



ORIGINAL

Lípidos y lipoproteína (a) en menopáusicas tratadas con tibolona

O. Delgado, M. Guerra, E. Reyna*, D. Torres, M. Colmenares, J. Santos,
J. Mejía y N. Reyna

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Central «Dr. Urquinaona», Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

Recibido el 29 de enero de 2009; aceptado el 16 de febrero de 2009

Disponible en Internet el 24 de abril de 2010

PALABRAS CLAVE

Lípidos;
Lipoproteína (a);
Menopausia;
Tibolona

KEYWORDS

Lipids;
Lipoprotein (a);
Menopause;
Tibolone

Resumen

Objetivo: Determinar las modificaciones en los lípidos y la lipoproteína (a) (Lp(a)) en menopáusicas que utilizan tibolona.

Materiales y métodos: Una muestra de 45 menopáusicas que fueron tratadas con una dosis diaria de 2,5 mg de tibolona por 6 meses. Se midieron las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos (TG), lipoproteína de alta densidad (HDL-C), lipoproteína de baja densidad (LDL-C), Lp(a), la relación colesterol/HDL-C y la relación TG/HDL-C.

Resultados: Se observaron disminuciones significativas en las concentraciones de colesterol, TG, LDL-C y Lp(a) cuando se compararon las concentraciones después de 6 meses de uso de la tibolona con las concentraciones iniciales ($p < 0,05$). Se observó una disminución estadísticamente significativa en las concentraciones de la HDL-C ($p < 0,05$). En cuanto a la relación TG/HDL-C, ésta presentó una disminución estadísticamente significativa de más del 30% ($p < 0,05$). Con respecto a la relación colesterol/HDL-C, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio antes y después del tratamiento ($p = ns$).

Conclusión: La tibolona produjo disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de colesterol, TG, HDL-C, LDL-C y Lp(a), y modificaciones significativas en la relación TG/HDL-C-C luego de seis meses de uso.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Lipids and lipoprotein (a) in postmenopausal women treated with tibolone

Abstract

Objective: To determine modifications in lipids and lipoprotein (a) in postmenopausal women receiving tibolone.

Materials and methods: A sample of 45 postmenopausal women who were treated with a dose of 2.5 mg of tibolone daily for 6 months was selected. Serum concentrations of cholesterol,

* Autor para correspondencia.

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

triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), lipoprotein (a) and the cholesterol/HDL and triglyceride/HDL ratios were measured. *Results:* Cholesterol, triglyceride, LDL-C and lipoprotein (a) concentrations were significantly reduced after 6 months of tibolone use compared with initial concentrations ($p < 0.05$). A statistically significant decrease in HDL-C was observed ($p < 0.05$). The triglyceride/HDL ratio showed a significant reduction of more than 30% ($p < 0.05$). No significant differences in mean cholesterol/HDL ratio values before and after treatment ($p = ns$) were found.

Conclusions: Tibolone significantly reduced cholesterol, triglyceride, HDL-C, LDL-C and lipoprotein (a) concentrations and significant modifications in the triglyceride/HDL-C ratio after 6 months of use.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los cambios en el perfil lipídico han sido propuestos como uno de los principales mecanismos para la reducción del riesgo de la enfermedad cardíaca coronaria en menopáusicas usuarias de estrógenos, con ciertas preocupaciones sobre el efecto opositor de los progestágenos¹. Debido al aumento en los triglicéridos (TG) séricos es considerado un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares en las mujeres, los efectos de la terapia hormonal de reemplazo (THR) sobre estos parámetros es interesante y no son la única consideración para la selección del tratamiento².

Los estudios prospectivos de cohortes sugirieron que la THR disminuye el riesgo de enfermedades cardiovasculares en las mujeres menopáusicas relativamente jóvenes y sanas³⁻⁶. En contraste, dos estudios, el de Reemplazo de Estrógenos/Progestinas⁷ y la Iniciativa de Salud en las mujeres⁸, reportaron que la THR no disminuía el riesgo de eventos cardiovasculares y posteriormente demostraron cierto incremento en este riesgo. Las razones que pueden inducir a un aumento en el riesgo de las enfermedades cardiovasculares posterior al uso de la THR es un aumento en la concentración de los TG⁹⁻¹¹.

Los niveles plasmáticos de colesterol total y lipoproteína de baja densidad (LDL-C) tienen relación directa con la enfermedad cardiovascular. La reducción del colesterol y de la LDL-C disminuye la incidencia de la enfermedad coronaria. La relación entre la lipoproteína de alta densidad (HDL-C) y la enfermedad coronaria es inversa. Cuando los niveles de HDL-C son menores de 50 mg/dl, las menopáusicas tienen tres veces mayor posibilidad de morir que las mujeres con niveles normales¹². En el Helsinki Heart Study, la reducción del 34% en la enfermedad coronaria fue relacionada con una reducción del 11% en la LDL-C y el incremento del 12% en la HDL-C². La deficiencia de los estrógenos, junto con el envejecimiento, incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares, y esto ha sido establecido en forma definitiva en estudios epidemiológicos y clínicos. Mientras que las concentraciones de colesterol total, LDL-C y TG aumentan, la HDL-C disminuye después de la menopausia^{5,13,14}.

La lipoproteína (a) (Lp(a)) es un marcador independiente de la enfermedad cardiovascular y aumenta en la menopausia. Los estudios epidemiológicos han demostrado una asociación positiva entre las elevadas concentraciones de Lp(a) y el riesgo tanto de enfermedad cardíaca coronaria como de accidentes cerebrovasculares. La administración

de algunos tipos de THR puede producir una disminución de los niveles de Lp(a)¹⁵.

La tibolona es un esteroide sintético que tiene propiedades estrogénicas, androgénicas y progestagénicas. Se ha usado principalmente para la prevención de la osteoporosis y el tratamiento de los síntomas climatéricos. Por sí misma no tiene actividad biológica, sus efectos son el resultado de la actividad de sus metabolitos en varios tejidos. Las concentraciones de los metabolitos de la tibolona y la regulación metabólica de la actividad varía dependiendo del tejido¹⁶. La tibolona tiene un efecto estrogénico en el hueso y tejido vaginal. En el tejido endometrial funciona como un progestágeno, mientras que en el cerebro e hígado tiene un efecto androgénico¹⁷.

El objetivo de la investigación fue determinar las modificaciones en los lípidos y la Lp(a) en menopáusicas que utilizan tibolona.

Material y métodos

Se seleccionaron al azar 45 menopáusicas que acudieron a la Consulta de Menopausia del Hospital Central Dr. Urquinaona y que fueron tratadas con una dosis diaria de 2,5 mg de tibolona oral. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación del hospital.

Se incluyeron mujeres con menopausia natural con, por lo menos, 1 año de evolución con concentraciones de la FSH superiores a 35 U/l y del estradiol (E_2) menor de 30 pg/ml. Se excluyeron todas las mujeres con antecedentes familiares o personales de alergia a la tibolona, que consumieran cualquier medicamento que alterara la coagulación, la fibrinólisis, el metabolismo lipídico u óseo y con menos de 1 año de menopausia natural. Ninguna de las menopáusicas tenía historia familiar o personal de alteraciones lipídicas o glucémicas.

Antes del inicio del estudio a todas las mujeres se les realizaron determinaciones de FSH y estradiol para confirmar el estado menopáusico. Las concentraciones séricas de colesterol, TG, HDL-C, LDL-C y Lp(a) se determinaron antes del inicio del tratamiento y luego de seis meses del uso de la tibolona.

Después de un ayuno de 12 h se tomó una muestra de la vena antecubital con las mujeres en posición sentada. La muestra de suero se almacenó a -201°C antes del ensayo. El colesterol total y los TG se midieron usando procesadores enzimáticos automáticos en un analizador de acceso al azar. La concentración de HDL-C se determinó después de la pre-

Tabla 1 Características generales

	(N = 45)
Edad, Años	50,1 ± 4,6
Edad al momento de la menopausia, Años	48,3 ± 1,2
Índice de masa corporal, Kg/m ²	29,1 ± 4,8
Presión arterial sistólica, mm Hg	115,4 ± 7,6
Presión arterial diastólica, mm Hg	83,2 ± 4,5
FSH, UI/ml	85,6 ± 7,1
Estradiol, pg/ml	21,5 ± 6,8

cipitación selectiva con manganeso-heparina posterior a la determinación enzimática de colesterol. La concentración de la LDL se calculó usando la fórmula de Friedwald. Las concentraciones de la Lp(a) se determinaron por duplicado usando una técnica inmunoabsorbente asociada a enzimas.

Los valores se expresaron como valores absolutos y relativos. Se utilizó la prueba de la t de Student para las muestras relacionadas para evaluar las concentraciones séricas de colesterol, TG, HDL-C, LDL-C, Lp(a), la relación colesterol/HDL-C y la relación TG/HDL-C. Se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Las características generales de las 45 menopáusicas se muestran en la [tabla 1](#). La edad promedio de las pacientes fue de 50,1±4,6 años, con un índice de masa corporal de 29,1±4,8 años y concentraciones de FSH y estradiol de 85,6±7,1 U/ml y 21,5±6,8 pg/ml, respectivamente.

En la [tabla 2](#) se muestran las comparaciones de los valores iniciales y después de seis meses de tratamiento en los lípidos, lipoproteínas y Lp(a). Se observaron disminuciones significativas en las concentraciones de colesterol, TG, LDL-C y Lp(a) cuando se compararon las concentraciones después de seis meses de uso de tibolona con las concentraciones iniciales ($p < 0,05$). Las disminuciones de los componentes lipídicos séricos fueron de la siguiente manera: colesterol, del 12,9%; TG, del 43,3%; LDL-C, del 6,7%, y Lp(a), del 31,4%.

Igualmente se observó una disminución estadísticamente significativa en las concentraciones de HDL-C (41,5±3,6 mg/dl al inicio del estudio comparado con 35,4±5,6 mg/dl luego de seis meses de tratamiento ($p < 0,05$). Esta disminución representó una diferencia mayor del 14% del valor a los seis meses comparado con el valor inicial.

Con respecto a la relación colesterol/HDL-C ([tabla 2](#)), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio antes y después del tratamiento (5,6±2,1 comparado con 5,8±1,7; $p = ns$). En cuanto a la relación TG/HDL-C, ésta presentó una disminución estadísticamente significativa de más del 30% (3,3±1,9 para el inicio del tratamiento comparado con 2,2±1,4 seis meses después; $p < 0,05$).

Discusión

En la presente investigación se observó que la tibolona produce una disminución significativa en las concentraciones de colesterol, TG, LDL-C, HDL-C y Lp(a) luego de seis meses de tratamiento. También se encontró una disminución en la relación TG/HDL-C, sin alteración de la relación colesterol/HDL-C.

Aunque los factores endoteliales y vasculares son aceptados como los principales responsables en la incidencia de la enfermedad cardiovascular entre las menopáusicas, aún un papel prominente es atribuido al metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas como un factor involucrado en la aparición temprana de la enfermedad arterial^{6,10,18}. D'Agostino et al¹⁹ propusieron la etiología multifactorial de las enfermedades cardiovasculares. El factor lípidos-lipoproteínas está conformado por varios parámetros interrelacionados, los cuales son modulados en forma diferente por las hormonas y sus potencias esteroidea, progestagénica y androgénica, dosis y rutas de administración de los diferentes esquemas de la THR²⁰.

El impacto aterogénico del factor lípidos-lipoproteínas ha sido evaluado en forma variable por diferentes investigadores. Jacobs et al²¹ consideraron a la HDL-C como el predictor más importante de riesgo de enfermedad cardiovascular. El panel de tratamiento para el Programa de Educación del Colesterol²² identificó a la LDL-C como el objetivo primario de la terapia de disminución del colesterol. Los TG han adquirido un papel predominante entre los parámetros del perfil lipídico y su concentración es considerada en la actualidad como predictor independiente de riesgo de enfermedad cardiovascular²³. Entre las usuarias de la THR, el incremento de los TG inducido por los estrógenos es atribuido a un incremento en la síntesis hepática de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C) y puede ser parcialmente utilizada como factor de riesgo. Los TG son reguladores de las interacciones de las lipoproteínas y están asociados con el diámetro y la densidad de la LDL-C: en esencia, el incremento de los TG refleja la presencia de

Tabla 2 Lípidos y lipoproteínas séricas antes y después de seis meses de tratamiento

(n = 45)	Inicial	6 meses	p
Colesterol, mg/dl	235,4 ± 26,8	204,9 ± 18,6	< 0,05
Triglicéridos, mg/dl	135,4 ± 16,8	76,7 ± 21,2	< 0,05
LDL-C, mg/dl	121,8 ± 7,9	113,6 ± 6,8	< 0,05
HDL-C, mg/dl	41,5 ± 3,6	35,4 ± 5,6	< 0,05
Apolipoproteína (a), mg/dl	32,1 ± 17,8	22,0 ± 5,9	< 0,05
Relación colesterol/HDL-C	5,6 ± 2,1	5,8 ± 1,7	ns
Relación triglicéridos/HDL-C	3,3 ± 1,9	2,2 ± 1,4	< 0,05

HDL-C: lipoproteína de alta densidad; LDL-C: lipoproteína de baja densidad; ns: no significativo; TG: triglicéridos.

la altamente aterogénicas de la VLDL-C y la LDL-C pequeñas y densas²³⁻²⁵. En este aspecto, es reconocido que los estrógenos equinos conjugados aumentan significativamente los TG plasmáticos y disminuyen el tamaño de las partículas de las LDL-C, lo cual pone en entredicho el papel antioxidante de los estrógenos. En contraste, como lo demostraron los resultados de la presente investigación, la tibolona disminuye las concentraciones plasmáticas de TG, por lo cual parece poseer un verdadero efecto antioxidante^{26,27}. La disminución significativa de los TG puede estar de acuerdo con la teoría de que la tibolona contribuye a la formación de partículas de la LDL-C más grandes, menos densas y, teóricamente, menos aterogénicas²⁶.

Los estudios experimentales, observacionales y clínicos han establecido, aún con pequeñas diferencias, que la THR produce un perfil de lípidos-lipoproteínas antiaterogénica en forma general. La THR oral disminuye el colesterol, la LDL-C y la Lp(a) y aumenta los TG y la HDL-C^{6,14,25,28}. Las progestinas no presentan esta clase de eventos. Las progestinas del mismo origen pueden tener diferentes efectos metabólicos y vasculares, dependiendo de su afinidad por los receptores de estrógenos, progesterona y andrógenos²⁹.

La tibolona tiene un efecto menos favorable sobre el colesterol y la LDL-C comparado con otras terapias hormonales^{20,30}. En forma similar a informes previos, esta investigación demostró una disminución importante en las concentraciones plasmáticas de colesterol, pero esto es probablemente atribuible a la disminución significativa en las concentraciones de HDL-C³¹. Pero a diferencia de esos informes, en esta y en otras investigaciones se observó un efecto significativo sobre las concentraciones de LDL-C^{32,33}. Se puede pensar que la protección de la HDL-C puede no ser necesaria en las mujeres que utilizan THR, ya que se ha propuesto que la reducción observada en las concentraciones de HDL-C en las mujeres que utilizan tibolona no produciría ningún tipo de consecuencias adversas. En apoyo a esta teoría, esta investigación demostró que la tibolona reduce significativamente la relación TG/HDL-C, la cual es predictor poderoso tanto del riesgo de insulinorresistencia como de enfermedad cardíaca coronaria^{34,35}.

Clarkson et al³⁶ demostraron que la tibolona no aumenta ni disminuye la aterosclerosis de las arterias coronarias del mono *Cynomolgus*. En este estudio, el potencial para inhibir la aterosclerosis coronaria puede ser subestimado principalmente por la disminución que se produce en las concentraciones de HDL-C. Varios estudios recientes han demostrado que la tibolona disminuye las concentraciones de HDL-C por incremento de la actividad de la lipasa hepática, pero no altera la capacidad de salida del colesterol o la actividad paraoxonasa en la menopáusica³². En otras palabras, la actividad antiaterogénica de la HDL-C permanece sin cambios a pesar de la disminución de sus concentraciones plasmáticas. Simoncini et al³⁷ demostraron que la tibolona y su metabolito estrogénico activan la sintetasa de óxido nítrico endotelial a través de mecanismos geonómicos y no geonómicos dependientes de los receptores de estrógenos. La disminución de las concentraciones de la HDL-C puede estar relacionada con la acción del isómero Delta 4. La androgenicidad de este isómero contribuye a la disminución significativa de los TG. Por lo tanto, la tibolona previene la acumulación de colesterol y la formación de bandas lipídicas en la aorta y la aliteración de la relajación del músculo liso

dependiente del endotelio, ambos efectos beneficiosos que son independientes a los lípidos plasmáticos. Se ha descrito que un tratamiento de tres meses con tibolona disminuye el grosor de la íntima media de la arteria carótida en un 28%³⁸. La tibolona tiene efectos similares al probucol en los aspectos de los efectos antioxidantes y sobre la disminución de HDL-C. A pesar de la disminución de la HDL-C, el probucol disminuye la tasa de reestenosis y complicaciones después de las intervenciones percutáneas en los pacientes con enfermedades coronarias³⁹.

Como ha sido el caso de otros factores de riesgo relacionado con los lípidos y las lipoproteínas, y la enfermedad cardíaca coronaria en general, la Lp(a) ha sido principalmente estudiada en los hombres³³. Con relación a los efectos de la tibolona sobre las concentraciones de la Lp(a), los hallazgos de esta investigación son similares a los de otras investigaciones que indican una reducción significativa³².

Aunque no existe evidencia de que la tibolona esté asociada con un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares, sus efectos sobre el perfil lipídico pueden producir dudas sobre los efectos de la asociación de este medicamento con la salud cardiovascular. Estudios animales han sugerido que la tibolona tiene un mecanismo de cardioprotección independiente a sus efectos sobre los lípidos plasmáticos^{14,40}. En un informe, la tibolona no presentó efectos sobre el índice aterogénico en el plasma, sugiriendo que la capacidad del potente isómero Delta 4 para reducir en forma significativa la concentración de TG y de LDL-C puede ser neutralizado por los efectos adversos sobre la HDL-C⁴¹.

Se concluye que la tibolona produce disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de colesterol, TG, HDL-C, LDL-C, la relación TG/HDL-C y Lp(a) luego de seis meses de uso.

Bibliografía

1. Reynolds R, Obermeyer C. Age at natural menopause in Spain and the United States: Results from the DAMES project. *Am J Hum Biol.* 2005;17:331-40.
2. Gold E, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale G, Harlow S, et al. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol.* 2001;153:865-74.
3. Grodstein F, Manson J, Colditz G, Willett W, Speizer F, Stampfer M. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2000;133:933-41.
4. Varas-Lorenzo C, García-Rodríguez L, Pérez-Gutthann S, Duque-Oliart A. Hormone replacement therapy and incidence of acute myocardial infarction. A population-based nested case-control study. *Circulation.* 2000;101:2572-8.
5. Febres-Balestrini F, Terán-Dávila J. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica en la mujer posmenopáusica. En: Terán-Dávila J, Febres-Balestrini F, editors. *Medicina del climaterio y la menopausia*. Caracas: Editorial Ateproca; 1999. p. 123-31.
6. Palacios A. Efecto de la terapia hormonal de reemplazo sobre la enfermedad vascular aterosclerótica. En: Terán-Dávila J, Febres-Balestrini F, editors. *Medicina del climaterio y la menopausia*. Caracas: Editorial Ateproca; 1999. p. 279-90.
7. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998;280:605-13.

8. Rossouw J, Anderson G, Prentice R, Lacroix A, Kooperberg C, Stefanick M, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321–33.
9. Kuller L. Hormone replacement therapy and risk of cardiovascular disease: Implications of the results of the Women's Health Initiative. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:11–6.
10. Blumel J, Prieto J, Leal T, Cruz M, Gallardo L. Impacto de los factores de riesgo coronario en mujeres de edad media. *Rev Med Chile*. 2001;129:995–1002.
11. Molina-Vílchez R. Terapia de reemplazo hormonal para las posmenopáusicas después del ensayo WHI. *Rev Obst Ginecol Venez*. 2002;2002:229–33.
12. Hawkes K, O'Connell J, Jones N, Álvarez H, Charnov E. Grandmothering, menopause, and the evolution of human life histories. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:1336–9.
13. Malacara J, Canto de Cetina T, Bassol S, González N, Cacique L, Vera M, et al. Symptoms at preand postmenopause in rural and urban women from three States of Mexico. *Maturitas*. 2002;43:11–9.
14. Warren M, Halpert S. Hormone replacement therapy: Controversies, pros and cons. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18:317–32.
15. Eviö S, Tiitinen A, Turpeinen U, Ylikorkkala O. Failure of the combination of sequential oral and transdermal E2 plus norethisterone acetate to affect plasma homocysteine levels. *Fertil Steril*. 2000;74:1080–3.
16. Kloosterboer H. Tibolone: A steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2001;76:1231–8.
17. Gompel A, Chaouat M, Jacob D, Perrot J, Kloosterboer H, Rostene W. In vitro studies of tibolone in breast cells. *Fertil Steril*. 2002;78:351–9.
18. Godsland I. Biology: Risk factor modification by OCs and HRT lipids and lipoproteins. *Maturitas*. 2004;47:299–303.
19. D'Agostino R, Russell M, Huse D, Ellison R, Silbershatz H, Wilson P, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: New results from the Framingham study. *Am Heart J*. 2000;139:272–81.
20. Godsland I. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: Analysis of studies published from 1974–2000. *Fertil Steril*. 2001;75:898–915.
21. Jacobs D, Mebane I, Bangdiwala S, Criqui M, Tyroler H. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: The follow-up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol*. 1990;131:32–47.
22. Grundy S, Cleeman J, Merz C, Brewer H, Clark L, Hunninghake D, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:e149–61.
23. Sanada M, Tsuda M, Kodama I, Sakashita T, Nakagawa H, Ohama K. Substitution of transdermal E₂ during oral estrogen-progestin therapy in postmenopausal women: Effects on hypertriglyceridemia. *Menopause*. 2004;11:331–6.
24. Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C-C) as an atherogenic index: Correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER[HDL-C]). *Clin Biochem*. 2001;34:583–8.
25. Maas A, Van der Schouw Y, Grobbee D, Van der Graaf Y. Rise and fall of hormone therapy in postmenopausal women with cardiovascular disease. *Menopause*. 2004;11:228–35.
26. Barnes J, Farish E, Rankin M, Hart D. AA comparison of the effects of two continuous HRT regimens on cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2002;160:185–93.
27. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Fukaya T. Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation*. 2002;106:1771–6.
28. Chang T, Lien Y, Chen M, Cheng S, Chen R, Chow S. Effect of conjugated equine estrogen in combination with two different progestogens on the risk factors of coronary heart disease in postmenopausal Chinese women in Taiwan: A randomized one-year study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83:661–6.
29. Sitruk-Ware R. Progestogens in hormonal replacement therapy: New molecules, risks, and benefits. *Menopause*. 2002;9:6–15.
30. Villanueva L, Ortega R, Morimoto S, Villanueva S, Arranz C. Efectos de la tibolona sobre el metabolismo de lípidos, glucosa y secreción de insulina en mujeres posmenopáusicas. *Ginecol Obstet Mex*. 1999;67:473–7.
31. Castelo-Branco C, Vicente J, Figueras F, Sanjuan A, Martínez de Osaba M, Casals E, et al. Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women. *Maturitas*. 2000;34:161–8.
32. Von Eckardstein A, Schmiddem K, Hövels A, Gülbahçe E, Schuler-Lüttmann S, Elbers J, et al. Lowering of HDL-C cholesterol in post-menopausal women by tibolone is not associated with changes in cholesterol efflux capacity or paraoxonase activity. *Atherosclerosis*. 2001;159:433–9.
33. Christodoulakos G, Lambrinoudaki I, Panoulis C, Papadias C, Kouskouni E, Creatsas G. Effect of hormone replacement therapy, tibolone and raloxifene on serum lipids, apolipoprotein A1, apolipoprotein B and lipoprotein (a) in Greek postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2004;18:244–57.
34. Farwell W, Sesso H, Buring J, Gaziano J. Non-high-density lipoprotein cholesterol versus low-density lipoprotein cholesterol as a risk factor for a first nonfatal myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2005;96:1129–34.
35. Reaven G. Metabolic syndrome: Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;106:286–8.
36. Clarkson T, Anthony M, Wagner J. A comparison of tibolone and conjugated equine estrogens effects on coronary artery atherosclerosis and bone density of postmenopausal monkeys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5396–404.
37. Simoncini T, Mannella P, Fornari L, Caruso A, Varone G, Garibaldi S, et al. Tibolone activates nitric oxide synthesis in human endothelial cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4594–600.
38. Erenus M, Ilhan A, Elter K. Effect of tibolone treatment on intima-media thickness and the resistive indices of the carotid arteries. *Fertil Steril*. 2003;79:268–73.
39. Sekiya M, Funada J, Watanabe K, Miyagawa M, Akutsu H. Effects of probucol and cilostazol alone and in combination on frequency of poststenting restenosis. *Am J Cardiol*. 1998;82:144–7.
40. Freitas A, Freitas R, Prado M, Azevedo G, Foss M, Silva-de-Sá M, et al. Terapêutica com tibolona em mulheres diabéticas na pós-menopausa: parâmetros clínicos e laboratoriais de segurança. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005;49:433–40.
41. Koh K, Han S, Shin M, Ahn J, Lee Y, Shin E. Significant differential effects of lower doses of hormone therapy or tibolone on markers of cardiovascular disease in post-menopausal women: A randomized, double-blind, crossover study. *Eur Heart J*. 2005;26:1362–8.