

УПОРЕДНИ ЕФЕКАТ СУПСТИТУЦИЈЕ ЕСТРОГЕНИМ ХОРМОНИМА НА НИВО ЛИПИДА И ФУНКЦИЈУ ЛЕВЕ КОМОРЕ СРЦА ПОСТМЕНОПАУЗНИХ ЖЕНА ПУШАЧА И НЕПУШАЧА

Белџић Т.¹, Татовић-Бабић Д.², Бабић Д.², Балинт-Перић Љ.¹, Дамјановић Г.³, Дрезгић М.³

¹КБЦ "Звездара", Београд

²КБЦ "Бежанијска коса", Београд

³Медицински факултет, Београд

COMPARATIVE EFFECT OF ORAL ESTROGEN REPLACEMENT THERAPY ON LIPID LEVELS AND LEFT VENTRICULAR FUNCTION IN POSTMENOPAUSAL WOMEN SMOKERS AND NON-SMOKERS

Белџић Т.¹, Татовић-Бабић Д.², Бабић Д.², Балинт-Перић Љ.¹, Дамјановић Г.³, Дрезгић М.³

¹University Hospital "Zvezdara", Belgrade

²University Hospital "Bezanijska kosa", Belgrade

³Medical faculty, Belgrade University

SUMMARY

Menopause may influence negatively the cardiovascular system of women, especially that of smokers. The aim of our study was to compare lipid levels and left ventricular function in postmenopausal women smokers and non-smokers during 12 months of oral estrogen replacement therapy. The study group included healthy postmenopausal women, 30 smokers and 32 non-smokers. Before and in 6 month intervals the following parameters were followed: total cholesterol, LDL-, HDL-cholesterol, triglycerides, blood pressure and echocardiographic parameters of systolic and diastolic left ventricular function. Before therapy non-smokers had higher total and LDL-cholesterol, when compared to smokers. Oral estrogen replacement therapy significantly decreased levels of total and LDL-cholesterol and increased HDL-cholesterol, only in non-smokers. No change in lipid levels was observed in smokers. However, women who smoked longer had higher triglyceride levels after 12 months of oral estrogen replacement therapy. Echocardiography revealed significant improvement of systolic and diastolic left ventricular function in non-smokers, while improvement of only systolic function in smokers. Our study has shown that 12 months of oral estrogen replacement therapy may not have a protective role on the cardiovascular system of postmenopausal women smokers.

Key words: Estrogen replacement therapy, Lipids, Left ventricular function, Smoking.

САЖЕТАК

Менопауза се може неповољно одразити на кардиоваскуларни систем жена, нарочито ако је удружена са пушењем. Циљ нашег рада био је поређење нивоа липида и функције леве коморе срца у постменопаузних жена пушача и непушача, током 12 месеци примене оралне естрогене супституционе терапије. У испитивању су учествовале здраве постменопаузне жене, 30 пушача и 32 непушача. На почетку и у шестомесечним интервалима одређивани су: укупни холестерол, LDL-, HDL-холестерол, триглицериди, висина крвног притиска и ехокардиографски параметри систолне и дијастолне функције леве коморе срца. Примена супституције естрогеним хормонима у оралном облику довела је до значајног смањења укупног и LDL холестерола и значајног повећања HDL холестерола, само у групи непушача. У групи пушача нису уочене значајне промене у нивоу липида. Ехокардиографски је уочено значајно побољшање у систолној и дијастолној функцији леве коморе срца непушача, а у жена пушача само побољшање у систолној функцији. Наше испитивање је показало да орални вид супституције естрогеним хормонима у трајању од 12 месеци не испољава у потпуности заштитни ефекат на кардиоваскуларни систем постменопаузних жена пушача.

Кључне речи: Естрогена супституциона терапија, Липиди, Срце, Пушење.

УВОД

Кардиопротективни ефекат естрогених хормона губи се после менопаузе. Тада је могућа појава хиперлипидемије (1), измењене реактивности ендотела и тонуса крвних судова са појавом хипертензије, као и промене у функцији срца (2). Супституција естрогеним хормонима после менопаузе поправља липидни статус (3),

као и систолну и дијастолну функцију срца (4). Непознато је да ли исти повољан ефекат постоји и код постменопаузних жена које пуше. Пушење дозно зависно повећава ризик од исхемијских кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести, а узрок томе може бити неповољан липидни профил (5). Није познато да ли је

функција леве коморе срца, регистрована ехокардиографском методом, измењена у постменопаузних жена пушача и какав ефекат остварује супституција естрогеним хормонима.

ЦИЉ РАДА

Циљ нашег рада био је поређење ефекта супституције оралног облика естрогених хормона током 12 месеци на липидни статус и функцију леве коморе срца у жена пушача и непушача.

МЕТОДЕ РАДА

Испитиване особе, 30 постменопаузних жена које пуше и 32 које не пуше, регрутоване су из саветовалишта за менопаузу, Института за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, КБЦ "Звездара". У испитивање су укључене здраве постменопаузне жене са климактеричним сметњама и јасном индикацијом за хормонску супституцију естрогенима, млађе од 55 година, са трајањем постменопаузног периода до 5 година и са индексом телесне масе до 30 кг/м². Све испитанице су биле обавештене о студији и дале усмени пристанак за клиничко праћење. Пре започињања терапије свима су урађене основне лабораторијске анализе, мамографија и гинеколошки преглед да би се искључиле особе са контраиндикацијама за хормонску супституцију менопаузе. Праћење је било проспективно у трајању од годину дана и све испитанице су завршиле студију. Код жена са хируршком менопаузом примењен је перорално 2мг естрадиола и 1мг естриола (Estrofem, Novo Nor-disk) дневно. Жене са спонтаном менопаузом користиле су комбиновану терапију оралног 2 мг естрадиола са 1мг норетистерон ацетата (Kliogest, Novo Nordisk) у континуираном режиму. На почетку студије и у шестомесечним временским интервалима одређивани су: укупни холестерол-ммол/л, триглицериди-ммол/л, HDL-ммол/л, LDL-ммол/л и фоликулостимулирајући хормон - U/l (DELFLIA® FSH kit, Time-resolved fluoroimmuno-assay, Wallac). У истим временским интервалима вршено је мерење крвног притиска и ехокардиографски преглед. Оба прегледа су вршена у лежећем положају после 15 минута одмора.

Систолна и дијастолна функција леве коморе срца процењивана је методом ехокардиографије (двостепенациона М-mode техника и пулсна доплер метода) помоћу General Electric RT 6800 ултразвучног апарата са сондом од 2.5 MHz. Одређивани су следећи параметри: срчана фреквенца Fr (број откуцаја/min.), ејекциона фракција EF (%) израчуната из Teichholz формуле у апарату, максимална брзина систолног протока у излазном тракту леве коморе LVOT (m/s), интеграл антероградног протока FVI (cm), време убрзања AT (s) и средње убрзање систолног протока MA (m/s²), укупно трајање дијастоле DT (s), изоволуметријске релаксације IVR (s), фазе раног E_i (s) и касног A_i (s) пуњења комора, максимална брзина дијастолног протока за време ране E (s) и касне A (s) фазе пуњења, као и однос A/E.

Статистичка анализа вршена је помоћу Kolmogorov-Smirnov testa, T testa за два независна узорка, T testa за два зависна узорка, Mann-Whitney testa, Wilcoxon Signed Ranks testa, Хи квадрат testa и Pearsonove korelacije. За обраду података коришћен је SPSS програм, верзија 8.0.

РЕЗУЛТАТИ РАДА

Група постменопаузних жена пушача била је значајно млађа (47.4±4.7 година) од жена које не пуше (50.9±3.7 година; t=3.28, p=0.00). Међутим, групе се нису разликовале у вредностима индекса телесне масе (пушачи: 25.4±4.0; непушачи: 24.6±3.2 kg/m²), трајању постменопаузног периода (пушачи: 2.7±2.2; непушачи: 2.7±2.2 година) и типу менопаузе. У групи пушача просечна дужина пушачког стажа је била 20.0±7.3 година, а просечан број попушених цигарета дневно 20.5±8.5. Особе које пуше 20 и више година (22 особе) чиниле су значајну већину групе пушача (X²=6.54, p<0.01). Већина (21 жена) је пушила 20 и више цигарета дневно (X²=4.8, p<0.05). Просечна вредност нивоа FSH на почетку испитивања била је у постменопаузним границама у обе групе (пушачи: 67.3±30.2 U/l; непушачи: 69.9±38.0 U/l). После 6 месеци естрогене супституције регистрован је значајан пад нивоа FSH (p<0.01) који се одржао током 12 месеци праћења.

Табела 1. - Ниво липида током супституције естрогеним хормонима код менопаузних жена пушача и непушача.

	месеци	Пушачи	p	Непушачи	t	p
THOL mmol/l	0	6.2±1.2		6.6±1.3		
	6	6.1±1.0	ns	5.8±0.9	7.0	<0.001
	12	6.0±1.0	ns	5.3±0.7	7.4	<0.001
LDL mmol/l	0	4.1±1.1		4.7±1.1		
	6	3.9±1.9	ns	3.6±0.7	7.9	<0.001
	12	4.0±0.9	ns	3.1±0.5	8.8	<0.001
HDL mmol/l	0	1.5±0.5		1.4±0.2		
	6	1.6±0.5	ns	1.5±0.4	2.0	<0.05
	12	1.5±0.4	ns	1.8±0.3	6.4	<0.001
TGL mmol/l	0	1.3±0.4		1.3±0.6		
	6	1.3±0.7	ns	1.2±0.7		ns
	12	1.3±0.6	ns	1.2±0.6		ns

THol - Укупни холестерол; LDL - липопротеин ниске густине; HDL - липопротеини ниске густине; TGL - триглицериди; ns - није сигнификантно

Пре почетка терапије непушачи су имали значајно виши ниво укупног (t=1.98, p=0.05) и LDL холестерола (t=1.91, p=0.05), док су вредности триглицерида и HDL холестерола биле без значајних. Супституција менопаузе естрогеним хормонима у оралном облику довела је до значајног снижења укупног холестерола само у непушача (Табела бр. 1), тако да су после 12 месеци терапије особе које пуше имале значајно више вредност

холестерола ($t=3.15$, $p=0.03$). Иако је ниво LDL холестерола код пушача имао благу тенденцију пада током терапије, промена није била статистички значајна. Међутим, супституција женским полним хормонима у жена непущача довела је значајног снижења нивоа LDL холестерола током 12 месеци праћења. На крају студије, жене које не пуше имале су значајно нижи ниво LDL холестерола у односу на пушаче ($t=4.60$, $p=0.00$). Хормонска супституција менопаузе није довела до значајних промена нивоа HDL холестерола у групи пушача, док је у групи непущача уочен његов значајан пораст. Иако није било разлике у почетним вредностима, пушачи су имали значајно нижи HDL холестерол после 12 месеци оралне примене естрогених хормона ($t=4.42$, $p=0.00$). Ниво триглицерида је снижен, мада не значајно, само у групи непущача током 12 месеци терапије. Међутим, код пушача је забележена значајна корелација између броја дневно попушених цигарета и почетних вредности триглицерида ($r=0.46$, $p=0.02$). После 12 месеци примене супституције естрогеним хормонима особе са дужим пушачким стажом имале су значајно виши ниво триглицерида ($r=0.44$, $p=0.02$).

Табела 2. - Промене у артеријском притиску у систолној функцији леве коморе срца током 12 месеци супституције естрогеним хормонима у жена пушача и непущача.

	месеци	Пушачи	t	p	Непушачи	t	p
sTA mmHg	0	131±17			134±18		
	6	127±14		ns	128±17		ns
	12	125±18	3.4	0.004	127±20		ns
dTA mmHg	0	83±11			83±9		
	6	80±10		ns	83±9		ns
	12	78±11	3.2	0.006	80±12		ns
EF%	0	60.8±6.9			65.8±9.7		
	6	65.8±5.9	2.7	0.013	65.9±5.5	2.75	0.012
	12	65.2±6.4	2.78	0.01	67.9±5.5	4.23	0.001
LVOT m/s	0	1.06±0.17			1.03±0.14		
	6	1.06±0.15		ns	1.09±0.15	2.79	0.01
	12	1.08±0.21		ns	1.09±0.11	3.18	0.004
FVI cm	0	22.5±4.5			22.2±3.9		
	6	25.5±3.3		ns	23.8±3.7	2.7	0.001
	12	24.1±4.9		ns	25.2±3.8	4.7	0.001
AT s	0	.065±.01			.06±.01		
	6	.058±.01	2.7	0.05	.058±.014	2.23	0.04
	12	.054±.01	4.53	0.001	.053±.011	3.99	0.001
MA m/s ²	0	17.2±4.2			17.2±4.02		
	6	18.5±4.2	2.54	0.018	20.3±4.87	3.54	0.001
	12	20.7±5.7	4.06	0.001	21.4±5.91	3.56	0.001

sTA - систолни крвни притисак; dTA - дијастолни крвни притисак; EF - ејекциона фракција; LVOT - максимална брзина систолног протока у излазном тракту леве коморе; FVI - интеграл антероградног протока; AT - време убрзања; MA - средње убрзање систолног протока; ns - није сигнификантно.

Табела 3. - Промене у дијастолној функцији леве коморе срца током 12 месеци супституције естрогеним хормонима у жена пушача и непущача.

	месеци	Пушачи	p	Непушачи	t	p
DT s	0	0.37±0.09		0.39±0.1		
	6	0.39±0.08	ns	0.40±0.08		ns
	12	0.37±0.09	ns	0.43±0.08	3.4	0.004
Ei s	0	0.17±0.04		0.19±0.03		
	6	0.19±0.03	ns	0.19±0.03		ns
	12	0.18±0.04	ns	0.21±0.03	2.9	0.007
Ai s	0	0.11±0.02		0.12±0.04		
	6	0.11±0.01	ns	0.11±0.01		ns
	12	0.12±0.03	ns	0.11±0.01		ns
E m/s	0	0.62±0.12		0.57±0.12		
	6	0.61±0.14	ns	0.56±0.11		ns
	12	0.61±0.16	ns	0.62±0.14	2.83	0.009
A m/s	0	0.52±0.09		0.49±0.12		
	6	0.50±0.12	ns	0.52±0.12		ns
	12	0.54±0.13	ns	0.51±0.11		ns
A/E	0	0.86±0.28		0.95±0.25		
	6	0.84±0.23	ns	0.90±0.30		ns
	12	0.92±0.30	ns	0.84±0.21	2.31	0.029

DT - трајање укупне дијастоле; Ei - трајање ране фазе дијастоле; Ai - трајање касне фазе дијастоле; E - максимална брзина дијастолног протока у раној фази; A - максимална брзина дијастолног протока у касној фази; ns - није сигнификантно

Вредности систолног и дијастолног крвног притиска и срчане фреквенце нису се значајно разликовале између постменопаузних жена пушача и непущача пре и током хормонске супституције менопаузе. Међутим, у жена пушача регистровано је статистички значајно смањење систолног и дијастолног притиска после 12 месеци супституције у односу на почетне вредности (Табела бр. 2.). Уочена је позитивна корелација између броја дневно попушених цигарета и систолног ($r=0.39$, $p=0.03$) и дијастолног ($r=0.5$, $p=0.01$) крвног притиска после 12 месеци терапије. Такође је уочено да особе са дужим пушачким стажом имају значајно вишу срчану фреквенцу ($r=0.4$, $p=0.04$). Све ово указује да особе које више пуше имају значајно мање повољан ефекат супституције естрогеним хормонима на кардиоваскуларни систем.

Пушачи и непущачи се нису значајно разликовали у почетним ултразвучним морфолошким карактеристикама леве коморе срца. Промене у систолној функцији леве коморе биле су израженије у жена непущача на хормонској супституцији менопаузе. Ејекциона фракција леве коморе значајно је повећана после 6 месеци супституције естрогеним хормонима у обе групе испитаница. Значајно повећање у максималној брзини систолног протока у излазном тракту леве коморе (LVOT) и интеграла антероградног протока (FVI) уочено је само у жена непущача после 6 и 12 месеци терапије. Вре-

ме убрзања (АТ) је значајно скраћено, а средње убрзање систолног протока (МА) значајно повећано у обе групе жена после 6 и 12 месеци супституције (Табела бр.2.).

Пре примене хормонске супституционе терапије, нису нађене разлике у дијастолној функцији леве коморе између две групе испитаница. Међутим, супституција оралним препаратом естрогених хормона довела је до значајног побољшања у дијастолној функцији леве коморе срца само у жена непушача, са значајним продужењем трајања дијастоле на рачун ране фазе дијастолног пуњења, и са укупно бољом релаксацијом леве коморе срца (Табела бр.3).

ДИСКУСИЈА

Познато је да пушачи имају лошији липидни профил од непушача. Међутим, у нашој студији група постменопаузних жена непушача имала је вишу концентрацију укупног и LDL холестерола у односу на пушаче. Ова одступања се могу објаснити старијим животним добом непушача (6). Орални вид супституције естрогених хормона снижава ниво укупног и LDL холестерола, липопротеина (а) и повећава концентрацију HDL холестерола и триглицерида (7). Наши резултати указују да хормонска супституција менопаузе има убедљиво бољи ефекат на липиде серума непушача, код којих је дошло до смањења концентрације укупног и LDL холестерола и пораста HDL холестерола. Погољан ефекат орално примењених естрогених хормона на липиде изостао је код постменопаузних жена пушача. Ово се може објаснити убрзаним и измењеним метаболизмом орално примењених естрогених хормона који индукује никотин. Никотин убрзава метаболизам естрогених хормона у јетри, индукујући микрозомални оксидазни систем и стварање катехол естрогена (8). Такође, инхибира активност ароматазе и конверзију андрогена у естрогене (9). Могуће је да су ниже концентрације циркулишућег естрадиола недовољне да остваре повољан ефекат на липиде. Трансдермалним видом примене естрогених хормона, према објављеним радовима, остварују се више концентрације естрадиола у крви (10). То би могло да побољша ефекат супституције естрогених хормона на липиде пушача. У нашој студији, ниво естрадиола у крви није мерен, да би се могла поткрепити ова тврдња.

На почетку испитивања није уочена разлика у нивоу триглицерида између жена пушача и непушача. Међутим, запажена је значајна позитивна корелација између броја попушених цигарета дневно и почетног нивоа укупних триглицерида. Перорална супституција са естрадиолом у трајању од 12 месеци није довела до значајне промене у вредностима триглицерида у обе групе. Међутим, постменопаузне жене са дужим пушачким стажом имале су значајно виши ниво триглицерида. Могуће објашњење је да дувански дим делује синергички са пероралним естрадиолом на метаболизам триглицерида у јетри. Све то указује да орална примена естрогена није оптимални вид терапије у постменопаузних жена пушача са дугим пушачким стажом.

Период после менопаузе може да погорша систолну функцију леве срчане коморе. Промене су ревер-

зибилне већ после 3 месеца естрогене супституције (11), што је доказано и нашом студијом. Објашњење је у вазодилаторном ефекту естрогених хормона који настаје дејством на медијаторе ендотела (12), као и у побољшаном коронарном протоку (13). Средње убрзање протока представља индекс миокардне контрактилности, који најмање зависи од накнадног оптерећења миокарда. Његов значајан пораст могуће указује не директно инотропно дејство естрогена. Једини значајан пораст у доплер параметрима систолног протока у групи постменопаузних жена пушача је управо средње убрзање протока, које најмање зависи од периферне резистенције. То наводи на могући закључак да је доминантни ефекат естрогена на функцију леве коморе срца пушача управо директно инотропно дејство, тим пре што је пораст средњег убрзања и ејекционе фракције регистрован 6 месеци пре значајног смањења крвног притиска. Несумњиво је да пушење значајно умањује дејство естрогених хормона на систолну функцију срца, тј. да је повећање снаге срчане контракције недовољно да би се одразило и на друге параметре систолне функције.

Надокнада естрогених хормона исправља дијастолну дисфункцију која настаје после менопаузе (14). Поред менопаузе и пушење може да смањи брзину раног митралног протока, мада наведене промене нису примењене у пушача без манифестне коронарне болести (15). Коронарна болест је била искључена у нашој групи постменопаузних жена које пуше, чиме се може објаснити непостојање разлике у дијастолној функцији у односу на жене које не пуше. Међутим, 12 месеци оралне супституције естрогених хормона довело је до значајног побољшања комплијансе леве коморе само у групи непушача, што се види из значајног продужења укупне дијастоле, више на рачун ране фазе, и из повећања брзине митралног протока током ове фазе, као и значајним смањењем односа А/Е. Параметри митралног протока зависе од артеријске импеданце и обрнуто су пропорционални систолном и дијастолном крвном притиску (16). Без обзира на смањење крвног притиска у групи пушача, изостао је ефекат на дијастолну функцију. Могуће је да смањена концентрација циркулишућег естрадиола код пушача недовољно смањује артеријску импеданцу да би се остварио повољан ефекат на дијастолну функцију. Смањење броја попушених цигарета, повећање супституисане дозе пероралних естрогена или трансдермални вид естрогене супституције би могао имати повољнији ефекат.

ЗАКЉУЧАК

Једногодишња перорална супституција менопаузе естрогеним хормонима не испољава повољан ефекат на липидни профил жена пушача. Трансдермална примена естрогена би можда била оптималнији вид супституције у жена пушача. Хормонска супституција менопаузе значајно поправља липидни статус жена које не пуше.

Естрогена супституција код нормотензивних жена пушача доводи до значајног пада систолног и дијастолног крвног притиска после 12 месеци терапије, док

ефекат изостаје код непушача. Могуће је да је вазодилататорни ефекат естрогена израженији у условима повишене периферне васкуларне резистенције која је присутна код пушача. Хормонска супституциона терапија значајно поправља систолну функцију леве коморе срца непушача, а у мањој мери пушача. Обзиром на значајно повећање у средњем убрзању систолног протока пушача, могуће је да је позитивно инотропно дејство једини повољан ефекат естрогена на срце пушача. Значајно побољшање у дијастолној функцији током хормонске супституционе терапије уочено је само код непушача.

Хормонска супституција менопаузе нема неповољне ефекте на кардиоваскуларни систем здравих жена пушача и може се безбедно примењивати у истој групи жена које имају валунге и остеопорозу. Међутим, у првој години примене перорална хормонска супституција менопаузе не остварује повољно дејство на кардиоваскуларни систем пушача. То отвара дискусију у правцу оптималног вида и дозе естрогенних хормона код жена које не могу да се одрекну цигарета после менопаузе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stevenson J.C., Crook D., Godsland I.F.: Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993;98:83-90.
2. Pines A., Fisman E.Z., Drory Y., et al.: Menopause induced changes in Doppler-derived parameters of aortic flow in healthy women. *Am J Cardiol* 1992;69:1104-1106.
3. Crook D.: Postmenopausal hormone replacement therapy, lipoprotein metabolism and coronary heart disease. *J Cardiovasc. Pharm* 1996;28(suppl):40-45.
4. Pines A., Fisman E.Z., Levo Y., et al.: The effects of hormone replacement therapy in normal postmenopausal women: measurements of Doppler derived parameters of aortic flow. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:806-12.
5. Craig W.Y., Palomaki G.E., Haddow J.E.: Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *Br Med J* 1989;298:784-788.
6. Godsland I.F., Wynn V., Crook D., et al.: Sex, plasma lipoproteins and atherosclerosis; prevailing assumptions and outstanding questions. *Am Heart J* 1987;114:1467-1503.
7. Crook D., Cust M.P., Gangar K.F. et al.: Comparison of transdermal and oral estrogen/progestin hormone replacement therapy: effects on serum lipids and lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:950-955.
8. Cassidenti D.L., Vijod A.G., Vijod M.A., et al.: Short-term effects of smoking on the pharmacokinetic profiles of micronized estradiol in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1953-1960.
9. Barbieri R.L., McShane R.M., Ryan K.J.: Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. *Fertil Steril* 1986;46:232-236.
10. Yasui T., Irahara M., Aono T.: Effects of oral and transdermal hormone replacement therapy in relation to serum estrogen levels. U: The management of the menopause - The millennium review (J. Studd ured.), Parthenon Publ Group 2000:27-34.
11. Beljić T., Babić D., Marinković J. i sar.: Effect of estrogen replacement therapy on cardiac function in postmenopausal women with and without hot flushes. *Gynecol Endocrinol* 1999;13:104-112.
12. Volterrani M., Rosano G.M.C., Coats A., et al.: Estrogen acutely increases peripheral blood flow in postmenopausal women. *Am J Med* 1995;99:119-122.
13. Webb C.M., Rosano G.M.C., Collins P.: Oestrogen improves exercise-induced myocardial ischaemia in women. *Lancet* 1998;351:1556-1557.
14. Voutilainen S., Hoppelainen M., Hulkko S., et al.: Left ventricular diastolic function by doppler echocardiography in relation to hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1993;71:614-617.
15. Kyriakides Z.S., Kremastinos D.T., Rentoukas E.: Acute effects of cigarette smoking on left ventricular diastolic function. *E Heart J* 1992;13:743-748.
16. Beljić T., Babić D., Marinković J. i sar.: The effects of hormone replacement therapy on diastolic left ventricular function in hypertensive and normotensive postmenopausal women. *Maturitas* 1998;29:229-238.