació. Tanmateix els nivells d'estrògens (estradiol i estrona) detectats en condicions basals en les pacients amb menopausa espontània no difereixen dels observats després de la castració.

5) La manca d'estrògens secundària a l'ablació d'ambdós ovaris es tradueix en un descens dels nivells de la prolactina.

6) Amb la castració s'observen nivells significativament més baixos de testosterona i d'androstenediona suggerint doncs un paper important de l'ovari en la síntesi d'aquests esteroides.

7) Tanmateix, les modificacions observades a la dehidroepiandrosterona sulfat en les pacients després de la castració no són significatives, tenint doncs els ovaris un paper poc rellevant a la síntesi de la mateixa.

8) Un altre fet que reafirma l'importància de l'ovari en la síntesi d'aquestes hormones és l'observació de que en les dones castrades es detecten valors permanentment inferiors de testosterona i d'androstenediona al comparar-les amb les dones amb menopausa espontània, mentre que no hi ha diferències en els nivells de DHEA-sulfat.

9) Al mancar l'estímul dels estrògens i al ser la relació andrògens/estrògens favorable als primers és lògic el descens dels nivells de SHBG.

#### EFFECTES DEL TRACTAMENT SOBRE EL PERFIL HORMONAL

10) L'efectivitat del THS per a disminuir els valors de les gonadotrofines depèn tant de les dosis d'estrògens com del temps i del moment d'inici del tractament.

11) Tot i que els valors de FSH als 6 mesos i sobretot als 12 són significativament inferiors als basals, no arriben mai a assolir valors dins del rang premenopàusic. Les xifres de LH presenten les mateixes tendències. L'absència de diferències entre pacients quirúrgiques i espontànies pot suggerir que a partir de la menopausa provablement no hi ha d'altres factors endògens que regulin la secreció de gonadotrofines per l'hipòfisi.

12) Independentment del tipus de menopausa tots els tractaments són igual d'efectius en produir descensos dels nivells de les gonadotrofines. Tanmateix al comparar els canvis en el grup control front els dels grups tractats es detecten diferències que són significatives a l'any.

13) Les determinacions d'estradiol demostren que tant l'administració per via transdèrmica com per via oral són igualment efectives per a augmentar els nivells plasmàtics fins valors propers als detectats en dones premenopàusiques a la fase fol·licular. Les pacients amb menopausa natural mostren els mateixos trets que les quirúrgiques.

14) Paral·lelament amb els canvis en les xifres d'estradiol es detecta un augment significatiu en les d'estrone en tots els grups tractats. Aquest augment és molt superior en els tres grups d'estrogenoterapia per via oral, tant que les diferències amb el transdèrmic arriben a tenir significació estadística. La relació estradiol/estrone en el grup transdèrmic del nostre estudi es propera a 1/1, mentre que en els grups d'estrogenoterapia oral s'acosta a 1/2.

15) El THS provoca descensos significatius de la prolactina i escases modificacions en els nivells d'andrògens (testosterona, androstenediona i DHEA-s) tant a les dones amb ooforectomia com a les dones amb menopausa natural.

16) En les pacients quirúrgiques tractades es detecta als 6 mesos en tots els grups augments dels nivells de SHBG que els fa pràcticament equiparables als valors previs. Aquest augment es mantingut en els grups d'estrogenoteràpia oral, no en el transdèrmic, sent als 12 mesos els valors clarament superior als previs a l'ooforectomia. Les pacients amb menopausa espontània presenten les mateixes tendències de resposta al tractament.

## PERFIL LIPIDIC

### EFFECTE DE LA CASTRACIO SOBRE EL PERFIL LIPIDIC

17) Amb l'ooforectomia bilateral no s'observen modificacions del colesterol total. Tanmateix en la fracció HDL hi ha un descens significatiu i en la LDL un augment significatiu en tots els grups als 3 mesos després de la cirurgia situació es manté en el grup control als 6 i 12 mesos del seguiment.

Aquesta modificació de les fraccions del colesterol, augment de les LDL i descens de les HDL, podria explicar la manca de canvis del colesterol total.

18) Els triglicèrids després de la cirurgia no presenten canvis importants en cap dels grups.

19) L'apolipoproteïna A-I presenta després de la castració una tendència al descens que no és significativa en cap grup. L'apolipoproteïna B presenta canvis discrets i en sentit contrari als detectats en l'Apo A-I. La menopausa quirúrgica implica doncs una tendència a l'augment dels valors d'Apo B.

20) Tot i que amb la menopausa quirúrgica les modificacions de l'índex aterogènic no arriben a situacions patològiques, s'observa un ascens important i significatiu de l'IA ja als 3 mesos de l'ooforectomia que a l'any supera els límits recomenats ( $IA = 4,24$ ).



Aquests resultats indiquen que l'ooforectomia bilateral comporta una sèrie de canvis metabòlics que han estat associats amb el risc de patologia cardiovascular: descens de la fracció HDL del colesterol, augment de la fracció LDL, descens de l'Apo A-I i augment de la B, així com augment de l'index aterogènic. Podriem concloure doncs, que els nostres resultats suggereixen que la menopausa quirúrgica modifica els nivells dels lípids i lipoproteïnes de forma prou per a produir un augment del risc de malalties cardiovasculars, però que la magnitud d'aquests canvis no es suficient per a augmentar l'incidència d'aquesta patologia.

#### EFFECTES DEL TRACTAMENT SOBRE EL PERFIL LIPIDIC

21) Als 12 mesos tots els règims de THS produeixen descensos significatius del colesterol total a les pacients amb menopausa natural, mentre que a les pacients amb ooforectomia bilateral no es varen detectar canvis. Aquest fet permet suggerir que l'efecte pertorbador de la castració sobre els nivells de colesterol total requereix de més temps que 12 mesos per a fer-se evident.

22) Concomitant amb els canvis descrits la fracció LDL del colesterol presenta una evolució semblant a la del colesterol total i suggereix que els canvis del colesterol total depenen probablement dels detectats en la seva fracció LDL.

23) El THS produeix augments de la fracció HDL del colesterol. En les pacients amb menopausa espontània aquests augments són més importants en els grups d'administració cíclica d'acetat de medroxiprogesterona. El THS en les pacients amb menopausa quirúrgica s'observen augments de l'HDL ja als 6 mesos de tractament en tots els grups d'administració oral, mentre que per a observar canvis en la via transdèrmica són necessaris 12 mesos.

Resumint, en el nostre estudi s'ha detectat poques modificacions en el colesterol total però és interessant comentar també que això es degut a que els descensos de la fracció LDL s'han "compensat" amb augments paral·lels de les HDL.

24) El THS no sembla afectar els triglicèrids de les dones de l'assaig en els règims per via oral; mentre que la via transdèrmica va presentar disminucions significatives dels triglicèrids.

25) Amb el THS s'observa una tendència a l'augment dels nivells d'Apo A-I i al descens de l'Apo B. Aquest patró evolutiu es mantingut en el temps. En la nostra sèrie els augments de l'Apo A i de l'HDL, s'observen més intensos en els grups de tractament oral continuat, fet que reforça l'hipòtesi de que sent la menopausa una situació de carència hormonal permanent, la substitució permanent presenta també avantatges a nivell metabòlic.

26) El THS indueix als 12 mesos descensos importants en l'índex aterogènic. L'absència del THS, indueix increments al voltant o superiors al 20%. El grup d'administració continuada d'estrògens i gestàgens és el que presenta a la fi de l'estudi els valors d'índex aterogènic més baixos, donant a aquest règim terapèutic un argument més per a la seva utilització.

27) S'observa un major efecte del THS sobre els índex aterogènics als 12 mesos que als 6, suggerint que els canvis observats en el metabolisme lipídic no són deguts a efectes transitoris del THS, sinò que cal un període de temps superior per a que l'inducció dels enzims a nivell hepàtic sigui manifesta. Per això es especialment important controlar els canvis del perfil lipídic més enllà de 6 mesos.

## CORRELACIONS ENTRE ELS PERFILS HORMONAL I LIPIDIC

28) Els canvis del colesterol i els del LDL són reflexe l'un de l'altre. Les dones amb majors augments de d'E<sub>2</sub> són les que presenten també majors descensos del colesterol. També hi ha una correlació entre E<sub>2</sub> i LDL, a més gran increment de l'E<sub>2</sub> més gran descens del LDL en les dones espontànies.

29) De més a més quan copsem la correlació entre els canvis de la FSH o LH i els canvis del colesterol i observem p o r significatives, detectem també una p o r semblants amb els canvis del LDL. Igual succeïx entre els canvis de l'E<sub>2</sub> en dones amb menopausa espontània i les modificacions del colesterol, de les LDL i de l'Apo B. Fins i tot amb les modificacions de la SHBG la situació es repeteix.

Totes aquestes observacions suggereixen que l'atur del funcionament ovàric o la castració amb l'estat d'hipoestrogenèmia resultant poden ser responsables al menys en part de l'augment del colesterol i sobre tot de les LDL que és típic de les dones postmenopàusiques.

30) Amb la menopausa i el THS s'ha detectat correlacions significatives entre els canvis en l'estradiol i en l'HDL. Així a mesura que augmentava més l'estradiol també ho feien els nivells d'HDL.

31) El THS per via oral (aproximadament el 74%) explica les correlacions entre SHBG i HDL i SHBG i triglicèrids.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1.- Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition: Evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 65: 1231-1237
- 2.- Gosden RG. Follicular status at the menopause. *Human Reproduction.* 1987; 2: 617-621
- 3.- Nicosia SV. Ovarian changes during the climateric. En Mastroianni L Jr. y Paulsen CA (eds): *Aging, reproduction and the climateric.* Plenum. New York. 1986 : 179-185
- 4.- Judd HL, Judd GE, Lucas WE, Yen SSC. Endocrine function of the postmenopausal ovary: Concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1974; 39: 1020 - 4
- 5.- Chakravarti S, Collins WP, Forecast JD et al. Hormone profiles after menopause. *Br Med J.* 1976; ii: 784 - 6
- 6.- Judd HL. Hormonal dynamics associated with the menopause. *Clin Obstet Gynecol.* 1976; 19: 775 - 88
- 7.- Brenner PF. The menopausal syndrome. *Obstet Gynecol.* 1988; 72: 6 - 11 (supp)
- 8.- Grodin JM, Siiteri PK, MacDonald PC. Source of estrogen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1973; 36: 207 - 14

9.- Mishell DR. Estrogen replacement therapy: an overview. Am J Obstet Gynecol. 1989; 161: 1825 - 7

10.- MacDonald PC, Edmond CD, Hemsell DL, Porter JC, Siiteri PK. Effect of obesity on conversion of androstendione to estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol. 1978; 130: 448 - 55

11.- Simpson ER, Merrill JC, Hollub AJ et al. Regulation of estrogen biosynthesis by human adipose cells. Endocr Rev. 1989; 10: 136 - 41

12.- von Holst Th. Nebennierenrindenfunktion in der Postmenopausen und im Senium. En: Lauritzen C. Menopause. Hormonsubstitution heute 2. Edition Informed. München. 1989: 9 - 15

13.- Utian WH. Biosynthesis and physiologic effects of estrogen and pathophysiologic effects of estrogen deficiency: a Review. Am J Obstet Gynecol. 1989; 161: 1828 - 31

14.- Norman AW, Litwack G. Estrogens and Progestins. En: Norman AW, Litwack G (eds) Hormones. Academic Press. Orlando Florida. 1987: 515 - 564

15.- Bringer J, Hedon B, Orsetti A, Jaffiol C. Exploration hormonale de la femme. Encycl Med Chir. Gynécologie. Paris, Francia. 1987: 73 C<sup>05</sup>

16.- Judd HL, Shamonik IM, Frumar AM, Lagasse LD. Origin of serum estradiol in postmenopausal women. Obstet Gynecol. 1982; 59: 680 - 4

17.- Baird DT, Guevara A. Concentration of unconjugated estrone and estradiol in peripheral plasma in nonpregnant women throughout the menstrual cycle, castrate and postmenopausal women and in men. J Clin Endocrinol Metab. 1969; 29: 149 - 56

18.- Utian WH. The fate of untreated menopause. Obstet Gynecol Clinics. 1987; 3: 1 - 12

19.- Keller PJ. Endokrinologie der Peri- und Postmenopause. En: Lauritzen C. Menopause Hormonsubstitution heute. Perimed Fachbuch. Erlangen. 1987: 10 - 15

20.- Brown KH, Hammond ChB. Urogenital atrophy. Obstet Gynecol Clin. 1987; 1: 13 - 32

21.- Ringe JD. Morbidität und Mortalität der senilen Osteoporose - Spätfolgen verpaßter Prävention. En: Lauritzen C. Menopause. Hormonsubstitution heute 2. Edition Informed. München. 1989: 92 - 99



22.- Genant HK, Baylink DJ, Gallagher JC. Estrogens in the prevention of osteoporosis in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol. 1989; 161: 1842 - 1846

23.- Ringe JD. Menopause und kardiovaskuläre Erkrankungen. En: Lauritzen C. Menopause Hormonsubstitution heute. Perimed Fachbuch. Erlangen. 1987: 64 - 70

24.- Kaplan NM. Estrogen replacement therapy: effect on blood pressure and other cardiovascular risk factors. J Reprod Med. 1985; 39(sup): 802 - 3

25.- Hirvonen E, Lipasti A, Mälkönen M et al. Clinical and lipid metabolic effects of unopposed oestrogen and two oestrogen-progestogen regimens in postmenopausal women. Maturitas. 1987; 9 (1): 69-79

26.- Moore JW . Effects of oral hormone replacement therapy on liver function tests. Maturitas. 1987; 9 (1):7-15

27.- Weinstein L. Efficacy of a continuous estrogen-progestin regimen in the menopausal patient. Obstet Gynecol. 1987; 69 (6): 929 - 932

28.- Utian WH. Transdermal estradiol overall safety profile. Am J Obstet Gynecol. 1987; 156 (5): 1335 - 1338

29.- Whitehead MI, Fraser D. Controversies concerning the safety of estrogen replacement therapy. Am J Obstet Gynecol 1987; 156 (5): 1313 - 1322

30.- Notelovitz M. Estrogen replacement therapy: Indications, contraindications, and agent selection. Am J Obstet Gynecol. 1989; 161: 1832 - 41

31.- Sarrel PM. Estrogen replacement therapy. Obstet Gynecol. 1988; 72 (sup): 2 - 5

32.- Riis BJ, Thomsen K, Ström V, Christiansen C. The effect of percutaneous estradiol and natural progesterone on postmenopausal bone loss. Am J Obstet Gynecol. 1987; 156 (1): 61-65

33.- Smith R. Osteoporosis: cause and management. Br Med J. 1987; 294 (2): 329-332

34.- Miller RW. What to tell customers about Osteoporosis and Calcium & Estrogen. Pharmacy Times. 1985 (Nov): 36-38

35.- Evans RA. The diagnosis of postmenopausal osteoporosis. Med J Aust. 1987; 146 (3): 285-286

36.- Stevenson JC. Postmenopausal bone loss and osteoporosis. In: The climateric and beyond. Ed. Zichella L, Whitehead MI & van Keep PA. The parthenon publishing group. New Jersey 1987 (125 - 135)

37.-Aitken JM. Osteoporosis and its relation to estrogen deficiency. In: The management of the menopause & postmenopausal years. Ed. Campbell S. MTP Press Limited. Lancaster UK. 1975; (225-236)

38.- 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; 316: 1105 - 1110.

39.- Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA et al. Prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. N Engl J Med. 1985; 313: 1044 - 1049.

40.- Rosenberg L, Armstrong B, Jick H. Myocardial infarction and estrogen therapy in postmenopausal women. N Eng J Med. 1976; 294: 1256 - 9

41.- Thompson SG, Meade TW, Greenberg G. The use of hormonal replacement therapy and the risk of stroke and myocardial infarction in women. J Epidemiol Community Health. 1989; 43: 173 - 178

42.- Knopp RH. The effects of postmenopausal estrogen therapy on the incidence of arteriosclerotic vascular disease. *Obstet Gynecol.* 1988; 72 (sup): 23 - 29

43.- Hazzard WR. Estrogen replacement and cardiovascular disease: serum lipids and blood pressure effects. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161: 1847 - 53

44.- Bonithon-Kopp C, Scarabin PY, Darne B, Malmejac A, Guize L. Menopause-related changes in lipoproteins and some other cardiovascular risk factors. *Internat J Epidemiol.* 1990; 19: 42 -48

45.- Wallace RB, Hoover J, Barrett-Connor E, Rifkind BM, Hunninghake DB, MacKenthun A, Heiss G. Altered plasma lipid and lipoprotein levels associated with oral contraceptive and oestrogen use. *Lancet.* 1979; ii: 111 - 115

46.- Fähræus L. The effects of estradiol on blood lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 1988; 72 (supp): 18 - 22

47.- Fähræus L, Larsson-Cohn U, Wallentin L. Lipoproteins during oral and cutaneous administration oestradiol to menopausal women. *Acta Endocrinol.* 1982; 101: 597-602.

48.- Hass S. The effects of transdermal estradiol in hormones and metabolic dynamics over a six-week period. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 671 - 674

49.- Basdesvant A, De Lignieres B, Guy-Grand B. Differential lipemic and hormonal responses to oral and parenteral 17- $\beta$ -estradiol in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol. 1983; 147 : 77 - 81

50.- Elkik F, Gomfiel A, Mercier-Bodard C, Kuttenn F, Guyenne PN, Corvol P, Mauvais-Jarvis P. Effects of percutaneous estradiol and conjugated estrogens on the level of plasma proteins and triglycerids in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol. 1982; 143: 888 - 892.

51.- Gustafson A, Svanborg A. Gonadal steroid effects on plasma lipoproteins and individual phospholipids. J Clin Endocrinol 1972; 35: 203 - 207.

52.- Wallentin L, Larsson-Cohn U. Metabolic and hormonal effects of postmenopausal estrogen replacement treatment. II. Plasma lipids. Acta Endocrinol. 1977; 86: 597-607.

53.- Wahl PW, Walden R, Knopp J et al. Lipid and lipoproteins triglyceride and cholesterol interrelationships: Effects of sex hormone use, and hyperlipidemia. Metabolism. 1984; 33: 502 -

54.- Jensen J, Riis BJ, Ström V, Nilas L, Christiansen C. Long-term effects of percutaneous estrogens and oral progesterone on serum lipoproteins in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 66-71.

55.- Hirvonen E, Mälkönen M, Manninen V et al. Effects of different progestogens on lipoproteins during postmenopausal replacement therapy. N England J Med 1981; 304: 560 - 563

56.- Luciano AA, Turksoy RN, Carleo RNJ, Hendrix JW. Clinical and metabolic responses of menopausal women to sequential versus continuous estrogen and progestin replacement therapy. Obstet Gynecol 1988; 71: 39 - 43

57.- Thom MH, Studd JWW. Hormone implantation. Br Med J. 1980; 1: 848 - 850

58.- Wren BG. Oestrogen replacement therapy. The management of an endocrine deficiency disease. Med J Austr. 1985; 142(sup): 2 - 15

59.- Sitruk-Ware R. Estrogen therapy during menopause. Practical treatment recommendations. Drugs. 1990; 39: 203 - 217

60.- Larsson-Cohn U, Wallentin L. Sex steroids and lipoproteins. En: Greenblatt RB. A modern approach to the perimenopausal years. Walter de Gruyter. Berlin, Deutschland. 1986; 149-152

61.- Whitehead MI. The development of transdermal estradiol therapy. En: Whitehead MI, Schenkel L. Transdermal hormone replacement. Long-term effects. Parthenon Publishing Group. New Jersey, USA. 1990: 13 - 22

62.- Nachtigall LE, Utian WH. Comparative efficacy and tolerability of transdermal estradiol and conjugated estrogens. A double-blind multicentre study. En: Lauritzen C. Transdermal estrogen substitution. Hans Huber Publishers. Bern, Switzerland. 1987: 37 - 49

63.- Hammond CB. Estrogen replacement therapy: What the future holds. Am J Obstet Gynecol. 1989; 161: 1864 - 8

64.- Roussel P. Système physique et moral de la femme ou tableau philosophique de la constitution, de l'état organique du temperament, des moeurs et des fonctions propre au sexe. Vincent. Paris. 1775

65.- Utian WH. The etiology of menopause. In: Utian WH. Menopause in modern perspective: a guide to clinical practice. Appelton-Century-Croffts. New York. 1980. (16-21)

66.- Aiman J. A history of human fertility. In: Aiman J. Infertility: Diagnosis and manegement. Springer-Verlag. New York. 1984 (1-3).

67.- Studd JW; Chakrauartis L. Practical problems of the treatment of climateric syndrome. Postgrad Med J. 1976; 52: 60 - 64.

68.- Koninckx PR. Menopause: The begining of a curable disease or a lucky phenomenon? The climateric an update. Ed Herendael & MDT Press Ld. Lancaster. 1984. (3 - 10)

69.- Marañon G. (1919). Prólogo a la edad crítica. Obras Completas. Tomo VIII. Ensayos. Ed Espasa Calpe. Madrid 1972

70.- Anderson E. Characteristics of menopausal women seeking assistance. Am J Obstet Gynecol. 1987; 156 (2):428-433

71.- Piscitelli JT, Parker RT. Primary care in the postmenopausal women. Clin Obstet Gynecol. 1986; 22 (2): 531-536

72.- Baden WF, Thornton DR. Primary health care for obstetricians and gynecologist. Williams & Wilkins. Baltimore. 1980.

73.- Parker RT. Woman: The climaterium and the years that follow. Clin Obstet Gynecol. 1986; 29 (2) : 441 - 442

74.- Vanrell JA; Castelo-Branco C, Celades M. Importancia de las unidades de menopausia. En: Comino R. La menopausia. Ediciones CEA. Madrid. 1990: 83 - 93

75.- Bercovici JP, Boog G. Physiologie ovarienne et regulation neuro-endocrinienne du cycle menstruel. Encycl Méd Chir. (Paris, France), Gynecologie, 30 A<sup>10</sup>, 4-1986.



76.- Baker TG. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. Proc R Soc. 1963; 158: 417 - 433

77.- Block E. Quantitative morphological investigations of the follicular system in women: Variations at different ages. Acta Anat. 1952; 14:108 - 12

78.- Costoff A, Mahesh VB. Primordial follicles with normal oocytes in the ovaries of postmenopausal women. J Am Geriatr Soc. 1975; 23: 193 - 196

79.- Ferrer-Barriendos J. Menopausia y climaterio. Aspectos epidemiológicos. Menopausia precoz y tardía. En: Embarazo y adolescencia. Menopausia y climaterio. Libro de Actas 19 congreso nacional de ginecología. Oviedo. 1987: 93 - 120

80.- Gosden RG. Biology of menopause. The causes and consequences of ovarian ageing. Academic Press. London. 1985: 26 - 89

81.- Gosden RG. Follicular status at the menopause. Human Reprod. 1987; 2: 617 - 621

82.- Inhibin and the menopausal transition. MacNaughton J, Bangah M, McCloud P, Burger H. Sixth International Congress on the Menopause. Abstracts book. Bangkok. 1990: 8

83.- Judd HL, Shamoki JM, Furmar AM et al. Origin of serum estradiol in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 1982; 59: 680 - 686

84.- Kopera H. Estrogens and psychic functions. In: Ageing and estrogens. *Frontiers of Hormone Research.* Vol 2. Dirs. Van Keep PA, Lauritzen C. S Karger. Basilea. 1973

85.- Yen SSC. The biology of menopause. *J Reprod Med.* 1977; 18: 287 - 291

86.- Anderson ABM. The menopause. En: Sherman RP. *Reproductive physiology.* Blackwell. Oxford. 1979

87.- Lee SJ, Lemton EA, Sexton L, Cooke ID. The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH, oestradiol and progesterone in women with regular menstrual cycles. *Human Reprod.* 1988; 3: 851 - 854

88.- Ying SY. Inhibins, activins and follistatins: Gonadal proteins modulating the secretion of follicle stimulating hormone. *Endocr Rev.* 1988; 9: 267 - 271

89.- Veldhuis JD, Evans WS, Rogol AD. Pituitary self-priming action of gonadotropin-releasing-hormone: kinetics of oestradiol's potentiating effect on gonadotropin-releasing-hormone; facilitated luteinizing hormone and follicle stimulating hormone release in healthy postmenopausal women. *J Clin Invest.* 1986; 77: 1849 - 1856.

90.- Geller S, Scholler R. FSH, and LH pituitary reserve and output in the postmenopause. *Maturitas*. 1980; 2: 45 - 52

91.- Shibasaki HI, Silva de Sé MF. Effects of oestradiol on the pituitary response to intravenous stimulation with luteinizing-hormone-releasing-hormone in menopausal women. *Fertil Steril*. 1986; 46: 385 - 389

92.- Hutton JD, Murray MAF, Jacobs HS, James VHT. Relation between plasma oestrone and oestradiol, and climateric symptoms. *Lancet*. 1970; i: 678 - 681

93.- Sherman BM, West JH, Korenman SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, Estradiol and Progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *J Clin Endocrinol*. 1976; 42: 629 - 632

94.- Treolar AR, Brynton RA, Behn BG et al. Variations in the human menstrual cycle through reproductive life. In *J Fertil*. 1977; 12: 77 - 85

95.- McBryde JM. The normal postmenopausal endometrium. *J Obstet Gynecol Br Emp*. 1954; 61: 691 - 703

96.- Burguigamon J, Hoyoux C, Reuten A et al. Urinary excretion of immunoreactive LHRH-like material and gonadotropins in different stages of life. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979; 48: 78 - 84

97.- Seyler LE, Reichlin S. Luteinizing hormone releasing factor (LHRF) in plasma of postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 1973; 37: 197 - 203

98.- Botella-Llusiá J, Oriol-Bosch A, Sanchez-Garrido F, Tresguerres JAF. Testosterone and 17- $\beta$ -estradiol secretion of the human ovary I. Normal young women and premenopausal women with endometrial hyperplasia. Maturitas. 1979; 2:1-5

99.- Botella-Llusiá J. Endocrinología de la mujer. 6a. edición. Científico-Médica. Barcelona. 1982: 823 - 843

100.- Botella-Llusiá J. Endocrinología del Climaterio. En: Botella-Llusiá J. La edad crítica. Climaterio y menopausia. Salvat. Barcelona 1990: 29 - 50

101.- Botella-Llusiá J, Oriol Bosch A, Sanchez-Garrido F, Tresguerres JAF. testosterone and 17- $\beta$ -Estradiol secretion on the ovary of normal menopausal women. Maturitas. 1979; 2: 7 - 12

102.- Chang JR, Judd HL. The ovary after menopause. Clin Obstet Gynecol. 1981; 21: 181 - 191

103.- McDonald PC, Vande Wiele RM, Liberman LS. Precursors of the urinary 11-deoxy-17-ketosteroids of ovarian origin. Am J Obstet Gynecol. 1963; 86: 1 - 10

104.- Botella-Llusia J. Nebenniere und Genitale. Arch Gynäk. 1953; 183: 74 - 102

105.- Richardson GS. Hormonal physiology of the ovarian adrenal cortex. En Gold JJ i Josimovitch JB. Gynecologic Endocrinology. Plenum Press. New York. 1987: 65

106.- Judd HL, Lucas WE, Yen SSC. Serum 17- $\beta$ -estradiol and estrone level in postmenopausal women with and without endometrial cancer. J Clin Endocrinol Metab. 1976; 43: 272 - 278

107.- Gambone JV, Pardridge WM, Lagasse LD, Judd HL. In vitro availability of circulating estradiol in postmenopausal women with and without endometrial cancer. Obstet Gynecol. 1982; 59: 416 - 420

108.- von Holst Th, Eggert-Kruse W, Klinga K, Runnebaum B. Die Bedeutung von Übergewicht für die Bioverfügbarkeit der Östrogene bei Frauen in der Prä- und Postmenopause. Akt Endokr Stoffw. 1989; 1: 18 - 23

109.- Longcope C, Pratt JH, Schneider SH, Fineberg SE. In vivo studies on the metabolism of estrogens by muscle and adipose tissue of normal males. J Clin Endocrinol Metab. 1976; 43: 272 - 278

110.- Abraham GE, Lobotsky J, Lloyd CW. Metabolism of testosterone and androstendione in normal and ovariectomized women. J Clin Invest. 1969; 48: 696 - 703

111.- Longcope C, Hunter R, Frantz C. Steroid secretion by the menopausal ovary. Am J Obstet Gynecol. 1980; 138: 564 - 568

112.- Longcope C, Jafee W, Griffing C. Production rates of androgens and estrogens in postmenopausal women. Maturitas. 1981; 3: 215 - 221

113.- Botella-Llusiá J, Oriol-Bosch A, Sanchez-Garrido F, Tresguerres JAF. Testosterone and 17- $\beta$ -estradiol secretion of the human ovary II. Normal postmenopausal women, postmenopausal women with endometrial hyperplasia, and postmenopausal women with adenocarcinoma of the endometrium. Maturitas. 1979; 2: 7 - 12

114.- Schindler AE, Ebert A, Friedrich E. Conversion of androstendione to estrone in human fat tissue. J Clin Endocrinol Metab. 1972; 35: 627 - 630

115.- Perel E, Wilskins D, Killinger DW. The conversion of androstendione to estrone and estradiol to testosterone in breast tissue. J Steroid Biochem. 1980; 13: 89 - 94

116.- Ackerman GE, Smith ME, Mendelson CR et al. Aromatization of androstendione by human adipose tissue stromal cells in monolayer culture. J Clin Endocrinol Metab. 1981; 53: 412 - 417

117.- Schweikert HU, Milevich L, Wilson JD. Aromatization of androstenediones by cultured human fibroblasts. J Clin Endocrinol Metab. 1976; 43: 785 - 795

118.- Mendelsohn CR, Cleland WH, Smith ME et al. Regulation of aromatase activity of stromal cells derived from adypose tissue. Endocrinology. 1982; 96: 1077 - 1085

119.- Schweikert HU, Milevich L, Wilson JD. Aromatization of androstenedione by isolated human hairs. J Clin Endocrinol Metab. 1975; 40: 413 - 417

120.- Naftolin R, Ryan KJ, Petro Z. Aromatization of androstenediona by the diencephalon. J Clin Endocrinol Metab. 1971; 33: 368 - 370

121.- Edmam CD, MacDonald PC. Extraglandular aromatization. Primarily an extrahepatic metabolic process. Gynecol Invest. 1977; 8: 50 - 60

122.- Frisch RE, Canick JA, Tulchinsky D. Human fatty marrow aromatizes androgens to estrogens. J Clin Endocrinol Metab. 1980; 51: 394 - 396

123.- McIndoe JH. Estradiol formation from testosterone by continuous cultured human breast-cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979; 49: 272 - 277

124.- McDonald PC, Grodin JM, Edman CD et al. Origin of estrogen by a postmenopausal woman with a non-endocrine tumor of the ovary and endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol.* 1976; 47: 644 - 650

125.- Nakanishi S. Structure and regulation of the preprotachykinin gene. *Trends Neurosci.* 1985; 41: 1

126.- Schneider HPG. Klimaterium der Frau. Medizinische, psychologische und soziale Aspekte. Schering. Drexler Druck. Bäumenheim. 1983 (42).

127.- Eipper BA, Mains RE. Structure and biosynthesis of pro-adreno-corticotrophin/endorphin related peptides. *Endocrine Rev.* 1980 (1): 1

128.- Pedersen RC, Ling N, Brownie AC. Immunoreactive  $\gamma$ -melanotropin in rat pituitary and plasma: a partial characterization. *Endocrinology* 1982; 110: 825

129.- Swaab DF, Fliers E, Partiman TS. The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age, and senile dementia. *Brain Res.* 1985; 342: 37 - 41



130.- Leshner AI, Walker WA, Johnson AE et al. Pituitary adrenocortical activity and intermale aggressiveness in isolated mice. *Physiol Behav.* 1973; 11: 705 - 708

131.- File SE. Effects of ACTH<sub>4-10</sub> in the social interaction tests of anxiety. *Brain Res.* 1979; 171: 157 - 61

132.- Swaab DF, Fliers E. A sexually dimorphic nucleus in the human brain. *Science.* 1985; 228: 37 - 39

133.- Wilkinson CW, Dorsa DM. The effects of aging on molecular forms of beta-andgamma-endorphins in rat hypothalamus. *Neuroendocrinology* 1986; 43:124-132

134.- Barden N, Dupont A, Labrie F et al. Age-dependent changes in the  $\beta$ -endorphin content of discrete brain nuclei. *Brain Res.* 1981; 208: 209 - 217

135.- Barnen A, Cho G, Porter JC. A reduction in the concentration of immunoreactive corticotropin melanotropin and lipotropin in the brain of the aging rat. *Brain Res* 1982; 232: 345-354

136.- Mutta K, Kato K, Akamine Y et al. Age related changes in feedback regulation of gonadotropin secretion by sex steroids in men. 6<sup>th</sup> Int Congress of Endocrinology. Melbourne (Australia). 1980 (Feb 10-16). Abstract 257

137.- Bates GW. On the nature of the hot flash. Clin Obstet Gynecol N A. 1981; 24: 231-242

138.- Rebar RW, Spitzer IB. The physiology and measurement of hot flushes. Am J Obstet Gynecol. 1987; 1565: 1284 - 1288

139.- Coope J, Thompson JM, Poller L. Effects of "natural oestrogen" replacement therapy on menopausal symptoms and blood clotting. Br Med J (Clin Res). 1973; 4: 139-43

140.- Casper RF, Yen SSC, Wilkes MM. Menopausal flushes: a neuroendocrine link between pulsatile luteinizing hormone-releasing factor agonist. J Clin Endocrinol Metab. 1981; 53: 1056-1058

141.- Tataryn IV, Meldrum DR, Lu RH, et al. LH, FSH, and skin temperature during the post-menopausal hot flash. J Clin Endocrinol Metab. 1979; 49: 152-154

142.- Tataryn IV, Lomax P, Meldrum DR et al. Objective techniques for the assessment of postmenopausal hot flushes. Obstet Gynecol 1981; 57: 340 - 344

143.- Meldrum DR, Tataryn IV, Frumat AM et al. Gonadotrophin estrogens and adrenal steroids during the menopausal hot flash. J Clin Endocrinol Metab. 1980; 50: 685 - 689

144.- Ravnikar V, Elkind-Hirsch K, Schiff I, Ryan KJ, Tulchinsky D. Vasomotor flushes and the release of peripheral immunoreactive luteinizing hormone-releasing hormone in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 1984; 41: 881 - 7

145.- Meldrum DR, Erlik Y, Lu JKK, Judd HL. Objectively recorded hot flushes in patients with pituitary insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981; 52: 684 - 687

146.- De Fanzio J, Meldrum DR, Laufer L et al. Induction of hot flushes in premenopausal women treated with a longacting GnRH agonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983; 53: 445 - 448

147.- Ravnikar V. Physiology and treatment of hot flushes. *Obstet Gynecol*. 1990; 75 (supl): 3 - 7

148.- Reaves TA, Hayward JM. Hypothalamic and extrahypothalamic thermoregulatory centers. En Loxam P, Schonbaum E. *Body temperature regulation, drug effects and therapeutic implication*. Marcel Dekker Inc. New York. 1979: 45 - 57

149.- Eskay RI, Mical RS, Porter JC. Relationship between luteinizing hormone releasing hormone concentration in hypophyseal portal blood and luteinizing hormone release in intact, castrated and electrochemically stimulated rats. *Endocrinology*. 1977; 100: 265 - 270

150.- Parker CR Jr, Porter JC. Luteinizing hormone-releasing hormone in the hypothalamus of women: effects of age and reproductive status. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 58: 488 - 491

151.- Gambone J, Meldrum DR, Laufer L, Chang RJ, Lu JKH, Judd HL. Further delineation of hypothalamic dysfunction responsible for menopausal hot flashes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 59: 1097 - 1102

152.- Pfaff DW, Gerlach JL, McEwen BS, Ferin M, Carmel P, Aimmermann EA. Autoradiographic localization of hormone-concentrating cells in the brain of the female Rhesus monkey *J Comp Neurol.* 1976; 170: 279 - 293

153.- Sar M, Stumpf WE. Neurons of the hypothalamus concentrate (<sup>3</sup>H) progesterone or its metabolites. *Science.* 1973; 182 (supl): 1266 - 1268

154.- Moore RY. The innervation of the mammalian pineal gland. En: Reiter RJ. *The pineal gland and reproduction.* Karger. Basel. 1978: 1 - 29

155.- Brient-Clabaux J. Los sofocos: ¿síntomas de un desequilibrio de los neurotransmisores cerebrales?. *Rev Fr Gynécol Obstét.* 1985; (nº especial en castellano): 17

156.- Boukobza G. Efficacité et tolérance du véralipride dans le traitement des bouffées de chaleur de la ménopause. Etude multicentrique. Rev Fr Gynécol Obstét. 1986; 81: 413 - 417

157.- Laufer LR, Erlik Y, Meldrum DR, Judd HL. Effect of clonidine on hot flashes in postmenopausal women. Obstet. Gynecol. 1982; 60: 583 - 586

158.- Simpkins JW, Katovich MJ. An animal model for pharmacologic evaluation of the menopausal hot flush. En: Notelovitz M, van Keep PA. MTP Press Ltd. Boston. 1985: 213-215

159.- Schurz B, Metka M, Kurz K et al.  $\beta$ -Endorphin in climateric women. 5<sup>th</sup> International Congress on the Menopause. Sorrento (Italia). Abril 1987. Abst:210

160.- Facchinetti F, Alfonsi E, Golinelli S et al. Effects of post-menopausal therapies on pain perception. 5<sup>th</sup> International Congress on the Menopause. Sorrento (Italia). Abril 1987. Abst: 84

161.- Facchinetti F, Alfonsi E, Golinelli S et al. Response of plasma  $\beta$ -endorphin and  $\beta$ -lipotrophin to clonidine, 5 hydroxytryptophane and domperidone in postmenopausal women treated with Org-OD14 or Estradiol valerate. 5<sup>th</sup> International Congress on the Menopause. Sorrento (Italia). Abril 1987. Abst:188

162.- Reid RL, Quigley MR, Yen SCC. The disappearance of opioidergic regulation of gonadotropin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 57: 1107 - 1111

163.- Casper RF, Alapin-Rubillovitz S. Progestins increase endogenous opioid peptide activity in postmenopausal women. *J Endocrinol Metab.* 1985; 60: 34 - 37

164.- De Wied D, Van Wimersma BG. The neuropeptide concept and the menopause. In: *The climateric and the Beyond.* Ed Zichella L, Whitehead MI, van Keep PA. Parthenon Publishing Group. New Jersey 1988 (3-18).

165.- Calkins E. Envejecimiento de células y personas. *Obstet and Gyn Clinics.* 1981; 1: 169 - 184

166.- Upton U. The perimenopause physiologic correlates and clinical management. *J Reprod Med.* 1982 ; 27 (1): 1 - 27

167.- Hagstad A, Johansson S, Wilhelmsson C, Janson PO. Gynecology of middle aged women. Menstrual and reproductive histories. *Maturitas.* 1985; 7 (2): 99 - 113

168.- Richards-Custan ChJ, Kase NG. Diagnosis and management of perimenopausal and postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1987; 14 (1): 169

169.- Strathy JH. Comparison of estrogen receptors in human premenopausal and postmenopausal uteri: Indication of biologically inactive receptor in postmenopausal uteri. Am J Obstet Gyn. 1982 ; 142 (4): 372 - 382

170.- Pellikka PA. Comparison of estrogen receptors in human premenopausal and postmenopausal uteri using isoelectric focusing. Obstet Gynecol. 1983; 62 (4): 430 - 434

171.- McDonald PC, Edman CD, Hemsell DL et al. Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol. 1978; 130: 448 - 455

172.- Wren BG, Framptom J. Oestrogenic activity associated with non-feminizing ovarian tumors after the menopause. Br Med J. 1963; 2: 842 - 844

173.- Gordon GG, Olivo J, Rafii F et al. Conversion of androgens to estrogens in cirrhosis of the liver. J Clin Endocrinol Metab. 1975; 40: 1018 - 1026

174.- Torrejón R, Arrabal J, Sánchez P, Lara ME. Hemorragias perimenopáusicas. En: Comino R. La menopausia. Ediciones CEA. Madrid. 1990: 71 - 81

175.- Schneider MA, Brotherton PL, Hailes J. The effect of exogenous oestrogen on depression in menopausal women. Med J Aus. 1977; 2:162

176.- Krouse TB. Menopausal pathology. En: Eskin BA. The menopause: comprehensive management. Masson Publishers. 1980: 1 - 46

177.- Nagashima T. A high prevalence of chlamydial cervicitis in postmenopausal women. AM J Obstet Gynecol. 1987; 156: 31 - 32

178.- Blum M, Elian I. The upper vaginal and cervical anaerobic flora in menopausal women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1981; 12: 183 - 187

179.- Ostergaard DR. Embriology and anatomy of the female bladder and urethra. In: Ostergaard DR. Gynecologic urology and urodynamics. Theory and practice. Williams & Wilkins ed. Baltimore. 1980; (3 - 10)

180.- Rud T, Rekers H, Victor A, Borstad E et al. Urogenital problems. En: Zichella L, Whitehead MI, van Keep PA. The climateric and beyond. Parthenon Publishing Group. New Jersey. USA. 1987: 145 - 153

181.- Smith P. Age changes in the female urethra. Br J Urol. 1972; 44: 667 - 76

182.- Smith P. The effect of oestrogens on bladder function in the female. En: Campbell S. The management of the menopause and postmenopausal years. MTP Press Ltd. Lancaster. UK. 1976: 291 - 298



183.- Hilton P, Stanton JL. The use of intravaginal oestrogen cream in genuine stress incontinence. Br J Obstet Gynaecol. 1983; 90: 940 - 944

184.- Brincat M, Kabalan S, Studd JWW et al. A study of the decrease of skin collagen content, skin thickness, and bone mass in the postmenopausal women. Obstet Gynecol 1987 Dec 70 (6) 840-5.

185.- Brincat M, Moniz CF, Studd JWW et al. Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women. Br Med J 287:1337 1983

186.- Brincat M, Versi E, Moniz CF et al. Skin collagen changes in postmenopausal women receiving different regimens of estrogen therapy. Obstet Gynecol 1987 Jul 70 (1) 123-7

187.- Brincat M, Moniz CF, Studd JWW et al. The long term effects of the menopause and of administration of sex hormones on skin collagen and skin thickness. Br J Obstet Gynecol 92:256 1985

188.- Versi E, Cardozo L, Brincat M et al. Correlation of urethral physiology and skin collagen in post-menopausal women. Br J Obstet Gynecol. 1988; 95: 147 - 152

- 189.- Stark M, Adonia A, Milwidsky A et al. Can estrogens be useful for treatment of vaginal relaxation in elderly women? Am J Obstet Gynecol. 1978; 131: 585 - 586
- 190.- Lever W. Histopathology of the skin. J Blippin Cott Company. Philadelphia, London, Montreal. 1949 (124).
- 191.- Knox JM. The aging skin. J Am Med Wom Ass. 1966; 21: 659 - 670
- 192.- Lauker R. Structural alterations in exposed and unexposed skin. J Invest Dermatol. 1989; 73: 259 - 266
- 193.- Braverman IM, Sibley J, Keh-Yen A. A study of the veil cells around normal, diabetic and aged cutaneous microvessels. J Invest Dermatol. 1986; 86: 57 - 62
- 194.- Pochi PE, Straus JS, Downing DT. Age related changes in sebaceous gland activity. J Invest Dermatol. 1979; 73: 108 - 111
- 195.- Kocsard E, Ofner F. Skin changes with aging. Med J Aust. 1969; 1: 280 - 284
- 196.- Punnonen R. Effect of castration and general estrogen therapy on the skin. Acta Obstet Gynecol Scand. 1972; 21 (SUPP): 1 - 44

197.- Hull MT, Warfel KA. Age-related changes in the cutaneous basal lamina: Scanning electron microscopy study. J Invest Dermatol. 1983; 81: 378 - 380

198.- Kodama M. Histometrical studies on the age changes of human skins. J Kyoto Prefect Med Univ. 1962; 71: 135 - 145

199.- Whitton J, Everall JD. The thickness of the epidermis. Br J Dermatol. 1973; 89: 467 - 476

200.- Ejiri I. Studien über die Histologie der menschlichen Haut. Jap J Dermatol et Urol. 1937; 41: 64 - 70

201.- Ströbel H. Die Gewebsveränderungen der Haut im verlaufe des Lebens. Arch Derm. 1948; 186 (supp): 636 - 641

202.- Ma CK, Cowdry EV. Aging of elastic tissue in human skin. J Geront. 1960; 5: 203 - 213

203.- Schneider SL, Kohn RR. Effects of age, and diabetes mellitus on the solubility and nonenzimatic glucosylation of human collagen. J Clin Invest. 1981; 67: 1630 - 1635

204.- Loeser AA. The resorption and action of follicular hormone rubbed into skin. J Obstet Gynaec Brit Emp. 1937; 44: 710 - 715

205.- Loeb L, Haven FL. The relation between functional states of the sex organs in the female guinea-pig and the cell proliferation in the epidermis. Anat Rec. 1929; 43: 1 - 5

206.- Bullough WS; Van Oortdt GJ. The mitogenic actions of testosterone propionate and of oestrone on epidermis of the adult male mouse. Acta endocr. 1950; 4: 291 - 297

207.- Allen JM. The influence of hormones on cell division. Exp Cell Res. 1956; 59: 523 - 527

208.- Epifanova OI. Mitotic cycles in estrogen - treated mice. Exp Cell Res. 1966; 59: 562 - 568

209.- Kalantaevskaya KA. The influence of castration on the regeneration and protective function of the skin. Vistn Derm Vener. 1963; 37: 3 - 9

210.- Punnonen R. The effect of castration and peroral estrogen therapy on the epidermal mitotic activity in women. In: Basic actions of sex esteroïds on target organs. S Karger. Bassel. 1971 (274)

211.- Rauramo L; Punnonen R. Uber die Wirkung peroraler Oestrogen therapie mit Oestradiolvalerat auf die Haut kastrierter Frauen. Arch Gynäk. 1971; 201: 202 - 213

212.- Skosey JL, Damgaard E. Effect of oestradiol benzoate on degradation of insoluble collagen of rat skin. *Endocrinology*. 1973; 93: 311 - 315

213.- Henneman DH. Effect of estradiol-17 on collagen biosynthesis, degradation and reutilization in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 1971; 44: 326 - 332

214.- Kostanecki W, Bosse K, Kreml-Lamprecht L. Der Einfluss des 16-Epioestriol auf der Hautcyclus der Maus. *Arch Klin Exp Derm*. 1963; 217: 480 - 488

215.- Buvat J, Buvat-Herbaut M. Physiopatologie des bouffées de chaleur de la ménopause. *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1981; 76: 661 - 666

216.- Fink PJ. Psychiatric myths of the menopause. In: *The menopause comprehensive management*. Eskin BA ed. Masson Publishing. New York (USA). 1980 (111 - 118)

217.- Haas S, Schiff I. Sintomas de deficiencia de estrógenos. En: Studd JWW, Whitehead MI. *Menopausia*. Ancora SA. Barcelona. 1990: 17 - 26

218.- Rees MC, Barlow DH. Absence of sustained reflex vasoconstriction in women with menopausal flushes. *Human Reprod*. 1988; 3: 823 - 5

- 219.- Parrilla JJ, Abad L. La clínica del climaterio. In: Embarazo en la Adolescencia y Menopausia y Climaterio. Libro de ponencias. 19 Congreso Nacional de Ginecología. Oviedo. Octubre 1987; (123 - 165).
- 220.- Voda AM. Climateric hot flash. Maturitas. 1981; 3: 73 - 90
- 221.- Albright FR, Bloomberg F, Smith PH. Postmenopausal osteoporosis. Trans Assoc Am Physicians. 1940; 55: 298 - 305
- 222.- Lindsay R. The menopause, sex steroids, and osteoporosis. Obstet Gynecol Clin North Am. 1987; 14: 63 - 76
- 223.- Cann CE, Martin MC, Genant HK. Decreased spinal mineral content in amenorrheic women. JAMA. 1986; 251: 626 - 629
- 224.- Rigotti NA, Nussbaum SR, Herzog DB, Neer RM. Osteoporosis in women with anorexia nervosa. N Engl J Med. 1984; 311: 1601 - 1608.
- 225.- Drinkwater BD, Nilson K, Ott S, Chestnut CH. Bone mineral density after resumption of menses in amenorrheic athletes. JAMA. 1986; 256: 380 - 383

226.- Aitken JM, Hart DM, Anderson JB et al. Osteoporosis after oophorectomy for nonmalignant disease. Br Med J. 1973; 1: 325 - 329

227.- Stevenson JC, Lees B, Devenport M, Cust MS, Gangar KF. Determinant of bone density in normal women: risk factors for future osteoporosis? Br Med J. 1989; 298: 924-8

228.- Richelson LS, Wahner HW, Melton LJ III, Riggs BL. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. N Engl J Med. 1984; 311: 1273 - 5

229.- Lindsay R, Hart DM, McLean A et al. Bone response to termination of oestrogen treatment. Lancet. 1978; i: 1325 - 1327

230.- Stevenson JC. Pathogenesis, prevention, and treatment of osteoporosis. Obstet Gynecol. 1990; 75: 36 - 41 (supl)

231.- Birkhäuser MH. Zur Östrogen-Gestagen-Prophylaxe der postmenopausalen Osteoporose. En: Lauritzen C. Hormonsubstitution heute. Perimed Fachbuch-Verlags-gesellschaft mbH. Erlangen (D). 1987: 116 - 124

232.- Nordin BEC. Osteomalacia, osteoporosis and calcium deficiency. Clin Orthop. 1960; 17: 235-57

233.- Nordin BEC, Peacock M, Crilly RG, Francis RM, Speed R, Barkworth S. Summation of risk factors in osteoporosis. En: Deluca HF, Frost HM, Jee WSS, Johnston CC, Parfitt AM. Osteoporosis: Recent advances in pathogenesis and treatment. University Park Press. Baltimore. 1981: 359 - 367

234.- Heaney RP, Recker RR, Saville PD. Menopausal changes in calcium balance performance. J Lab Clin Med. 1978; 92: 953 - 958

235.- Krolner B, Nielson SP. Bone mineral content of the lumbar spine in normal and osteoporotic women: cross-sectional and longitudinal studies. Clin Sci. 1982; 62: 329 - 336

236.- Eastell R, Riggs BL. Nuevos conceptos en el tratamiento de la osteoporosis. Clin Obstet Ginecol Nort. 1987; 4: 819 - 829

237.- Johnson CC, Hus SL, Witt RM et al. Early menopausal changes in bone mass and sex steroids. J Clin Endocrinol Metab. 1985; 61: 905 - 911

238.- Dequeker J, Geusens P. Treatment of established osteoporosis and rehabilitation: current practice and possibilities. Maturitas. 1990; 12: 1 - 36



239.- Kannel W, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and the risk of cardiovascular disease: The Framingham study. *Ann Intern Med.* 1976; 85: 447 - 452

240.- Shervin BB, Gelfond MM, Schucher R, Gabor J. Post menopausal estrogen and androgen replacement and lipoprotein lipid concentrations. *Am J Obstet Gyn.* 1987; 156 (2): 414 - 419

241.- Rosenberg L, Hennekens CH, Rosner B, Belanger C, Rothman KJ, Speizer FE, Early menopause and the risk of myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 139: 47 - 51

242.- Cutler WR, Garcia CR. The medical management of menopause and premenopause. JB Lippincott Company. Philadelphia. 1984

243.- Notelovitz N. Exercise, nutrition and the coagulation effects of estrogens replacement on cardio-vascular health. *Obstet Gynecol Clin.* 1987; 1: 121 - 142.

244.- Notelovitz N, Gulat JC, Ware MD et al. Lipids and lipoproteins in women after ooforectomy and the response to estrogen therapy. *Br J Obstet Gynecol.* 1983; 92 (2): 171-177

245.- Teran C; Greenblatt RB. Changes in lipoproteins with various sex steroids. *Obstet Gynecol Clin.* 1987; 1: 107-120

- 246.- Castelo-Branco C, Celades M, González-Merlo J. Lipoproteínas y perfil hormonal en mujeres menopáusicas sometidas a distintos esquemas de tratamiento con estrógenos y gestágenos. Acta Ginecol. 1990; 47: 95 - 100
- 247.- Kopera H. Alteraciones endocrinas y síntomas en el climaterio. In: Avances en Obst y Gin. n<sup>o</sup> 7. González-Merlo ed. Salvat. Barcelona. (311-317)
- 248.- Gerdes LC, Sonnendecker EWW, Polakov ES. Psychological changes effected by estrogen-progestogen and clonidine treatment in climateric women. Acta Obstet Gynecol. 1982; 142: 98 - 104
- 249.- Collins A, Hanson U, Eneroth P et al. Psychophysiological stress responses in postmenopausal women before and after hormonal replacement therapy. Hum Neurobiol. 1982; 1 (2): 153 - 159
- 250.- Rogers K. The mid-career crisis. Psychol today. 1973; 1: 37 - 38
- 251.- Van Keep PA, Kellerhals JM. The impact of socio-cultural factors on symptom formation. Psychoter Psychosom. 1974; 23: 251 - 263
- 252.- Endacott J, Whitehead MI. Female and male climateric. Nursing. 1983; 2: 399 - 403

- 253.- Osborne M. Depression at the menopause. Br J Hosp Med. 1984; 32: 126 - 129
- 254.- Ridgeway EC, Maloof F, Longcope C. Androgen and estrogen dynamics in hiperthyroidism. J Endocrinol. 1982; 95: 105 - 115
- 255.- Emerson CH. Thyroid function and disease in the female. En: Gold JJ, Josimovich JB. Gynecologic Endocrinology. Plenum Press. New York. 1987: 116 - 133
- 256.- Botella-Llusiá J. Sintomatología del Climaterio. En: Botella-Llusiá J. La edad crítica. Climaterio y menopausia. Salvat. Barcelona 1990: 63 - 76
- 257.- Tagatz GF, Kopher RA, Nagel TC et al. The clitoral index as a bioassay for androgen stimulation. Obstet Gynecol. 1979; 54: 567 - 570
- 258.- Jazzman L. Epidemiology of climateric and postclimateric complaints. Front Horm Res. 1973; 2: 22 - 32
- 259.- Studd JWW, Chakravarti S, Oram DM. El climaterio en obstetricia y ginecologia. Editorial Interamericana. Mexico. 1977 (3)

260.- Kaufman DW, Miller DR, Rosenberg L, Helmrich SP, Stolley P, Schottenfeld D, Shapiro S. Noncontraceptive estrogen use and the risk of the breast cancer. JAMA. 1984; 252: 63 - 67

261.- Wingo PA, Layde PM, Lee NC, Rubin G, Ory HW. The risk of breast cancer in postmenopausal women who have used estrogen replacement therapy. JAMA. 1987; 257: 209 - 215

262.- Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C. The risc of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. N Eng J Med. 1989; 321: 293 - 297

263.- Stomper PC, Van Voorhis BJ, Ravnkar VA, Meyer JE. Mammographic changes associated with postmenopausal hormone replacement therapy: A longitudinal study. Radiology. 1990; 174: 487 - 490

264.- Berkowitz JE, Gatewood OM, Goldblum LE, Gayler BW. Hormonal replacement therapy: Mammographic manifestations. Radiology. 1990; 174: 199 - 201

265.- González-Merlo J, Castelo-Branco C, Celades C. Tratamiento de la menopausia. En: Embarazo en la Adolescencia y Menopausia y Climaterio. Libro de ponencias. 19 Congreso Nacional de Ginecologia. Oviedo. Octubre 1987; (211 - 247)

- 266.- Judd H, Utian WH. Current perspectives in the management of the menopausal and postmenopausal patient. Am J Obstet Gynecol. 1987; 156: 1279 - 1280
- 267.- Studd WW, Andersen HM, Montgomery JC. Selection of patients - kind and duration of treatment. En: Greenblatt RB. A modern approach to the perimenopausal years. de Gruyter. Berlin. 1986: 129 - 140
- 268.- Chakravati S, Collins WP, Thom MH, Studd JWW. Relationship between plasma hormone profiles, symptomatology and response to estrogen in women approaching the menopause. Br Med J. 1979; 1: 983 - 985
- 269.- Falch JA, Oftebro H, Haug E. Early postmenopausal bone loss is not associated with a decrease in circulating levels of 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, or vitamin D-binding protein. J Clin Endocrinol Metab. 1987; 64: 836-41
- 270.- González-Merlo J, Castelo-Branco C, Celades C. Tractament hormonal substitutiu en la menopausa. En: González - Merlo J, Vanrell JA, Iglesias Guiu X. Protocols de diagnòstic i tractament en obstetricia i ginecologia. Signo S.A. Barcelona. 1990: 131 - 136

271.- González-Merlo J, Castelo-Branco C, Celades C. Tratamiento hormonal substitutivo en la menopausia. En: González-Merlo J, Vanrell JA, Iglesias Guiu X. Protocolos de diagnóstico y tratamiento en obstetricia y ginecología. Salvat. 1990: 125 - 130

272.- Ettinger B. Optimal use of postmenopausal hormone replacement. Obstet Gynecol. 1988; 72: 31 - 36 (supl)

273.- Eaker ED, Castelli WP. Differential risk for coronary heart disease among women in the Framingham Study. En: Wegner A. Coronary heart disease in women: Proceedings of the workshop on coronary heart disease in women. New York. Haymarket Doyma. 1987.

274.- Judd HL, Cleary RE, Creasman WT, Figge D, Kase N, Rosenwaks Z, Tagatz G. Estrogen replacement therapy. Obstet Gynecol. 1981; 58: 267 - 275

275.- Cardozo L. Routes of estrogen administration. En: Greenblatt RB. A modern approach to the perimenopausal years. de Gruyter. Berlin. 1986: 141 - 147

276.- Powers MS, Schenkel L, Darley PE, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dosage forms of 17 $\beta$ -Estradiol: comparison with conventional oral estrogens used for hormone replacement. Am J Obstet Gynecol. 1985; 152: 1099 - 1106

277.- Stumpf PG. Pharmacokinetics of estrogens. *Obstet Gynecol.* 1990; 75: 9 - 14 (supl)

278.- Campbell S, Whitehead MI. Oestrogen therapy and the menopause syndrome. En: Greenblatt RB, Studd JWW. *Clinics in obstetrics and gynaecology. The menopause.* 1977; 4: 31 - 47

279.- Thom MH, Collins WP, Studd JWW. Hormonal profiles in postmenopausal women after therapy with subcutaneous implants. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981; 88: 426 - 433

280.- Mishell DR, Moore DE, Roy S, Brenner PF, Page MA. Clinical performance and endocrine profiles with contraceptive vaginal rings containing a combination of estradiol and d-norgestrel. *Am J Obstet Gynecol.* 1978; 130: 55 - 62

281.- Rigg LA, Hermann H, Yen SSC. Absorption of estrogens from vaginal creams. *N Engl J Med.* 1978; 298: 195 - 197

282.- Sitruk-Ware R, De Lignieres B, Basdevant A, Mauvais-Jarvis P. Absorption of percutaneous oestradiol in postmenopausal women. *Maturitas.* 1980; 2: 207 - 211

283.- Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Randle D, Lu JK et al. Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med.* 1986; 314: 1615 - 1620

284.- De Lignieres B, Basdevant A, Thomas G, Thalabard JC, Mercier-Bodard C et al. Biological effects of estradiol-17 $\beta$  in postmenopausal women: oral versus percutaneous administration. J Clin Endocrinol Metab. 1986; 62: 536 - 541

285.- Steingold KA, Laufer L, Chetkowsky RJ, De Fazio JD, Matt DW, Meldrum DR, Judd HL. Treatment of hot flashes with transdermal estradiol administration. J Clin Endocrinol Metab. 1985; 61: 627 - 632

286.- Steingold KA, Laufer L, Chetkowsky RJ, De Fazio JD, Matt DW, Meldrum DR, Judd HL. Efficacy of transdermal estradiol in the control of hot flushes - a dose-response study using objective criteria. En: Lauritzen C. Transdermal estrogen substitution. Hans Huber Publishers. Bern, Switzerland. 1987: 37 - 49

287.- Judd HL, Chetkowsky RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Lu J, Eggena P, Randle R. Biological effects of transdermal estradiol - a comparative study. En: Lauritzen C. Transdermal estrogen substitution. Hans Huber Publishers. Bern, Switzerland. 1987: 68 - 72

288.- Haas S, Walsh B, Evans S, Krache M, Ravnkar V, Schiff I. The effect of transdermal estradiol on hormone and metabolic dynamics over a six week period. Obstet Gynecol. 1988; 71: 671 - 676



289.- Judd H. Efficacy of transdermal estradiol. Am J Obstet Gynecol. 1987; 156: 1326 - 1331

290.- Edgren RA, Sturtevan FM. Potencies of oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol. 1976; 125: 1029 - 1038

291.- Bardin CW. The androgenic, antiandrogenic and synandrogenic actions of progestins. En: Bardin CW. Progesterone and progestins. Raven Press. New York. 1983: 135 - 146

292.- Sitruk-Ware R. Oral micronized progesterone: a review. Contraception. 1987; 36: 373 - 402

293.- Palacios S. Progestágenos y menopausia. Mirpal. Madrid. 1989: 29 -31

294.- Whitehead M, Lobo RA. Progestagen use in postmenopausal women. Consensus conference. Lancet. 1988; ii: 1243-1244

295.- González-Merlo J, Celades M, Castelo-Branco C, Jou P, Marquez J, Solé M. Respuesta endometrial a la hormonoterapia sustitutiva en la menopausia. Prog Obstet Ginec. 1991; 34: 65 - 72

296.- Sturdee DW, Wade-Evans T, Paterson MEL, Thom M, Studd JWW. Relations between bleeding pattern, endometrial histology, and estrogen treatment in menopausal women. Br Med J. 1978; 1: 1575-1577



297.- Schenkel L. Development of a combined norethisterone acetate/estradiol TTS. En: Whitehead MI, Schenkel L. Transdermal hormone replacement. Long-term effects. Parthenon Publishing Group. New Jersey, USA. 1990: 59 - 65

298.- Gangar K. Endometrial histology and bleeding patterns during administration of continuous transdermal estradiol and sequential transdermal norethisterone acetate - preliminary report. En: Whitehead MI, Schenkel L. Transdermal hormone replacement. Long-term effects. Parthenon Publishing Group. New Jersey, USA. 1990: 67 - 70

299.- Cust M. Metabolic and psychological effects of oral versus transdermal estrogen/progestogen in postmenopausal women - preliminary report. En: Whitehead MI, Schenkel L. Transdermal hormone replacement. Long-term effects. Parthenon Publishing Group. New Jersey, USA. 1990: 71 - 75

300.- Andersson K, Mattson LA, Rybo G, Stadberg E. Intrauterine release of levonorgestrel - A new way of adding progestogen in hormone replacement therapy. Sixth international congress on the menopause. Bangkok. 1990. Abstract: 125

301.- Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. N Engl J Med. 1976; 293: 1167 - 1170

302.- Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. N Engl J Med. 1975; 293: 1164 - 1167

303.- Mack TM, Pike MC, Henderson BE et al. Estrogen and endometrial cancer in a retirement community. N Engl J Med. 1976; 294: 1262 - 1267

304.- Cramer DW, Knapp RC. Review of epidemiologic studies of endometrial cancer and exogenous estrogen. Obstet Gynecol. 1979; 54: 521 - 526

305.- Gray LA Jr, Christopherson WM, Hoover R. Estrogens and endometrial cancer. Obstet Gynecol. 1977; 49: 385 - 89

306.- McDonald TW, Annegers JF, O'Fallon WM, et al. Exogenous estrogens and endometrial carcinoma: case-control and incidence study. Am J Obstet Gynecol. 1977; 127: 572 - 80

307.- Ettinger B, Golditch IM, Friedman GD. Gynecologic consequences of long term unopposed estrogen replacement therapy. Maturitas. 1988; 10: 271 - 282

308.- 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

309.- Gambrell RD. The prevention of endometrial cancer in postmenopausal women with progestogens. *Maturitas*. 1978; 1: 107 - 112

310.- Hammond CB, Jelovsek FR, Lee KL, Creasman WT, Parker RT. Effects of long-term estrogen replacement therapy. II. Neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1979; 133: 537 - 47

311.- Whitehead MI, Hillard TC, Crook D. The role and use of progestogens. *Obstet Gynecol*. 1990; 75: 59 - 76 (supl)

312 Fraser D, Whitehead MI, Endacott J et al. Are fixed-dose oestrogen/progestogen combinations ideal for all HRT users? *Br J Obstet Gynaecol*. 1989; 96: 776 - 82

313.- Parker S. HRT: A prescriber's guide. Parkwood Publications. Bournemouth, Dorset. 1990: 23 - 32

314.- Rozenbaum H. Quelle molécule? Quelle dose? Quelle voie d'administration? En: Pelissier C. Les traitements de la ménopause. CIBA. Rueil Malmaison (France). 1990: 83 - 103

315.- Wigle DT, Grace M, Smith ESO. Estrogen use and cancer of the uterine corpus in Alberta. *Can Med Assoc J*. 1978; 118: 1276 - 78

316.- Horwitz R, Feinstein AR. Alternative analytic methods for case-control studies of estrogens and endometrial cancer. *N Eng J Med*. 1978; 299: 1089 - 94

317.- Hoogerland DL, Buchler DA, Crowley JJ et al. Estrogen use-risk of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1978; 6: 451 - 58

318.- Antunes CMF, Stolley PD, Rosenshein MB, et al. Endometrial cancer and estrogen use. Report of a large case-control study. *N Eng J Med.* 1979; 300: 9 - 13

319.- Weiss NS, Szekeley DR, English DR, et al. Endometrial cancer in relation to patterns of menopausal estrogen use. *JAMA.* 1979; 242: 261 - 64

320.- Hulka BS, Kaufman DG, Fowler WC. Predominance of early endometrial cancers after long-term estrogen use. *JAMA.* 1980; 244: 2419 - 22

321.- Shapiro S, Kaufman DW, Slone D et al. Recent and past use of conjugated estrogens in relation to adenocarcinoma of the endometrium. *N Eng J Med.* 1980; 303: 485 - 89

322.- Jelovsek FR, Hammond CB, Woodard BH et al. Risk of exogenous estrogen therapy and endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; 137: 85 - 91

323.- Spengler RF, Clarke EA, Woolever CA, et al. Exogenous estrogens and endometrial cancer: a case control study and assessment of potential biases. *Am J Epidemiol.* 1981; 114: 497 - 506

324.- Stavraký KM, Collins JA, Donner A, et al. A comparison of strogen use by women with endometrial cancer, gynecologic disorders, and other illnesses. Am J Obstet Gynecol. 1981; 141: 547 - 55

325.- Kelsey JL, LiVolsi VA, Holford TR, et al. A case-control study of cancer of the endometrium. Am J Epidemiol. 1982; 116: 333 - 42

326.- LaVecchia C, Franceschi S, Gallus G, et al. Oestrogens and obesity as risk factors for endometrial cancer in Italy. Int J Epidemiol. 1982; 11: 120 - 126

327.- Henderson BE, Casagrande JT, Pike MC, et al. The epidemiology of endometrial cancer in young women. Br J Cancer. 1983; 47: 749 - 56

328.- Creasman WT. Estrogen replacement therapy: Is previously treated cancer a contraindication? Obstet Gynecol. 1991; 77: 308 - 312

329.- Peterson HB, Lee NC, Rubin GL. En: Mishell DR Jr. Menopause: physiology and pharmacology. Year Book Medical Publishers. Chicago. 1987: 279

330.- Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. Endometrial cancer and patterns of use of oestrogen replacement therapy: a cohort study. Br J Cancer. 1989, 59: 445 - 47

331.- Chu J, Schweid AI, Weiss NS. Survival among women with endometrial cancer: a comparison of estrogen users and nonusers. *Am J Obstet Gynecol.* 1982; 143: 569 - 73

332.- Elwood JM, Boyes DA. Clinical and pathological features and survival of endometrial cancer patients in relation to prior use of estrogens. *Gynecol Oncol.* 1980; 10: 173 - 86

333.- Collins J, Allen LH, Donner A. Oestrogen use and survival in endometrial cancer. *Lancet.* 1980; ii: 961 - 63

334.- Gambrell RD. Prevention of endometrial cancer with progestagens. *Maturitas.* 1986; 8: 159 - 68

335.- Physician's Desk Reference. Medical Economics Company. Oradell, New Jersey. 1990: 2416 - 7

336.- González-Merlo J. Pubertad y climaterio. En González-Merlo J. *Ginecología.* Salvat. Barcelona. 1988: 124 -139

337.- Bullock JL, Massey FM, Gambrell RD. Use of medroxyprogesterone acetate to prevent menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 1975; 46: 165 - 168

338.- Christiansen C, Christiansen MS, Transbol I. Bone withdrawal of oestrogen/progestogen therapy. *Lancet.* 1981; i: 459 - 461

- 339.- Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1986; 67: 326 - 330
- 340.- Hoover R, Gray LA, Cole P, et al. Menopausal estrogens and breast cancer. *N Engl J Med.* 1976; 295: 401 - 5
- 341.- Brinton LA, Hoover R, Fraumeni JF. Menopausal estrogens and breast cancer risk: an expanded case-control study. *Br J Cancer.* 1986; 54: 139 - 44
- 342.- Hiatt RA, Bawol R, Friedman GD et al. Exogenous estrogen and breast cancer after bilateral oophorectomy. *Cancer.* 1984; 54: 139 - 44
- 343.- LaVecchia C, Decarli A, Parazzini F et al. Noncontraceptive estrogens and the risk of breast cancer in women. *Int J Cancer.* 1986; 38: 853 - 8
- 344.- Brinton LA, Hoover RN, Szklo M et al. Menopausal estrogen use and risk of breast cancer. *Cancer.* 1981; 47: 2517 - 22
- 345.- Gambrell RD, Massey FM, Castaneda TA, et al. Estrogen therapy and breast cancer in postmenopausal women. *J Am Geriatr Soc.* 1980; 28: 251 - 257



346.- Hulka BS, Chambless LE, Deubner DC, et al. Breast cancer and estrogen replacement therapy. Am J Obstet Gynecol. 1982; 143: 638 - 644

347.- Ross RK, Paganini-Hill A, Gerkins VR. A case-control study of menopausal estrogen therapy and breast cancer. JAMA. 1980; 243: 1635 - 1639

348.- Hunt K, Vessey M, McPherson K, Coleman M. Long-term surveillance of mortality and cancer incidence in women receiving hormone replacement therapy. Br J Obstet Gynecol. 1987; 94: 620 - 635

349.- Jick H, Walker AM, Watkins RN, et al. Replacement estrogens and breast cancer. Am J Epidemiol. 1980; 112: 586 - 594

350.- Sartwell PE, Arthes FG, Tonascia JA. Exogenous hormones, reproductive history, and breast cancer. JNCI. 1977; 59: 1589 - 1592

351.- Kelsey JL, Fischer DB, Holford TR, et al. Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer. JNCI. 1981; 67: 327 - 333

352.- Hulka B. Effect of exogenous estrogen on postmenopausal women: the epidemiologic evidence. Obstet Gynecol Surv. 1980; 35: 389 - 399

353.- Gambrell RD, Maier RC, Sanders BI. Decreased incidenced breast cancer in postmenopausal estrogen-proges-togen users. *Obstet Gynecol.* 1983; 62: 435 - 43

354.- Persson I, Bergkvist L, Adami HO. Hormone replacement therapy and risk of postmenopausal breast cancer. Sixth International Congress on the Menopause. Bangkok. Abstract: 92

355.- Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Bergstrom, Krusemo B. Prognosis after breast cancer diagnosis in women exposed to estrogen and estrogen-progestogen replacement therapy. *Am J Epidemiol.* 1989; 130: 221 - 8

356.- Brinton LA, Williams RR, Hoover RM, et al. Breast cancer risk factors among screening program participants. *JNCI.* 1979; 62: 37 - 44

357.- King RM, Welch JS, Martin JK, Coulam CB. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Surg Gynecol Obstet.* 1985; 160: 228 - 32

358.- Ribeiro G, Jones DA, Jones M. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Br J Surg.* 1986; 73: 607 - 9

359.- Ravdin RG, Lewison EF, Slack NH, Gardner B, State D, Fisher B. Results of a clinical trial concerning the worth of prophylactic oophorectomy for breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet.* 1970; 121: 1055 - 64

360.- Fornander T, Rutgvist LE, Cedermark B, et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: Occurrence of new primary cancers. *Lancet*. 1989; i: 117 - 20

361.- Helmer OM, Judson WE. Influence of high renin substrate levels on renin-angiotensin system in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1967; 99: 1

362.- Newton MA, Sealey JE, Ledingham JGG, Lanagh JH. High blood pressure and oral contraceptives. Changes in plasma renin and renin substrate and in aldosterone secretion. *Am J Obstet Gynecol*. 1968; 101: 1037 - 42

363.- Skinner S, Lumbers ER, Symonds EM. Alteration by oral contraceptives of normal menstrual changes in plasma renin activity, concentration and substrate. *Clin Science*. 1969; 36: 67 - 73

364.- Weinberger MH, Collins RD, Dowdy AJ, et al. Hypertension induced by oral contraceptives containing estrogen and gestogen. Effects on plasma renin activity and aldosterone excretion. *Ann Intern Med*. 1969; 71: 891 - 898

365.- Wren BG, Routledge AD. The effect of type and dose of oestrogen on the blood pressure of postmenopausal women. *Maturitas*. 1983; 5: 135 - 142

366.- Mashchak CA, Lobo RA. Estrogen replacement therapy and hypertension. J Reprod Med. 1985; 30: 805 - 10 (supl. 10)

367.- Briggs MH, Briggs M. Oral contraceptives and plasma protein metabolism. J Steroid Biochem. 1979; 11: 425 - 428

368.- Wren BG, Routledge AD. Blood pressure changes: oestrogens in climateric women. Med J Aust. 1981; 2: 528 - 31

369.- Lind T, Cameron EC, Hunter WM, et al. A prospective, controlled trial of six forms of hormone replacement therapy given to postmenopausal women. Br J Obstet Gynaecol. 1979; 86: 1 - 29 (supl. 3)

370.- Luotola H. Blood pressure and hemodynamics in postmenopausal women during estradiol 17- $\beta$  substitution. Ann Clin Res. 1983; 15: 1 - 121 (supl. 38)

371.- Vessey MP, Doll R. Investigation of relation between use of oral contraceptives and thrombo embolic disease. A further report. Br Med J. 1969; 2: 651 - 653

372.- Oliver MF. Ischaemic heart disease in young women. Br Med J. 1975; 4: 253

373.- Notelovitz M, Greig HBW. The effects of natural oestrogens on coagulation. S Afr Med J. 1975; 49: 101 - 104

374.- Toy JL, Davies JA, Hancock KW, McNicol GP. The comparative effects of a synthetic and a "natural" oestrogen on the hemostatic mechanism in patients with primary amenorrhea. Br J Obstet Gynaecol. 1978; 85: 359 - 61

375.- Thom M, Dubiel M, Kakkar VV, Studd JWW. The effect of different regimes of oestrogen on the clotting and fibrinolytic system of postmenopausal women. Front Horm Res. 1978; 5: 192 - 202

376.- Yen SSC, Vela P. Effects of contraceptive steroids on carbohydrate metabolism. J Clin Endocrinol Metab. 1968; 28: 1564 - 67

377.- Thom M, Chakravarty S, Oram DH, Studd JWW. Effect of hormone replacement therapy on glucose tolerance in postmenopausal women. Br J Obstet Gynaecol. 1977; 84: 766 - 84

378.- Whitehead MI, Studd JWW. Selección de pacientes para tratamiento. ¿ Qué tratamiento y durante cuanto tiempo ?. En: Studd JWW, Whitehead MI. Menopausia. Futura 3. Barcelona. 1990: 129 - 143

379.- Boston collaborative drug surveillance program: Surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism and breast cancer in relation to postmenopausal estrogen therapy. N Engl J Med. 1974; 290: 15 - 20

380.- Eisalo A, Heino A, Rasanen V. Estrogen, progestagen and liver function test. Acta Obstet Gynecol Scan. 1968; 47: 58 - 61

381.- Hammond CB, Jelovsek FR, Lee KL, et al. Effects of long-term estrogen replacement therapy and metabolic effects. Am J Obstet Gynecol. 1979; 133: 525 - 535

382.- Goebelsman U, Maschachk CA, Mishell DR. Comparison of hepatic impact of oral and vaginal administration of ethynilestradiol. Am J Obstet Gynecol. 1985; 151: 868 - 874

383.- Shoemaker ESS, Forney JP, MacDonald PC. Estrogen treatment of postmenopausal women. JAMA. 1977; 238: 1524 - 1530

384.- Bush T, Cowan LO, Barret-Connor E, et al. Estrogen use and all-cause mortality: Preliminary results from the lipid research clinic program follow up study. JAMA. 1983; 249: 903 - 906

385.- Bush T, Barret-Connor E, Cowan LO, et al. Cardiovascular mortality and non-contraceptive use of estrogens in women: Results from Lipid Research Program Follow-up Study. Circulation. 1987; 75: 1102 - 1109

386.- Petitti D, Perlman JA, Sidney S. Noncontraceptive estrogens and mortality: Long-term follow-up of women in the Walnut-Creek Study. Obstet Gynecol. 1987; 70: 289 - 293

387.- Ramcharan S, Pellegrin EY, Ray RM, et al. The Walnut-Creek contraceptive drug study. J Reprod Med. 1980; 25: 341 - 358

388.- Sociedad Española para el Estudio de la Menopausia. Unidades de menopausia. Boletín informativo S.E.E.M. 1990; 1: 1 - 6

389.- Wren BG. Cost-effectiveness of hormonal replacement therapy. In: The climateric and the Beyond. Ed Zichella L, Whitehead MI, van Keep PA. Parthenon Publishing Group. New Jersey 1988 (55 - 62).

390.- Schneider HPG. Kosten-Nutzen-Risikoberechnung der Oestrogentherapie. In: Lauritzen C. Menopause Hormonsubstitution heute. Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft mbH. Erlangen (D). 1987 (116 - 124)

391.- Weinstein MC. Estrogen use in postmenopausal women: Costs, risks and benefits. N Eng J Med. 1980; 303: 308 - 316

392.- Young R, Kumar NS, Goldzieher JW. Management of menopause when estrogens cannot be used. Drugs. 1990; 40: 220 - 230

393.- Edgren RA, Morton CJ. Naproxen sodium for Ob/Gyn use, with special reference to pain states: a review. Internat J Fertil. 1986; 31: 135 - 142

394.- Baranowska B. The effect of clonidine on pituitary hormone secretion in physiological and pathological states. J Cardiovasc Pharm. 1987; 10: 235 - 239

395.- Ginsburg J, O'Reilly B. Effect of oral clonidine on the vascular effects of stressful mental arithmetic in menopausal women. J Cardiovasc Pharm. 1987; 10: 138 - 141

396.- Wren BG, Brown LB. A double-blind trial with clonidine and a placebo to treat hot flushes. Med J Aus. 1986; 144: 369 - 370

397.- David A, Don R, Tajchner G, Weissglas L. Veraprilide: alternative antidopaminergic treatment for menopausal symptoms. Am J Obstet Gynecol. 1988; 158: 1107 - 1117

398.- Wesel S, Bourguignon RP, Bosuma WB. Veraprilide versus conjugated estrogens: a double-blind study in the management of menopausal hot flushes. Current Med Res Op. 1984; 8: 696 - 700

399.- Dallera F, Buzzi S, Jezzi BG, Gendarini A. Sotalolo nei disturbi menopausali. Clinica Terapeutica. 1986; 119: 465 - 469

400.- Gambrell RD. Clinical use of progestins in the menopausal patient: dosage and duration. J Reprod Med. 1982; 27: 531 - 538



401.- Lobo RA, McCormick W, Singer F, Roy S. Depo-medroxy-progesterone acetate compared with conjugated estrogens for the treatment of postmenopausal women. *J Am Col Obstet Gynecol.* 1984; 63: 105

402.- De Fanzio J, Verheugen C, Chetkowski R, Nass T, Judd HL et al. The effects of Naloxone on hot flashes and gonadotropin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 58: 578 - 581

403.- Nesheim BI, Saetre T. Reduction of menopausal hot flushes by methyldopa. *Eur J Clin Pharm.* 1981; 20: 413 - 416

404.- Volpe A, Facchinetti F, Grasso A, Petraglia F, Campanini D, et al. Benefits and risks of different hormonal replacement therapies in post-menopausal women. *Maturitas.* 1986; 8: 327 - 334

405.- Foster GV, Zacur HA, Rock JA. Hot flashes in postmenopausal women ameliorated by danazol. *Fertil Steril.* 1985; 43: 401 - 404

406.- Stevenson JC. Pathogenesis, prevention, and treatment of osteoporosis. *Obstet Gynecol.* 1990; 75: 36 - 41 (supl)

407.- Shangold MM. Exercise in the menopausal woman. *Obstet Gynecol.* 1990; 75: 53 - 58 (supl)

408.- Barret-Connor E. Postmenopausal estrogen, cancer and other considerations. *Women and Health*. 1986; 11: 179 - 195

409.- Lindsay R, Hart DM, Purdie D, Ferguson MM, Clark AS, et al. Comparative effects of estrogen and progestogen on bone loss in postmenopausal women. *Clin Sci Molec Med*. 1978; 54: 193 - 195

410.- Riis BJ, Johansen J, Christiansen C. Continuous oestrogen-progestogen treatment and bone metabolism in postmenopausal women. *Maturitas*. 1988; 10: 51 - 58

411.- Pak CYC, Sakhaee K, Zerewekh JE, Parcel C, Peterson R, et al. Safe and effective treatment of osteoporosis with intermittent slow release sodium fluoride: augmentation of vertebral bone mass and inhibition of fractures. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989; 68: 150 - 159

412.- Young RL, Goldzieher JW, Elkind-Hirsh K, Hickox PG, Chakraborty PK. A short-term comparison of effects of clomifene citrate and conjugated equine estrogens in menopausal/castrate women. *Int J Fertil*. 1989 (en prensa)

413.- MacIntyre I, Stevenson JC, Withehead MI, Wimalawansa SJ, Banks LM, et al. Calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. *Lancet*. 1988; i: 900 - 902

414.- Pacifici R, McMurty C, Vered I, Rupich R, Avioli L. Coherence therapy does not prevent axial bone loss in osteoporotic women: a preliminary study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 66: 747 - 753

415.- Jamin C. Lipides, ménopause et stéroïdes, *Repr Hum et Horm.* 1990; 3: 115 - 126

416.- Gómez JA. Lipoproteínas plasmáticas. Imp. Juvenil (Boehringer Mannheim). Barcelona. 1988: 6 - 11; 48 - 49

417.- IUPAC-IUB commission of biochemical nomenclature. The nomenclature of lipids. *Biochem J.* 1967; 105: 897 - 902.

418.- Havel RJ, Eder HA, Bragdon JH. The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest.* 1955; 34: 1345

419.- Redgrave TG, Roberts DCK, West CE. Separation of plasma lipoproteins by density-gradient ultracentrifugation. *Anal Biochem.* 1975; 65: 42 - 49

420.- Castelo-Branco C, Sanllehy C, Casals E, Fusté P, Celades M, González-Merlo J. Efectos a largo plazo de la ooforectomía en los lípidos plasmáticos. *Acta Ginecol.* 1991; 48: 93 - 96

421.- Innerarty TL, Young SG, Pokay KS, et al. Structural relationship of human apolipoprotein B48 to apolipoprotein B100. *J Clin Invest.* 1987; 80: 1794 - 1798.

422.- Brown MS, Goldstein JL. Teaching old dogmas new tricks. *Nature.* 1987; 330: 113 - 114

423.- Zannis VI, Karathanasis SK, Keutmann HT, Goldberger R, Breslow JL. Intracellular and extracellular processing of human apolipoprotein A-I. Secreted apolipoprotein A-I isoprotein 2 is a propeptide. *Proc Natl Acad Sci.* 1983; 80: 2574 - 2578

424.- Zannis VI, Breslow JL, Human very low density lipoprotein E isoprotein polymorphism is explained by genetic variation and posttranslational modification. *Biochemistry.* 1981. 20: 1033

425.- Bloch K. The biological synthesis of cholesterol. *Science.* 1965. 150: 19 - 28

426.- Beytia E, Quereshi A, Porter J. Squalene synthetase: mechanism of the reaction. *J Biol Chem.* 1973. 248: 1856 - 1867

427.- Siperstein MD. Regulation of cholesterol biosynthesis in normal and malignant tissues. *Curr Top Cell Regul.* 1970. 2: 65 - 100

- 428.- Simmonds WJ. The role of micellar solubilization in lipid absorption. *Aust J Exp Biol Med Sci.* 1972; 50: 403 - 6
- 429.- Beck IT. The role of pancreatic enzymes in digestion. *Am J Clin Nutr.* 1973; 26: 311 - 15
- 430.- Brindley DN. The intracellular phase of fat absorption. *Biomembranes.* 1974; 4B: 621 - 43
- 431.- Tytgat GN, Rubin CE, Saunders DR. Synthesis and transport of lipoprotein particles by intestinal absorptive cells in man. *J Clin Invest.* 1971; 50: 2065
- 432.- Friedman HI, Cardell RR. Morphological evidence for the release of chylomicra from intestinal absorptive cells. *Exp Cell Res.* 1972; 75: 57
- 433.- Fielding PE, Shore VG, Fielding CJ. Lipoprotein lipase, isolation and characterization of a second enzyme species from postheparin plasma. *Biochemistry.* 1977; 16: 1896 - 1899
- 434.- Streja D, Steiner G, Kwiterowitch PO. Plasma high-density lipoproteins and ischaemic disease. Studies in a large kindred with familiar hypercholesterolemia. *Ann Intern Med.* 1978; 89: 871
- 435.- Stamler J. Life styles, major risk factors, proof and public policy. *Circulation.* 1978; 58: 3

436.- Austin MA. Epidemiological associations between hypertriglyceridemia and coronary heart disease. *Semin Thromb Hemost.* 1988; 14: 137 - 142

437.- Havel RJ. Role of triglyceride-rich lipoproteins in progression of atherosclerosis. *Circulation.* 1990; 81: 694 - 696

438.- Carlson LA, Bottiger LE. Ischaemic heart disease in relation to fasting values of plasma triglycerides and cholesterol. *Lancet.* 1972; i: 865

439.- Zilversmit DB. Role of triglyceride-rich lipoproteins in atherogenesis. *Ann N York Acad Sci.* 1976; 23: 513

440.- Fielding CJ, Vlodaysky I, Fielding PE, Gospodarwicz D. Characteristics of chylomicrons binding and lipid uptake by endothelial cells in culture. *J Biol Chem.* 1979; 254: 8861

441.- Gianturco SM, Gotto AM, Hwang SLC, Karlin JB, Lin AHY, Prasad SC, Bradley WA. Apolipoprotein E mediates uptake of Sf 100 - 400 hypertriglyceridemic very low density lipoproteins by the low density lipoprotein receptor pathway in normal human fibroblast. *J Biol Chem.* 1983; 258: 4526 - 4533

442.- Koo C, Wernette-Hammond ME, Garcia Z, et al. Uptake of cholesterol - rich remnant lipoproteins by human monocyte - derived macrophages is mediated by low density lipoprotein receptors. *J Clin Invest.* 1988; 81: 1332 - 1340

443.- Mahley RW. Development of accelerated atherosclerosis. Arch Pathol Lab Med. 1983; 107: 393 - 399

444.- Goldstein JL, Kita T, Brown MS. Deffective lipoprotein receptors and atherosclerosis. N Engl J Med. 1983; 309: 288 - 296

445.- Friedewald WT, Levy RI, Fredrikson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972; 18: 499 - 502

446.- Brunzell JD, Sniderman AD, Albers JJ, Kwiterovich PO Jr. Apoproteins B and A-I and coronary artery disease in humans. Atherosclerosis. 1984; 4: 79 - 83

447.- Haiat R, Bugugnani MJ. Apréciation du risque cardiovasculaire lié a l'athérosclérose: HDL-cholestérol ou apoprotéines ? Nouv Presse Med. 1982; 11: 1487 - 9

448.- Kukita H, Hiwada K, Kokubu T. Serum apolipoprotein A<sub>I</sub>, A<sub>II</sub> and B levels and their discriminative values in relatives of patients with coronary artery disease. Atherosclerosis. 1984; 51: 261 - 7

449.- Thompson G. Apoproteins: determinants of lipoprotein metabolism and indices of coronary risc. Br Heart J. 1984; 51: 585 - 588

450.- Scott RF, Daoud AS, Florentin RA. Animal models in atherosclerosis. En: Wissler RW, Geer JC. The pathogenesis of atherosclerosis. Williams & Wilkins. Baltimore. 1972: 120

451.- Parrish HM, Carr LA, Hall DG, King TM. Time interval from castration in premenopausal women to development of excessive coronary atherosclerosis. Am J Obstet Gynecol. 1967; 99: 155 - 62

452.- Svanberg L. Effects of estrogen deficiency in women castrated when young. Acta Obstet Gynecol Scand. 1982; 106: 11 - 15 (supl)

453.- Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease: The Framingham Study. Ann Intern Med. 1978; 89: 157 - 161

454.- Weiss NS. Relationship of menopause to serum cholesterol and arterial blood pressure: The United States health examination survey of adults. Am J Epidemiol. 1972; 96: 237-41



455.- Hjortland MC, McNamara PM, Kannel WB. Some atherogenic concomitants of menopause: The Framingham Study. Am J Epidemiol. 1976; 103: 304 - 11

456.- Shibata H, Haga H, Suyama Y, Kumagai S, Seino T. Serum total and HDL cholesterol according to reproductive status in Japanese females. J Chron Dis. 1987; 40: 209 - 13

457.- Sedlis SP, Schechtman KB, Ludbrook PA, Sorel BE, Schonfeld G. Plasma apoproteins and the severity of coronary artery disease. Circulation. 1986; 73: 978 - 86

458.- Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, d'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. JAMA. 1987; 258: 1183 - 1186

459.- Balleisen L, Bailey, Epping PH, Schulte H, Van de Loo J. Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population. I Baseline data on the relation to age, gender, body weight, smoking, pill-using and menopause. Thromb Haemost. 1985; 54: 475 - 9

460.- Meade TW, Haines AP, Imesson JD, Stirling Y, Thompson SG. Menopausal status and haemostatic variables. Lancet. 1983; i: 22 - 24

461.- Lindquist O. Intraindividual changes of blood pressure, serum lipids, and body weight in relation to menstrual status: Results from a prospective population study of women in Göteborg, Sweden. *Prev Med.* 1982; 11: 162 - 72

462.- González-Merlo J, Castelo-Branco C, Celades M. Lípidos y tratamiento hormonal substitutivo en la menopausia. *Prog Obst Gin.* 1991 (en prensa).

463.- Bush TL, Fried LP, Barrett-Connor E. Cholesterol, lipoproteins and coronary heart disease in women. *Clin Chem.* 1988; 34: B60 - B70.

464.- Celades M, Rodríguez A, Sust M, Castelo-Branco C, González-Merlo J. Evolución de la tensión arterial y el peso en mujeres menopáusicas bajo tratamiento hormonal. En: Balagueró L, Miralles M. Temas de actualidad en endocrinología ginecológica. Ediciones Mayo SA. Barcelona 1990. 225 - 6

465.- Farish E, Fletcher CD, Hart DM, Smith ML. Effects of bilateral oophorectomy on lipoprotein metabolism. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990; 97: 78 - 82

466.- Punnonen R, Rauramo L. Effect of bilateral oophorectomy and peroral estradiol valerate on serum lipids. *Int J Gynaecol Obstet.* 1976; 14: 13 - 16

467.- Punnonen R, Rauramo L. The effect of castration and estrogen therapy on serum high-density lipoprotein cholesterol. *Int J Gynaecol Obstet.* 1980; 17: 434 - 436

468.- Pansini F, Bergamini C, Bettocchi S, Bassi P, Malfaccini M, Bagni B, Mollica G. Short-term effect of oophorectomy on lipoprotein metabolism. *Gynecol Obstet Invest.* 1984; 18: 134 - 139

469.- Montgomery JC, Crook D, Godsland IF, Wynn V, Studd JW. Plasma lipid risk factors in oophorectomized women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989; 96: 1236 - 38

470.- Higano M, Cohen WD, Robinson RW. Effect of sex steroids on lipids. *Ann NY Acad Sci.* 1959; 72: 979 - 974

471.- Castelo-Branco C, Fusté P, Casals E, Sanllehy C, Celades M, González-Merlo J. Modificaciones de los lípidos plasmáticos tras ooforectomia bilateral. *Acta ginecológica.* 1990; 47: 377 - 380

471.- Castelo-Branco C, Fusté P, Casals E, Sanllehy C, Celades M, González-Merlo J. Efectos a largo plazo de la ooforectomia en los lípidos plasmáticos. *Acta Ginecol.* 1991; 48: 93 - 96

472.- Oliver MF, Boyd GS. Effect of bilateral ovariectomy on coronary artery disease and serum lipid levels. *Lancet.* 1959; ii: 690 - 694

473.- Goldstein JL, Hazzard WR, Schrott HC, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidaemia in coronary heart disease.I. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. J Clin Invest. 1973; 52: 1533 - 1543

474.- Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA. 1984; 251: 365 - 374

475.- Blumenfeld Z, Aviram M, Brook GJ, Brandes JM. Changes in lipoproteins and subfractions following oophorectomy and oestrogen replacement in peri-menopausal women. Maturitas. 1983; 5: 77 - 83

476.- Campos H, McNamara J, Wilson P, Ordovas J, Schaefer E. Differences in Low Density Lipoprotein Subfractions and Apolipoproteins in Premenopausal and postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 1988; 67: 30 - 35

477.- Burkman RT. Lipid and lipoprotein changes in relation to oral contraception and hormonal replacement therapy. Fertil Steril. 1988; 49: 395 - 505

478.- Whitehead MI, Townsend PT, Kitchin Y, Dyer G, et al. Plasma steroid and protein hormone profiles in postmenopausal women following topical administration of estradiol 17 $\beta$ . Percutaneous absorption of steroids. Academic press. New York. 1980: 231 - 248

479.- Deeley RG, Tam SP, Archer TK. The effects of estrogen on apolipoprotein synthesis. *Can J Biochem Cell Biol.* 1985; 63: 882 - 889

480.- Floren CH, Kushwaha RS, Hazzard WR, Albers JJ. Estrogen-induced increase in uptake of cholesterol-rich very low density lipoproteins in perfused rabbit liver. *Metabolism.* 1981; 30: 367 - 375

481.- Windler EET, Kovanen PT, Chao YS, Brown MS, Havel RJ, Goldstein JL. The estradiol-stimulated lipoprotein receptor of rat liver. *J Biol Chem.* 1980, 10464 - 71

482.- Archer TK, Tam SP, Deeley RG. Kinetics of estrogen-dependent modulation of apolipoprotein A<sub>1</sub> synthesis in human hepatoma cells. *J Biol Chem.* 1986; 261: 5067 - 74

483.- Schaefer EJ, Foster DM, Zech LA, Lindgren FT, Brewer HB Jr, Levy RI. The effects of estrogen administration on plasma lipoprotein metabolism in premenopausal females. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 57: 262 - 267

484.- Sorva R, Kuusi T, Dunkel L, Taskinen MR. Effects of endogenous sex steroids on serum lipoproteins and postheparin plasma lipolytic enzymes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 66: 408 - 413

485.- Gordon T, Sorlie P, Kannel WB. Coronary heart disease, atherotrombotic brain infarction, intermittent claudication - a multivariate analysis of cause factors related to their incidence. Framingham study, 16-year follow-up. Section 27. Washintong DC: US Government Printing Office, 1971 (Citat en: Knopp RH. The effects of ...referència 42)

486.- Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: Role of lipoprotein cholesterols. *Am J Cardiol.* 1980; 46: 649 - 54

487.- Blakenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin-Hemphill L. Beneficial effects of combined colestipolacin on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA.* 1987; 257: 3233 - 40

488.- Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: Long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 8: 1245 - 55

489.- Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in meddle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1987; 317: 1237 - 1245

490.- Wren BG. Hipertensión y trombosis en la estrogenoterapia postmenopausica. En: Studd JWW, Whitehead MI. Menopausia. Ancora SA. Barcelona. 1990: 201 - 209

491.- Bengtsson C, Lindquist O. Coronary heart disease during the menopause. En: Oliver MF. Coronary heart disease in young women. Churchill Livingstone. Edimburgh. 1978: 234 - 239

492.- Burch JC, Byrd BF, Vaughn WK. The effects of long-term estrogen on hysterectomized women. Am J Obstet Gynecol. 1974; 118: 778 - 82

493.- Pettiti DB, Wingerd J, Pellegrin F, Ramcharan S. Risk of vascular disease in women. Smoking, oral contraceptives, non-contraceptive estrogens and other factors. JAMA. 1979; 242: 1150 - 1154

494.- Rosemberg L, Slone D, Shapiro S, Kaufman D, Stolley PD, Miettinen OS. Non contraceptive estrogens and myocardial infarction in young women. JAMA. 1980; 244: 339 - 342

495.- Ross RK, Paganini-Hill A, Mack TM, Arthur M, Henderson BE. Menopausal oestrogen therapy and protection from death from ischaemic heart disease. Lancet. 1981; i: 858 - 860

496.- Adams S, Williams V, Vessey MP. Cardiovascular disease and hormone replacement treatment: a pilot case-control study. Br Med J. 1981; 282: 1277 - 1278

497.- Bain C, Willett W, Hennekens CH, Rosner B, Belanger C, Speizer FE. Use of postmenopausal hormones and risk of myocardial infarction. *Circulation*. 1981; 64: 42 - 46

498.- Szklo M, Tonascia J, Gordis L, Bloom I. Estrogen use and myocardial infarction risk: a case-control study. *Prev Med*. 1984; 13: 510 - 516

499.- Henderson BE, Ross RK, Paganini-Hill A. Estrogen use and cardiovascular disease. *J Reprod Med*. 1985; 30: 814 - 820 (supl)

500.- Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Estrogen replacement therapy and protection from acute myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 159: 312 - 317

501.- Pardell H, Cobo E, Canela J. *Manual de Bioestadística*. Masson editorial. Barcelona. 1986 : 183 - 185

502.- Longcope C, Herbert P, McKinlay S, Goldfield S. The relationship of total and free estrogens and sex hormone-binding globulin with lipoproteins in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 71: 67 - 72

503.- Masarei JRL, Armstrong BK, Skinner MW, et al. HDL-cholesterol and sex-hormone status. *Lancet*. 1980; 1: 208

504.- Daniel W.W. *Bioestadística. Base para el análisis de las Ciencias de la Salud*. Limusa. Mexico. 1977: 280 - 281.



505.- Dixon WJ, Massey FJ. Introduction to Statistical Analysis. McGraw-Hill Inc. New York, USA. 1969

506.- Schwartz, D. Méthodes Statistiques à l'usage des médecins et des biologistes. Flammarion Medecine Sciences. 3<sup>a</sup> ed. Paris, F. 1969: 296

507.- Moreno J, Fiol C, Ferrer P, et al. (Servei d'Ordenació Farmacèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social). Guia per a la realització d'Assaigs Clínics. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Barcelona. 1989: 21 - 32

508.- National Cholesterol Education Program. Report of expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. National Heart, Lung, and Blood Institute. NIH. Bethesda. MD 20892. Arch Int Med. 1988; 148: 36 - 69

509.- Fossati P, Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. Clin Chem. 1982; 28: 2077

510.- Ferguson KJ, Hoegh C, Johnson S. Estrogen replacement therapy: a survey of women's knowledge and attitudes. Arch Intern Med. 1989; 149: 133 - 136

511.- Prough SG, Aksel S, Wiebe RH et al. Continuous estrogen/progestin therapy in menopause. Am J Obstet Gynecol. 1987; 157: 1449 - 1453

512.- Hanh RG. Compliance considerations with estrogen replacement: Withdrawal bleeding and other factors. Am J Obstet Gynecol. 1989; 161: 1854 - 1858

513.- Nachtigall LE. Enhancing patient compliance with hormone replacement therapy at menopause. Obstet Gynecol. 1990; 75: 77 - 83 (supl)

514.- Ravnkar VA. Compliance with hormone therapy. Am J Obstet Gynecol. 1987; 156: 1332 - 1334

515.- Holzman GB, Ravitch MM, Metheny W et al. Physician's judgments about estrogen replacement therapy for menopausal women. Obstet Gynecol. 1984; 63: 303 - 311

516.- Speroff T, Dawson N, Speroff L, Haber RJ. A risk-benefit analysis of elective bilateral oophorectomy: Effect of changes in compliance with estrogen therapy on outcome. Am J Obstet Gynecol. 1991; 164: 165 - 174

517.- Lane G, Siddle NC, Ryder TA, Pryse-Davies J, King RJB, Whitehead MI. Is Provera the ideal progestogen for addition to postmenopausal estrogen therapy? Fertil Steril. 1986; 45: 345 - 352

518.- Padwik ML, Pryse-Davies J, Path FRC, Whitehead MI. A simple method for determining the optimal dosage of progestin in postmenopausal women receiving estrogens. N Engl J Med. 1986; 315: 930 - 934

519.- Whitehead MID, Townsend PT, Pryse-Davies J, Path FRC, Ryder TA, King RJB. Effects of estrogens and progestins on the biochemistry and morphology of the postmenopausal endometrium. N Engl J Med. 1981; 305: 1599 - 1604

520.- Whitehead MID, Townsend PT, Pryse-Davies J. Effect of various types and dosages of progestogens on the postmenopausal endometrium. J Reprod Med. 1982; 27: 539 - 548.

521.- Magos AL, Brincat M, Studd JWW, Wardle P, Schlesinger, Dowd. Amenorrhea and endometrial atrophy with continuous oral estrogen and progestogen therapy in postmenopausal women. Obstet Gynecol. 1985; 65: 496 - 499

522.- Mattsson LA, Cullberg G, Samsioe G. Evaluation of a continuous oestrogen-progestogen regimen for climateric complaints. Maturitas 1982; 4: 95 - 99

523.- Staland B. Continuous treatment with natural oestrogens and progestogens. A method to avoid endometrial stimulation. Maturitas; 3: 145 - 150

524.- Schenkel L. Transdermal estradiol substitution in menopausal women. Efficacy, tolerability and dose-finding study. En: Lauritzen C. Transdermal Estrogen Substitution. Hans Huber Publishers. Bern, Switzerland. 1987: 64 - 67

525.- Nachtigall LE. Longer-term study of Estraderm TTS. En: Birdwood G. Transdermal Estrogen Replacement for Menopausal Women. Hans Huber Publishers. Bern, Switzerland. 1988: 25-28

526.- Ribot C, Tremollieres F, Ponillies JM, Louvet JP, Peyron R. Preventive effects of transdermal administration of 17- $\beta$ -Estradiol on postmenopausal bone loss: a 2 year prospective study. Obstet Gynecol. 1990; 75: 42 - 46 (supl)

527.- Watson NR, Studd JWW, Savvas M, Garnett T, Baber RJ. Treatment of severe premenstrual syndrome with oestradiol patches and cyclical oral northisterone. Lancet. 1989; ii: 730 - 732

528.- Labrum AH. Hypothalamic, pineal, and pituitary factors in the premenstrual syndrome. J Reprod Med. 1983; 28: 438 - 442

529.- Dalton K. The premenstrual syndrome and progesterone therapy. 2nd ed. Year Book Medical Publishers. Chicago. 1984

530.- Caballero A. La menopausia y sus problemas. Ed Delagrange. Madrid. 1985: 178

531.- Comino R. Aspectos epidemiológico-clínicos del climaterio. En: Comino R. La menopausia. Ediciones CEA. Madrid. 1990: 1 - 9

532.- Bush T, Barret-Connor E. Non-contraceptive estrogens use and cardiovascular disease. Epidemiol Rev. 1985; 7: 80 - 104

533.- Davis ME, Jones RJ, Jarolim C. Long-term estrogen substitution and atherosclerosis. Am J Obstet Gynecol. 1961; 82: 1003 - 1018

534.- Stern MP, Brown BW, Haskell WL et al. Cardiovascular risk and use of estrogens or estrogen-progestogen combinations: Stanford three-community study. JAMA. 1976; 235: 811 - 815

535.- Pallas KG, Holzwarth GJ, Stern MP et al. The effect of conjugated estrogens on the renin-angiotensin system. J Clin Endocrinol Metab. 1977; 44: 1061 - 1068

536.- Lindsay R, Herrington BS. Estrogens and osteoporosis. Semin Reprod Endocrinol. 1983; 1: 55 - 61

537.- Lauritzen C. The female climateric syndrome: significance, problems and treatment. Acta Obstet Gynecol Scand. 1976; 51 (supl): 1 - s

538.- Sharma VK, Saxena MSL. Climateric symptoms, a study in the indian context. *Maturitas*. 1981; 3: 11 - 20

539.- Ostergaard DR, Parlow AF, Townsend DE. Acute effects of castration on serum FSH and LH in adult woman. *J Clin Endocrinol Metab*. 1970; 31: 43 - 47

540.- Batrinos ML, Panitsa LH, Pitoulis SP, et al. Pituitary hormonal profile in menopause. *Maturitas*. 1979; 1: 235 - 245

541.- Franchimont P, Gaspard V, Bourguignon JP. Axe hypothalamo-hypophysaire et ménopause. En: Scholler R. *Péri- et postménopause*. SEPE ed. Paris. 1979: 31 - 34

542.- Longcope C, Pratt JH, Schneider SH, et al. Aromatization of androgens by muscle and adipose tissue in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978; 46: 146 - 152

543.- Bulbrook RD, Greenwood FC, Hadfield GJ, Scowen EF. Adrenalectomy in breast cancer. An attempt to correlate Clinical Results with oestrogens production. *Br Med J*. 1958; II: 12 - 15

544.- Bayer JM, Breuer H, Nocke W. Beitrag zur Ausscheidung der Oestrogene im Urin bei ovariectomierten Frauen mit Mammacarcinom unter dem Einfluß von Cortison und seinen Derivaten. *Endokrinologie*. 1961; 40: 129 - 147

545.- Procopé BJ. Studies on the urinary excretion, biological effects and origin of oestrogens in postmenopausal women. Acta Endocrinol (Kbh.). 1968; 60: 135 (supl).

546.- Breuer H. Oestrogen und Mammacarcinom. En: Kracht J. Oestrogene-Hypophysentumoren (XV Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie). Springer - Verlag. Berlin, Heidelberg, New York. 1969: 81 - 93

547.- Bayer JM, Breuer H, Nocke W. Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß LH und FSH-wirksamer Präparate sowie von ACTH auf die Nebennierenrindenfunktion, insbesondere auf die adrenalen Oestrogene bei ovariectomierten Frauen. Klin Wschr. 1960; 38: 1143 - 1146

548.- Hunter DDS. Oophorectomy and the surgical menopause. En: Beard RJ. The menopause. MTP Press. Lancaster. 1976: 203 - 219

549.- Botella-Llusiá J. La menopausia artificial. En: Botella-Llusiá J. La edad crítica. Climaterio y menopausia. Salvat. Barcelona 1990: 309 - 321

550.- Frantz AG, Kleinberg DL, Noel GL. Studies on prolactin in man. Rec Prog Horm Res. 1972; 28: 527 - 531

551.- Yen SSC, Ehara Y, Siler TM. Augmentation of prolactin secretion by estrogen in hypogonadal women. J Clin Invest. 1974; 53: 652 - 655

552.- Notelovitz M, Ware M, Buhi W, Dougherty M. Prolactin: effects of age, menopausal status, and exogenous hormones. Am J Obstet Gynecol. 1982; 143: 225 - 227

553.- Judd HL, Lucas WE, Yen SSC. Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol. 1974; 118: 793 - 798

554.- Vermeulen A. The hormonal activity of the postmenopausal ovary. J Clin Endocrinol Metab. 1976; 42: 247 - 253

555.- Nocke W. Some aspects of oogenesis, follicular growth, and endocrine involution. In: Greenblatt RB. A modern approach to the perimenopausal years. Walter de Gruyter. Berlin, Deutschland. 1986; 11-38

556.- Maruyama Y, Aoki N, Suzuki Y, Sinohara H, Yamamoto T. Variation with age in the levels of sex-steroid-binding plasma protein as determined by radioimmunoassay. Acta Endocrinol. 1984; 106: 428 - 432



557.- Odland V, Elamsson K, Englund DE, Victor A, Johansson EDB. Effects of oestradiol on sex hormone binding globulin. Acta Endocrinol. 1982; 101: 248 - 253

558.- Mathur RS, Landgrebe SC, Moody LO, Semmens JP, Williamson HO. The effect of estrogen treatment on plasma concentrations of steroids hormones, gonadotropins, prolactin and sex hormone-binding globulin in post-menopausal women. Maturitas. 1985; 7: 129 - 133

559.- Anderson DC. Sex hormone binding globulin. Clin Endocrinol (Oxf). 1974; 3: 69 - 96

560.- Moguilevsky JA, Wiemeyer JCM, Sagasta CL, Leiderman S. Estrogenic activities of estradiol enantate and ethinylestradiol compared at a clinical level. Arzneim-Forsch/Drug Res. 1986; 36 (11): 1671 - 1674

561.- Fahraeus L, Larsson-Cohn U. Oestrogens, gonadotropins and SHBG during oral and cutaneous administration of oestradiol-17  $\beta$  to menopausal women. Acta Endocrinol. 1982; 101: 592 - 596

562.- Cooke ID. Endocrine changes associated with the menopause and post-menopausal years. En: The management of the menopause & post-menopausal years. Ed. Campbell S. MTP Press Limited. Lancaster UK. 1975: 49 - 62

563.- McPherson JC, Costoff A, Mahesh VB. Influence of estrogen-progesterone combinations on gonadotrophin secretion in castrate female rats. *Endocrinology*. 1975; 97: 771 - 774

564.- Bolton CH, Ellwood M, Hartog M, Martin R, Rowe AS, Wensley RT. Comparison of the effects of ethinyl oestradiol and conjugated equine oestrogens in oophorectomized women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1975; 4: 131 - 138

565.- Larsson-Cohn U, Johansson EDB, Kagedal B, Wallentin L. Serum FSH, LH, and oestrone levels in postmenopausal patients on oestrogen therapy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1977; 85: 367 - 372

566.- Utian WH, Katz M, Davey DA, Carr PJ. Effect of premenopausal castration and incremental dosages of conjugated equine estrogens on plasma follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and estradiol. *Am J Obstet Gynecol*. 1978; 132: 297 - 302

567.- De Leo V, Petraglia F, Bruno MG, Lanzetta D, Inaundi P, D'Antona N. Different dopaminergic control of plasma luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and prolactin in ovulatory and postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest*. 1989; 27: 94 - 98

568.- Mason AJ, Niall HD, Seeburg PT. Structure of two human ovarian inhibins. *Biochem Biophys Res Commun.* 1986; 135: 957 - 961

569.- Ling N, Ying SY, Ueno N, Shimasaki S, Esch F, Hotta M, Guillemin R. Pituitary FSH is released by a heterodimer of the  $\beta$ -subunits from the two forms of inhibin. *Nature.* 1986; 321: 780 - 782

570.- Diczfalusy E, Aedo AR, Landgren BM. Comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic study with estrogens administered by transdermal and oral routes. En: Lauritzen C. *Transdermal estrogen substitution.* Hans Huber Publishers. Bern, Switzerland. 1987: 19 - 29

571.- Simon JA. How to reproduce physiological estradiol levels. En: Dusitsin N, Notelovitz M. *Physiological hormone replacement therapy.* Parthenon publishing group. New Jersey. 1991: 15 - 35

572.- Dupont A, Dupont P, Cusan L, Tremblay M, et al. Efficacy of percutaneous estradiol and oral estrogens as replacement therapy in postmenopausal women. En: Dusitsin N, Notelovitz M. *Physiological hormone replacement therapy.* Parthenon publishing group. New Jersey. 1991: 37 - 49

573.- Luu-The V, Labrie C, Zhao HF, Couet J, et al. Characterization of cDNAs for human estradiol 17- $\beta$ -hydrogenase and assignment of the gene to chromosome 17: evidence of two mRNA species with distinct 5' termini in human placenta. *Molec Endocrinol.* 1989; 3: 1310 - 1312

574.- Ryan KJ, Engel LL. The interconversion of estrone and estradiol by human tissue slices. *Endocrinology.* 1953; 52: 287 - 291

575.- Yen SSC, Martin PL, Burnier AM, Czekala NM, Greaney M, et al. Circulating estradiol, estrone and gonadotropin levels following the administration of orally active 17- $\beta$ -estradiol in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975; 40: 518 - 521

576.- Lyrenäs S, Carlström K, Bäckström T, von Schoultz B. A comparison of serum oestrogens levels after percutaneous and oral administration of oestradiol-17 $\beta$ . *Br J Obstet Gynecol.* 1981; 88: 181 - 187

577.- Guerrero R, Aso T, Brenner PF, Cekan Z, Landgren BM, et al. Studies on the pattern of circulating steroids in the normal menstrual cycle. *Acta Endocrinol.* 1976; 81: 133 - 149

578.- Garza-Flores J, Alba VM, Cravioto MC, Hernandez L, Perez-Palacios G. Estrogen-Progestogen once-a-month injectable contraceptives and serum prolactin. *Contraception.* 1989; 39: 519 - 529

579.- Adler NT. Neuroendocrinology of reproduction. Plenum Press. New York. 1981: 123-125

580.- Mc Cann SM, Weiner RI. Integrative neuroendocrinology: molecular, cellular and clinical aspects. Karger. Basilea. 1987: 68-73

581.- Knobil E, Wildt L. Neuroendocrine control of ovarian function in higher primates. In: Leyendecker G, Stock H, Wild L, ed. Brain and pituitary peptides II. Karger. Munich. 1983; 11 - 30

582.- Frantz AG. Prolactin. N Engl J Med. 1978; 298: 201 - 7

583.- Del Pozo E, Bownell J. Prolactin I. Mechanisms of control, peripheral actions and modification by drugs. Horm Res. 1979; 10: 143 - 172

584.- Lieberman ME, Jordan VC, Fritsch M, Santos MA, Gorski J. Direct and reversible inhibition of estradiol-stimulated prolactin synthesis by antiestrogens in vitro. J Biol Chem. 1983; 258: 4734 -

585.- Bybee DE, Nakawatase C, Szabo M, Frohman LA. Inhibitory feedback effects of PRL and its secretion involve CNS dopaminergic mediation. Neuroendocrinology. 1983; 36: 27 - 31.

586.- Crosignani PG, Ferrari C, Malinverni A et al. Effect of central nervous system dopaminergic activation on PRL secretion in man: Evidence for a common central defect in hyperprolactinemia patients with and without radiological signs of pituitary tumors. J Clin Endocrinol Metab. 1980; 51: 1068 - 1073

587.- Norman AW, Litwack G. Hormones of pregnancy and lactation. En: Norman AW, Litwack G. Hormones. Academic Press. San Diego. California. 1987 (565 - 606)

588.- Fang VS, Kim MO. Study on maternal, fetal, and amniotic human prolactin at term. J Clin Endocrinol Metab. 1975; 41: 1030 - 1034

589.- El Etreby MF, Günzel P. Sex hormones - Effects on prolactin cells in the rat, dog, monkey and man. Acta Endocrinol. 1974; 76 (supl 189): 1 - 7

590.- Jordan VC, Koch R. Regulation of prolactin synthesis in Vitro by estrogenic and antiestrogenic derivatives of estradiol and estrone. Endocrinology. 1989; 124: 1717 - 1726

591.- Corenblum B, Taylor PJ. Mechanisms of control of prolactin release in response to apprehension stress and anesthesia-surgery stress. Fertil Steril. 1981; 36: 712 - 15

592.- Parker DC, Rossman LG, Vanderlaan EF. Sleep-related nyctohemeral and briefly episodic variation in human plasma prolactin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973; 36: 1119 - 24

593.- Armeanu MC, Frolich M, Lequin RM. Circadian rhythm of prolactin during the menstrual cycle. *Fertil Steril.* 1986; 46: 315 - 16

594.- Couzinet B, Dorey F, Schaison G. Effects of vasoactive intestinal polypeptide, TRH, and dopamine on prolactin secretion in estrogen-primed postmenopausal women. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989; 121: 235 - 240

595.- Jean Joseph P, Couzinet B, Brailly S, Rigaud C, Raynaud JP, Schaison G. Interactions of estradiol benzoate and progesterone upon basal and TRH-induced prolactin secretion in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1985; 24: 497 - 503

596.- Castelo-Branco C, Fusté P, Martínez de Osaba MJ\*, González-Merlo J. Hormone replacement therapy and changes on pituitary function. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Med.* 1991 (en premsa).

597.- Brann DW, Putnam CD, Mahesh V. Antagonism of estrogen-induced prolactin release by dihydrotestosterone. Biol Reprod. 1989; 40: 1201 - 7

598.- Smanik E, Young K, Muldoon TG, Mahesh VB. Analysis of the effect of progesterone in vivo on estrogen receptor distribution in the rat anterior pituitary and hypothalamus. Endocrinology. 1983; 113: 15 - 22

599.- Fuentes M, Muldoon T, Mahesh VB. The action of progesterone on occupied and total estrogen receptors in the adult ovariectomized rat primed with estradiol. Endocrinology (Supl). 1988; 122: 716 (Abstr)

600.- Calderon J, Muldoon T, Mahesh VB. Receptor-mediated interrelationships between progesterone and estradiol action on the anterior pituitary-hypothalamic axis of the ovariectomized immature rat. Endocrinology. 1987; 120: 2428 - 35

601.- Brann DW, Rao IM, Mahesh VB. Antagonism of estrogen-induced prolactin release by progesterone. Biol Reprod. 1988; 39: 1067 - 73

602.- Parker LN, Odell WD. Control of adrenal androgen secretion. Endocrinol Rev. 1980; 1: 392 - 410

603.- Fruzzetti F, Melis GB, Mais V, Beconcini D, et al. High testosterone levels of ovarian origin affect adrenal steroidogenesis? J Clin Endocrinol Metab. 1991; 72: 426 - 31



604.- Khaw KT, Tazuke S, Barret-Connor E. Cigarette smoking and levels of adrenal androgens in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1988; 318: 1705 - 9

605.- Jensen J, Christiansen C, Rødbro P. Cigarette smoking, serum estrogens, and bone loss during hormone-replacement therapy early after menopause. *N Engl J Med.* 1985; 313: 973 - 975

606.- Friedman AJ, Ravnkar VA, Barbieri RL. Serum steroid hormone profiles in postmenopausal smokers and nonsmokers. *Fertil Steril.* 1987; 47: 398 - 401

607.- Barret-Connor E, Khaw KT. Cigarette smoking and increased endogenous estrogen levels in men. *Am J Epidemiol.* 1987; 126: 187 - 192

608.- Schlemmer A, Jensen J, Riis BJ, Christiansen C. Smoking induces increased androgen levels in early postmenopausal women. *Maturitas.* 1990; 12: 99 - 104

609.- Pearlman WH, Crepy O, Murphy M. Testosterone-binding levels in the serum of women during the normal menstrual cycle, pregnancy and post-partum period. *J Clin Endocrinol Metab.* 1967; 27: 1012 - 1018

610.- Pogmore JR, Jequier AM. Sex hormone binding globulin capacity and postmenopausal hormone replacement therapy. Br J Obstet Gynaecol. 1979; 86: 568 - 571

611.- Odland V, Weiner E, Victor A, Johansson EDB. Effects of sex hormone binding globulin of different oral contraceptives containing norethisterone and lynestrenol. Br J Obstet Gynaecol. 1980; 87: 416 - 421

612.- Larsson-Cohn U, Fahraeus L, Wallentin L, Zador G. Lipoprotein changes may be minimized by proper composition of a combined oral contraceptive. Fertil Steril. 1981; 35: 172 - 179

613.- Heller RF, Jacobs HS. Coronary heart disease in relation to age, sex, and the menopause. Br Med J. 1978; i: 472 - 474

614.- Haarbo J, Fisher Hansen B, Christiansen C. Hormone Replacement therapy prevents coronary artery disease in ovariectomized cholesterol-fed rabbits. APMIS. 1991; 99: 721 - 727

615.- Bengtsson C, Rybo G, Westerberg H. Number of pregnancies, use of oral contraceptives and menopausal age in women with ischaemic heart disease compared to a population sample of women. Acta Med Scand (supl). 1973; 549: 75 - 128

- 616.- Castelli W. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Med.* 1984; 76: 4 - 12
- 617.- Ross RK, Paganini-Hill A, Mack TM, Henderson BE. Cardiovascular benefits of estrogen replacement therapy. *AM J Obstet Gynecol.* 1989; 160: 1301 - 1306
- 618.- Witteman JCM, Grobbee, DE, Kok FJ, Hofman A, Valkenburg HA. Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. *Brit Med J.* 1989; 298: 642 - 644
- 619.- Novac ER, Williams TJ. Autopsy comparison of cardiovascular changes in castrated and normal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1960; 80: 863 - 872
- 620.- Bengtsson C. Ischaemic heart disease in women: a study based on a randomized population sample of women with myocardial infarction in Göteborg. Sweden. *Acta Med Scand (supl).* 1973; 549: 1 - 128
- 621.- Lindquist O. Influence of the menopause on ischaemic heart disease and its risk factors and on bone mineral content. *Acta Obstet Gynecol Scand (supl).* 1982; 110: 17 - 21
- 622.- Winkelstein W Jr, Stenchever MA, Lilienfeld AM. Occurrence of pregnancy, abortion, and artificial menopause among women with coronary artery disease: a preliminary study. *J Chronic Dis.* 1958; 7: 273 - 86

623.- Spitzer RS, Lee KT, Thomas WA. Early age of menopause in young women with fatal acute myocardial infarction. Am Heart J. 1957; 53: 805 - 808

624.- Alderson MR, Jackson SM. Long term follow-up of patients with menorrhagia treated by irradiation. Br J Radiol. 1971; 44: 295 - 298

625.- Randall CL, Paloucek FP, Graham JB, Graham S. Causes of death in cases of preclimateric menorrhagia. Am J Obstet Gynecol. 1964; 88: 880 - 897

626.- Wilhelmsen L, Bengtsson C, Elmfeldt D, et al. Multiple risk prediction of myocardial infarction in women as compared with men. Br Heart J. 1977; 39: 1179 - 1185

627.- Manchester JH, Herman MV, Gorlin R. Premenopausal castration and documented coronary atherosclerosis. Am J Cardiol. 1971; 28: 33 - 37

628.- Blanc JJ, Bosch J, Morin JF, Clavier J, Penther P. Menopause and myocardial infarction. Am J Obstet Gynecol. 1977; 127: 353 - 355

629.- Mann JI, Doll R, Thorogood M, Vessey MP, Waters WE. Risk factors for myocardial infarction in young women. Br J Prev Soc Med. 1976; 30: 94 - 100

630.- Mulcahy R, Hickey N, Maurer B. Coronary heart disease in women: study of risk factors in 100 patients less than 60 years of age. *Circulation*. 1967; 36: 577 - 586

631.- Frohlich JJ, Pritchard PH. The clinical significance of serum high density lipoproteins. *Clin Biochem*. 1989; 22: 417 - 423

632.- Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: The Framingham study. *JAMA*. 1986; 256: 2835 - 2838

633.- Dawber TR. The epidemiology of coronary heart disease. The Framingham study. *Proc Royal Soc Med*. 1962; 55: 265 - 76

634.- Moffatt RJ. Effects of cessation of smoking on serum lipids and high density lipoprotein-cholesterol. *Atherosclerosis*. 1988; 74: 85 - 89

635.- Halkin H, Or J, Fuchs Z, Lusky A, Chetrit A, Modan M. Smoking accounts for adverse effect of antihypertensive medications on plasma lipids. *Hypertension*. 1989; 14: 210 - 217

636.- Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *Br Med J*. 1989; 298: 784 - 788

637.- Ritterband AB, Jaffe IA, Densem PM, Magagna JF, Reed E. Gonadal function and the development of coronary heart disease. *Circulation*. 1963; 27: 237 - 251

638.- Adams MR, Kaplan JR, Clarkson TB, Koritnik DR. Ovariectomy, social status, and atherosclerosis in cynomolgus monkeys. *Arteriosclerosis*. 1985; 5: 192 - 200

639.- Demacker PNM, Baadenhuysen H, Stuyt PMJ, Van't Laar A. Studies on the relationship between the cholesterol content in total high density lipoprotein and its subfractions, HDL<sub>2</sub>, and HDL<sub>3</sub> in normo- and hyperlipidemic subjects. *Atherosclerosis*. 1986; 61: 225 - 229

640.- Brunner D, Weisbort J, Meshulam N, Schwartz S, et al. Relation of serum total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol percentage to the incidence of definite coronary events: Twenty-year follow-up of the Donolo-Tel Aviv prospective coronary artery disease study. *Am J Cardiol*. 1987; 59: 1271 - 1276

641.- Lacour B, Rouillet JB, Beyne P, Kreis H, et al. Comparison of several atherogenicity indices by the analysis of serum lipoprotein composition in patients with chronic renal failure with or without haemodialysis, and in transplant patients. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1985; 23: 805

642.- Hargrove JT, Maxson WS, Wentz AC, Burnett LS. Menopausal hormone replacement therapy with continuous daily oral micronized estradiol and progesterone. *Obstet Gynecol.* 1989; 73: 606 - 612

643.- Casals E, Castelo-Branco C, Sanllehy C, Fusté P, Ballesta A. Efecto de un tratamiento hormonal sustitutivo sobre el perfil lipídico en mujeres menopáusicas. *Rev Diag Biol.* 1991; 40: 156 - 158

644.- Cano A, Fernandes H, Serrano S, Mahiques P. Effect of continuous oestradiol - medroxyprogesterone administration on plasma lipids and lipoproteins. *Maturitas.* 1991; 13: 35 - 42

645.- Yancey MK, Hannan CJ, Plymate SR, Stone IK, Friendl KE, Wright JR. Serum lipids and lipoproteins in continuous or cyclic medroxyprogesterone acetate treatment in postmenopausal women treated with conjugated estrogens. *Fertil Steril.* 1990; 54: 778 - 782

646.- Jensen J, Riis BJ, Ström V, Christiansen C. Long-term and withdrawal effects of two different oestrogen-progesterone combinations on lipid and lipoprotein profiles in postmenopausal women. *Maturitas* 1989; 11: 117-128.

647.- Farish E, Fletcher CD, Dagen MM, Hart DM, Al-azzawi F, Parkin DE, Howie CA. Lipoprotein and apolipoprotein levels in postmenopausal women on continuous oestrogen/progestogen therapy. Br J Obstet Gynecol. 1989; 96: 358 - 364

648.- Hirvonen E, Elliesen J, Schmidt-Gollwitzer K. Comparison of two hormone replacement regimens - Influence on lipoproteins and bone mineral content. Maturitas. 1990; 12: 127 - 136

649.- Sharf M, Ettinger M, Lanir A, Kahana L, Yeshurun D. Lipid and lipoprotein levels following pure estradiol implantation in post-menopausal women. Gynecol Obstet Invest 1985; 19: 207 - 212

650.- Keller PJ. Die perkutane OEstrogentherapie in der Postmenopause. Schweiz Med Wochenschr. 1989; 119 (29): 999 - 1004

651.- Wolfe BM, Huff MW. Effects of combined estrogen and progestin administration on plasma lipoprotein metabolism in postmenopausal women. J Clin Invest. 1989; 83: 40 - 45

652.- Englund DE, Victor A, Johansson EDB. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of vaginal estradiol administration for silastic rings in postmenopausal women. Maturitas. 1981; 3: 125 - 129



653.- Mandel PF, Geola FL, Meldrum AA. Biological effects of various doses of vaginally administered conjugated equine estrogens in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 57: 133 - 139

654.- Sonnendecker EW, Polakow ES, Benade AJ, Simchowitz E. Serum lipoprotein effects of conjugated estrogen and a sequential conjugated estrogen-medrogestone regimen in hysterectomized postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1989. 160: 1128 - 1134

655.- Haarbo J, Hassager C, Jensen SB, Riis BJ, Christiansen C. Serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins during postmenopausal estrogen replacement therapy combined with either 19-nortestosterone derivatives or 17-hydroxyprogesterone derivatives. *Am J Med.* 1991; 90: 584 - 589

656.- Mattsson LA, Cullberg G, Samsioe G. A continuous estrogen-progestogen regimen for climateric complaints. Effects on lipid and lipoprotein metabolism. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1984; 63: 673 - 677

657.- Patsch W, Brown S, Gotto AM, Young R. The effect of triphasic oral contraceptives on plasma lipids and lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161: 1396 - 1401

658.- Silfverstolpe G, Gustafson A, Samsioe G, Svanborg A. Lipid metabolic studies in oophorectomized women: Effects induced by two different estrogens on serum lipids and lipoproteins. *Gynecol Obstet Invest.* 1980; 11: 161 - 169

659.- Christiansen C. Postmenopausal treatment with percutaneous estradiol. En: Dusitsin N, Notelovitz M. *Physiological hormone replacement therapy.* Parthenon publishing group. New Jersey. 1991: 51 - 59

660.- Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, et al. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1989; 321: 641 - 646

661.- Dueñas JL, Navarro J. Síndrome climatérico. Resultados de la terapéutica hormonal sustitutiva. *Servicios de información científica de Schering España, S.A.*

662.- Stanczyk FZ, Shoupe D, Nuñez V, Macias-González P, Vijod MA, Lobo RA. A randomized comparison of nonoral estradiol delivery in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 159: 1540 - 1546

663.- Deslypere JP, Thiery M, Vermeulen A. Effect of long term hormonal contraception on plasma lipids. *Contraception.* 1985; 31: 633 - 642

664.- Stamler J. Nutrition-related risk factors for the atherosclerotic diseases-present status. Prog Biochem Pharmacol. 1983; 19: 245 - 308

665.- Luden G. Studies on cholesterol IV. Experiments concerning the relations of the diet, blood cholesterol, and the "limphoid defense". J Lab Clin Med. 1917; 3: 141 - 174

666.- Hromadová M. The role of hormones in the regulation of lipoprotein metabolism. Endocrinol Experiment. 1985; 19: 318 - 330

667.- Ducharme JR, Forest MG, De Peretti E, Sempe M, Collu R, Bertrand J. Plasma adrenal and gonadal sex steroids in human pubertal development. J Clin Endocrinol Metab. 1976; 42: 468 - 476

668.- Woods M, Schaefer EJ, Morrill A, Goldin BR, Longcope C, Dwyer JD, Gorbach SL. Effect of menstrual cycle phase on plasma lipids. J Clin Endocrinol Metab. 1987; 65: 321 - 323

669.- Oliver MF, Boid GS. Changes in the plasma lipids during the menstrual cycle. Clin Sci. 1953; 12: 217 - 220

670.- Kim HJ, Kalkhoff RK. Changes in Lipoprotein composition during the menstrual cycle. Metabolism. 1979; 28: 663 - 668

671.- Haffner SM, Katz MS, Stern MP, Dunn JF. Association of decreased sex hormone binding globulin and cardiovascular risk factors. *Arteriosclerosis*. 1989; 9: 136 - 143

672.- Semmens J, Rouse I, Beilin LJ, Masarei JRL. Relationship of plasma HDL-cholesterol to testosterone, estradiol, and sex-hormone-binding globulin levels in men and women. *Metabolism*. 1983; 32: 428 - 432

673.- Longcope C, Layne DS, Tait JF. Metabolic clearance rates and interconversions of estrone and 17- $\beta$ -estradiol in normal males and females. *J Clin Invest*. 1968; 47: 93 - 106

**LLISTAT DE TAULES, FOTOS I FIGURES**

## TAULES

I.- Freqüència de les manifestacions urològiques a la menopausa.	39
II.- Canvis psíquics de la dona climatèrica.	48
III.- Clínica dels trastorns psíquics.	49
IV.- Estrògens a la pràctica clínica (via oral).	62
IV (bis).- Estrògens a la pràctica clínica (via parenteral).	63
V.- Gestàgens a la pràctica clínica.	66
VI.- Criteris per a una combinació estrògens-progestàgens òptima.	68
VII.- Preparats combinats.	69
VIII.- Règims amb dos preparats, avantatges clíniques.	72
IX.- Relació entre el tractament hormonal substitutiu i el càncer d'endometri (risc relatiu).	74
X.- Relació entre el tractament hormonal substitutiu i el càncer mamari (risc relatiu).	78
XI.- Risc relatiu del tractament hormonal substitutiu i el càncer mamari segons variables.	79
XII.- Influència dels estrògens en els factors de coagulació i fibrinolisi.	88
XIII.- Funcions biològiques dels lípids.	94
XIV.- Llocs del metabolisme lipídic.	95
XV.- Classificació dels lípids.	98
XVI.- Classificació de les lipoproteïnes.	99
XVII.- Principals característiques de les lipoproteïnes al serum humà.	104
XVIII.- Composició de les lipoproteïnes plasmàtiques (% volum).	105
XIX.- Característiques de les apolipoproteïnes I.	106
XX.- Característiques de les apolipoproteïnes II.	107
XXI.- Característiques de les apolipoproteïnes III.	107
XXII.- Relació entre el tractament hormonal substitutiu i la malaltia cardiovascular.	144
XXIII.- Interferències en la determinació del colesterol.	170
XXIV.- Imprecisió per nivells en la determinació del colesterol.	170

XXV.-	Valors de referència del colesterol.	171
XXVI.-	Imprecisió per nivells en la determinació dels triglicèrids.	172
XXVII.-	Característiques del mètode nefelomètric per a determinar apolipoproteïnes.	173
XXVIII.-	Potència relativa dels estrògens (afinitat al receptor).	196
XXIX.-	Criteris d'exclusió. Contraindicacions absolutes del tractament substitutiu.	201
XXX.-	Criteris d'exclusió. Contraindicacions relatives del tractament substitutiu.	202
I <sup>R</sup> .-	Raons d'abandonament de l'assaig.	214
II <sup>R</sup> .-	Paràmetres clínics inicials. Edat i temps de menopausa.	215
III <sup>R</sup> .-	Paràmetres clínics inicials. Pes i tensió arterial.	216
IV <sup>R</sup> .-	Paràmetres clínics inicials. Edat.	217
V <sup>R</sup> .-	Paràmetres clínics inicials. Temps de menopausa.	218
VI <sup>R</sup> .-	Paràmetres clínics inicials. Pes.	219
VII <sup>R</sup> .-	Paràmetres clínics inicials. Tensió arterial.	220
VIII <sup>R</sup> .-	Canvis en els nivells de FSH (Pacients quirúrgiques).	226
IX <sup>R</sup> .-	Canvis en els nivells de LH (Pacients quirúrgiques).	227
X <sup>R</sup> .-	Canvis en els nivells de 17- $\beta$ -Estradiol (Pacients quirúrgiques).	228
XI <sup>R</sup> .-	Canvis en els nivells de Prolactina (Pacients quirúrgiques).	229
XII <sup>R</sup> .-	Canvis en els nivells de Estrona (Pacients quirúrgiques).	230
XIII <sup>R</sup> .-	Canvis en els nivells de Testosterona (Pacients quirúrgiques).	231
XIV <sup>R</sup> .-	Canvis en els nivells d'Androstenediona (Pacients quirúrgiques).	232
XV <sup>R</sup> .-	Canvis en els nivells de Dehidroepiandrosterona-sulfat (Pacients quirúrgiques).	233
XVI <sup>R</sup> .-	Canvis en els nivells de Proteïna Transportadora d'Hormones Sexuals (Pac quirúrg).	234
XVII <sup>R</sup> .-	Canvis en els nivells de FSH (Pacients espontànies).	239
XVIII <sup>R</sup> .-	Canvis en els nivells de LH (Pacients espontànies).	240
XIX <sup>R</sup> .-	Canvis en els nivells de 17- $\beta$ -Estradiol (Pacients espontànies).	241
XX <sup>R</sup> .-	Canvis en els nivells de Prolactina (Pacients espontànies).	242
XXI <sup>R</sup> .-	Canvis en els nivells de Estrona (Pacients espontànies).	243

XXII <sup>R</sup> .- Canvis en els nivells de Testosterona (Pacients espontànies).	244
XXIII <sup>R</sup> .- Canvis en els nivells d'Androstenediona (Pacients espontànies).	245
XXIV <sup>R</sup> .- Canvis en els nivells de Dehidroepiandrosterona-sulfat (Pacients espontànies).	246
XXV <sup>R</sup> .- Canvis en els nivells de Proteïna Transportadora d'Hormones Sexuals (Pac. espont).	247
XXVI <sup>R</sup> .- Canvis en els nivells de Colesterol total (Pacients quirúrgiques).	252
XXVII <sup>R</sup> .- Canvis en els nivells de HDL Colesterol (Pacients quirúrgiques).	253
XXVIII <sup>R</sup> .- Canvis en els nivells de LDL Colesterol (Pacients quirúrgiques).	254
XXIX <sup>R</sup> .- Canvis en els nivells de Triglicèrids (Pacients quirúrgiques).	255
XXX <sup>R</sup> .- Canvis en els nivells d'Apolipoproteïna A-I (Pacients quirúrgiques).	256
XXXI <sup>R</sup> .- Canvis en els nivells d'Apolipoproteïna B (Pacients quirúrgiques).	257
XXXII <sup>R</sup> .- Canvis en els valors de l'índex aterogènic (Pacients quirúrgiques).	258
XXXIII <sup>R</sup> .- Canvis en els nivells de Colesterol total (Pacients espontànies).	262
XXXIV <sup>R</sup> .- Canvis en els nivells de HDL Colesterol (Pacients espontànies).	263
XXXV <sup>R</sup> .- Canvis en els nivells de LDL Colesterol (Pacients espontànies).	264
XXXVI <sup>R</sup> .- Canvis en els nivells de Triglicèrids (Pacients espontànies).	265
XXXVII <sup>R</sup> .- Canvis en els nivells d'Apolipoproteïna A-I (Pacients espontànies).	266
XXXVIII <sup>R</sup> .- Canvis en els nivells d'Apolipoproteïna B (Pacients espontànies).	267
XXXIX <sup>R</sup> .- Canvis en els valors de l'índex aterogènic (Pacients espontànies).	268
XL <sup>R</sup> .- Correlacions entre dFSH / dLípids (Pacients espontànies).	272
XLI <sup>R</sup> .- Correlacions entre dLH / dLípids (Pacients espontànies).	273
XLII <sup>R</sup> .- Correlacions entre dEstradiol / dLípids (Pacients espontànies).	274
XLIII <sup>R</sup> .- Correlacions entre dSHBG / dLípids (Pacients espontànies).	275
XLIV <sup>R</sup> .- Correlacions entre dFSH / dLípids (Pacients quirúrgiques).	279
XLV <sup>R</sup> .- Correlacions entre dLH / dLípids (Pacients quirúrgiques).	280
XLVI <sup>R</sup> .- Correlacions entre dEstradiol / dLípids (Pacients quirúrgiques).	281
XLVII <sup>R</sup> .- Correlacions entre dSHBG / dLípids (Pacients quirúrgiques).	282



**FOTOGRAFIES**

1.- Fol.licle ovàric. Hematoxilina-eosina (x100).	18
2.- Cos albicans. Hematoxilina-eosina (x100).	19
3.- Cos albicans. Hematoxilina-eosina (x25).	26
4.- Pell abdominal. Pacient de 58 anys. Hematoxilina-eosina (x100)	41

**FIGURES**

1.1.- Formació dels estrògens.	21
1.2.- Evolució dels nivells de les gonadotrofines i dels estrògens en el climateri.	23
1.3.- Canvis hormonaals i de massa òssia en la pre i postmenopausa.	57
1.4.- Tipus de règim terapèutic: cíclic - continuat.	71
1.5.- Acció dels estrògens sobre la paret vascular i la gènesi de l'arteriosclerosi. I.	85
1.6.- Acció dels estrògens sobre la paret vascular i la gènesi de l'arteriosclerosi. II.	86
1.7.- Rutes metabòliques dels lípids.	96
1.8.- Lipoproteïnes plasmàtiques.	97
1.9.- Estructura d'un triglicèrid.	100
1.10.- Hidrolisi dels triglicèrids.	101
1.11.- Via de síntesi dels triglicèrids.	111
1.12.- Absorció dels greixos. Pas intracèl.lular.	115
1.13.- Absorció dels greixos. Reaccions intracèl.lulars	116
1.14.- Efectes dels estrògens sobre el metabolisme lipídic.	139
3.1.- Esquemes de tractament.	154
3.2.- Taules de seguiment. Menopausa quirúrgica.	165
3.3.- Taules de seguiment. Menopausa espontània.	166

3.4.- Reaccions enzimàtiques (Trinder) en la determinació dels triglicèrids.	171
3.5.- Síntomes de la menopausa i llur aparició en el temps.	199
5.1.- Creuament dels nivells de FSH-LH i estrògens després de la menopausa quirúrgica	295
5.2.- Modificacions de la FSH	304
5.3.- Modificacions de l'Estradiol	307
5.4.- Modificacions de l'Estrona	309
5.5.- Modificacions de la Prolactina	313
5.6.- Modificacions de la SHBG	317
5.7.- Modificacions del Colesterol total	328
5.8.- Modificacions del Colesterol LDL.	330
5.9.- Modificacions del Colesterol HDL	332
5.10.- Modificacions dels Triglicèrids	334
5.11.- Modificacions de l'Apolipoproteïna A-I	336
5.12.- Modificacions de l'Apolipoproteïna B	337
5.13.- Modificacions de l'índex aterogènic	339

(043)92  
CAS 