

KONYA BÖLGESİNDE YAŞAYAN SAĞLIKLI KİŞİLERDE AKŞ, TOTAL KOLESTEROL, HDL-KOLESTEROL VE TRİGLİSERİD DEĞERLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Aykut ÇAĞLAYAN *, Dr. Mustafa ÜNALDI **, Dr. Ahmet ÇIĞLI ***,
Uz. Mehmet GÜRBİLEK ****, Dr. Osman Yaşar ÖZ ***

ÖZET

Her bölgenin kendi normallerini belirlemesi ve onları kullanması gerektiği gerekçesiyle 96 sağlıklı vakadan oluşan bir grupta AKŞ, total kolesterol, HDL-kolesterol, ve trigliserid analizleri yapılmış, AKŞ kadınlarda $87,06 \pm 8,93$ mg/dl, erkeklerde $76,97 \pm 9,1$ mg/dl, total kolesterol kadınlarda $206,41 \pm 28,43$ mg/dl, erkeklerde ise $187,20 \pm 41,34$ mg/dl, HDL-kolesterol kadınlarda $54,45 \pm 9,83$ mg/dl, erkeklerde $41,63$ mg/dl, trigliserid kadınlarda $101,38 \pm 35,17$ mg/dl, erkeklerde $127,6 \pm 51,94$ mg/dl bulunmuştur.

Ayrıca vakalar yaşlara göre: 20-34, 35-49, 50 ve daha yukarı olmak üzere üç yaş grubuna ayrılmış, değerlerin yaşa göre değişimleri de incelenmiştir.

Elde edilen sonuçlar başka araştırmacıların sonuçlarıyla karşılaştırılmış, bulunan sonuçların bölgede çalışan laboratuvarlar için referans değerler olabileceği kanaatine varılmıştır.

SUMMARY

In Investigation About The Values of Blood Sugar, Total Cholesterol, HDL-cholesterol and Triglyceride in Mormal Subjects livings in Konya and Surrounding.

To identify the normals of ecch region and as it is necessary to use them, in a group of 96 healty people fasting blood sugar levels total cholesterol, HDL-cholesterol and triglyserid analysis were carried out. fasting blood sugar level in females were $87,06 \pm 8,93$ mg/dl and $76,97 \pm 9,1$ mg/dl in males; total cholesterol $206,41 \pm 28,43$ mg/dl in females and $187,20 \pm 41,34$ mg/dl in males; HDL-cholesterol $54,45 \pm 9,83$ mg/dl in females and $41,63 \pm 8,42$ mg/dl in males and triglyserids $101,38 \pm 35,17$ mg/dl in females and $127,6 \pm 51,94$ mg/dl in males .

Also the people were arranged in three groups, according to their ages ranging from 20-34-35-49, 50 and over; and the changes of values related to age were inspected.

The results which were obtained have been compaired with the results of the other investigators and it has been agreed that the results which were found would be a reference for the laboratories studying in that region.

GİRİŞ

Hastalardan elde edilen analiz sonuçlarının normal olup olmadığını, bir sapma var ise ne kadar olduğunu değerlendirebilmek için normal değerlere ihtiyaç vardır. Ancak, "Normal nedir? Kitaplarda verilen normal değerler her yer ve her bölge için geçerli midir?" sorularının cevabı tartışmalıdır (1, 2). Her bölgenin kendi normlarını kullanması en gerçekçi

* Konya Devlet Hastanesi Biyokimya Lab., Uz.

** S.Ü. Tıp Fak. Biyokimya A.B.D. Başkanı, Doç.

*** S.Ü. Tıp Fak. Biyokimya A.B.D. Arş.Gör.

**** S.Ü. Tıp Fak. Biyokimya A.B.D. Öğr. Gür.

bir değerlendirme olacaktır. İşte bu amaçla laboratuvarımıza referans değerler verecek bölgesel normları elde etmek için birtakım çalışmalar planladık. Bu çalışmalara AKŞ, total kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid değerini elde ederek başladık.

MATERYEL ve METOD

Materyal olarak tıp fakültesinde çalışan persolenden bir kısmı ile bunların yakınlarının oluşturduğu 96 normal sağlıklı kişilerden alınan venöz kan kullanıldı.

Bu çalışmamızda alınan kişilerin klinik ve laboratuvar olarak normal olmasına dikkat edildiği gibi aşırı derecede zayıf ve normal değerlere göre %20'den daha fazla obez olmasına dikkat edildi.

Kan numuneleri gece 12-14 saat boyu aç kalmış kişilerden sabahleyin saat 8.00-10.00 arasında alındı.

AKŞ tayininde ticari kitlerden Lancer firmasının (Div.of Sherwood medical Athy Co. Kildare Ireland) ürettiği kit kullanıldı. (Bu kitin prensibi Trinder-Emerson reaksiyonuna dayanır.) (3).

Total kolesterol tayini yine Lancer firmasının ürettiği aynı Trinder-Emerson metoduna göre çalışan auto/stat diagnostik kitiyle yapıldı (4).

HDL-kolesterol tayini Boehringer-Mannheim (W.Germany) den temin edilen çöktürücü reaktiften yararlanılarak kolesterol kiti ile yapıldı (5).

Trigliserid tayini Managent marka (A. Menarini Divisione Diagnostici ITA.) ticari kit ile yapıldı (6).

BULGULAR

Hem elde edilen sonuçları yaşlara göre değerlendirebilmek, hem de farklı yaşlarda olmanın çalıştığımız parametrelere etkisini inceleyebilmek için normal vakalar 20-34 yaş grubu, 35-49 yaş grubu ve 50 yaştan büyükler olmak üzere üç grup olarak değerlendirildi. Bunlar Tablo I'de grup I, grup II ve grup III olarak gösterildi. bu tabloda yaş gruplarına alınan vaka sayıları, yaş ortalamaları ve vakaların cinslere göre dağılımı gösterilmiştir.

TABLO-I

Çalışmaya alınan normal kişilerin yaş ve cinse göre dağılımı

GRUPLAR	GRUP I 20-34 yaş	GRUP II 35-49	GRUP III 50 ve daha	TOPLAM n
Yaş ortalaması	28,3	42,2	58,5	
Normal erkek	21	15	16	52
Normal kadın	15	15	15	44

3.1 AKŞ bulguları: kadınlarda, erkeklerde ve yaş gruplarında AKŞ bulguları Tablo II'de gösterilmiştir. Sağlıklı erkekler ve sağlıklı kadınlarda toplam olarak ve yaş gruplarına göre elde edilen AKŞ bulguları

CİNS	GRUP I	GRUP II	GRUP III	TOPLAM
KADIN	78,8 ± 9,62	84,6 ± 8,73	97,8 ± 9,69	87,06 ± 8,93
ERKEK	74,2 ± 7,07	74,6 ± 9,38	82,13 ± 11,49	76,97 ± 9,1

II'de gösterilmiştir.

Elde edilen bulgular kadınlar ve erkeklerde yaş grupları arasında ve kadın-erkek arasında karşılaştırıldı.

Yaş gruplarına göre her cins içinde yapılan karşılaştırmalar Tablo III'de, cinslerdeki bulgular arasında yapılan karşılaştırmalar **TABLO-IV**'de gösterildi.

Yaş gruplarına göre elde edilen AKŞ bulgularının karşılaştırılması.

CİNS	I-II. GRUPLAR ARASI		II-III. GRUPLAR ARASI		I-III. GRUPLAR ARASI	
	t	p	t	p	t	p
KADIN	1,670	p>0,05	3,72	p<0,01	5,11	p<0,01
ERKEK	0,142	P>0,05	3,46	P<0,01	4,41	P<0,01

TABLO-IV

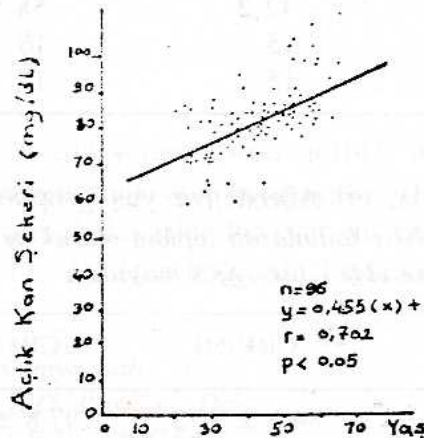
Yaş gruplarına ve toplam vakaları göre AKŞ bulgularının cinsler arası karşılaştırılması

	GRUP I	GRUP II	GRUP III	TOPLAM
t	1,607	2,920	2,390	4,405
p	p>0,05	p<0,01	p<0,05	p<0,01

AKŞ değerlerinin kadın ve erkek grupları arasında yapılan karşılaştırılmasında kadınlarda daha yüksek olmak üzere önemli derecede bir fark olduğu görüldü. (p<0,01).

Yaş gruplarının yine cinslere göre yapılan karşılaştırılmasında ikinci grup ile üçüncü grupta sıra ile p<0,01 ve p<0,05 seviyesinde istatistikî olarak önemli farklılık bulundu. Her iki cinstede gruplar arası yapılan karşılaştırmada hem kadınlarda hem de erkeklerde yaşlanma ile birlikte kan şekeri seviyesinde bir artma olduğu gözlemlendi. Bu artış, I. grup ile II. grup arasında her iki cinstede istatistikî olarak önemsiz bulunurken II. grup ile III. grup arasında ve I. grup ile III. grup arasında her iki cinstede önemli derecede farklılık olduğu Tablo III'te görülmektedir.

Yaş ile beraber AKŞ seviyesinde görülen değişime lineer regresyon analizi ile Şekil-1'de gösterildi.



ŞEKİL-1

AKŞ değerlerinin yaş ile ilişkisini gösteren regresyon grafiği.

3.2. Kolesterol bulguları: kadınlarda ve erkeklerde yaş gruplarına göre elde edilen kolesterol bulguları Tablo V de gösterilmiştir.

TABLO-V
Sağlıklı erkekler ve sağlıklı kadınlarda toplam olarak ve yaş gruplarına göre elde edilen kolesterol bulguları

CİNS	GRUP I	GRUP II	GRUP III	TOPLAM
KADIN	184,1 ± 15,62	204,47 ± 23,71	231,07 ± 24,24	206,41 ± 28,43
ERKEK	165,95 ± 30,51	216,1 ± 47,64	215,75 ± 21,55	187,20 ± 41,34

Elde edilen bulgular kadın ve erkeklerde yaş gurupları arasında ve kadın-erkek arasında karşılaştırıldı. Yaş gruplarına göre her cins içinde yapılan karşılaştırmalar Tablo VI'da, cinsler arası karşılaştırma bulguları Tablo VII de gösterilmiştir.

TABLO-VI
Yaş gruplarına göre elde edilen kolesterol bulguları karşılaştırılması.

CİNS	I-II. GRUPLAR ARASI		II-III. GRUPLAR ARASI		I-III. GRUPLAR ARASI	
	t	p	t	p	t	p
KADIN	2,654	p<0,02	2,882	p<0,01	5,995	p<0,001
ERKEK	3,42	P>0,01	0,774	P<0,05	5,409	P<0,001

TABLO-VII
Yaş gruplarına ve toplam vakaları göre kolesterol bulgularının cinsler arası karşılaştırılması

	GRUP I	GRUP II	GRUP III	TOPLAM
t	2,081	0,774	1,770	2,596
p	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,01

Total kolesterol değerleri kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (p<0,01). Toplam vakalarda bu derecede önemli bulunan farklılık yaş gruplarında yapıldığında ancak I. yaş grubunda (p<0,05) derecesinde önemli bulunmuştur.

III. yaş grubunda da yüksek olmakla beraber istatistikî olarak önemli çıkmamıştır. Her iki cinsde de yaş grupları arasında yapılan karşılaştırmada yaşlanma ile kolesterol düzeylerinin arttığı gözlenmiştir (Tablo VI).

3.3. HDL-kolesterol bulguları: Kadınlarda, erkeklerde ve yaş gruplarında HDL-kolesterol bulguları Tablo VIII'de gösterilmiştir.

TABLO-V

Sağlıklı erkekler ve sağlıklı kadınlarda toplam olarak ve yaş gruplarına göre elde edilen kolesterol bulguları

CİNS	GRUP I	GRUP II	GRUP III	TOPLAM
KADIN	50,34 ± 8,75	55,71 ± 6,81	57,53 ± 12,48	54,45 ± 9,83
ERKEK	38,55 ± 6,59	42,93 ± 7,63	44,44 ± 10,92	41,63 ± 8,42

Elde edilen bulgular kadınlarda ve erkeklerde ayrı ayrı yaş grupları arasında ve ayrıca cinsler arasında karşılaştırıldı. Erkeklerin I. yaş grubu ile II. yaş grubu arasında ve II. yaş grubu ile III. yaş grubu arasında artış olmakla beraber önemli bulunmadı. I. yaş grubu ile III. yaş grubu arasında yapılan karşılaştırmada ise ($p < 0,05$) düzeyinde bir fark gözlemlendi. Bu fark yaşlanma ile birlikte HDL-kolesterol'de bir artış olduğunu gösterdi. Kadın yaş grupları arasındaki fark önemli görülmedi. Karşılaştırma sonuçları Tablo IX'da gösterilmiştir.

TABLO-IX

Normal kadınların ve normal erkeklerin yaş grupları arasında HDL-kolesterol sonuçlarının karşılaştırılması

CİNS	I-II. GRUPLAR ARASI		II-III. GRUPLAR ARASI		I-III. GRUPLAR ARASI	
	t	p	t	p	t	p
KADIN	1,81	$p > 0,05$	0,474	$p < 0,05$	1,74	$p > 0,05$
ERKEK	1,54	$P > 0,05$	0,947	$P > 0,05$	2,33	$P < 0,05$

HDL-kolesterol değerleri cinsler arasında karşılaştırıldığında hem yaş gruplarında hem de total vakalarda kadınlarda erkeklerden önemli derecede yüksek olduğu görüldü. Karşılaştırma sonuçları Tablo-X'da gösterilmiştir.

TABLO-X

Yaş gruplarına ve toplam vakalara göre HDL-kolesterol bulgularının cinsler arası karşılaştırılması

	GRUP I	GRUP II	GRUP III	TOPLAM
t	4,347	4,675	2,96	6,795
p	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,001$

TABLO-XI

Sağlıklı kadın ve sağlıklı erkeklerde yaş gruplarına göre ve toplam olarak elde edilen trigliserid bulguları

CİNS	GRUP I	GRUP II	GRUP III	TOPLAM
KADIN	83,6 ± 20,85	100 ± 24,34	128,75 ± 25,36	101,38 ± 35,17
ERKEK	111,4 ± 47,93	127 ± 48,22	149,3 ± 54,27	127,6 ± 51,94

Elde edilen bu trigliserid bulguları kadınlar ve erkeklerde yaş grupları arasında ve kadın-erkek arasında karşılaştırıldı. Yaş gruplarına göre her cins içinde yapılan karşılaştırmalar Tablo XIII'te gösterildi.

TABLO-XII

Yaş gruplarına göre elde edilen Trigliserid bulgularının karşılaştırılması.

CİNS	I-II. GRUPLAR ARASI		II-III. GRUPLAR ARASI		I-III. GRUPLAR ARASI	
	t	p	t	p	t	p
KADIN	1,915	p>0,05	3,00	p<0,01	5,07	p>0,001
ERKEK	0,934	P>0,05	1,166	P>0,05	2,188	P<0,05

TABLO-XIII

Yaş grupları ve toplam vakalarda Trigliserid bulgularının cinsler arası karşılaştırılması

	GRUP I	GRUP II	GRUP III	TOPLAM
t	2,04	1,87	1,25	2,93
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,01

Trigliseridler, tabloda görüldüğü gibi erkeklerde daha yüksek bulunmuştur. Yaş grupları arasında fark önemli bulunmamışsa da toplam vakalar karşılaştırıldığında (p<0,01) derecesinde önemli bulunmuştur. Yaş gruplarında ise II-III. gruplar arasında (p<0,01), I-III. gruplar arasında (p<0,001) kadınlarda yüksek olmak üzere fark bulundu. Erkeklerde yalnız I-III. gruplar arasında (p<0,05) derecesinde önemli bulundu.

TARTIŞMA

Çalışmamızda bölgesel norm elde etmeye yeterli sayıda vaka alınmıştır (n=96). Böylece kendi laboratuvarımızda mukayese edebileceğimiz bölgesel gerçek değerleri elde edebileceğimiz bir çalışma ortaya koymuş olduk. Özellikle bölge normlarının elde edilmesi bir laboratuvar için önemlidir. Çünkü dünyanın çeşitli yerlerinde hatta bir ülkenin çeşitli bölgelerinde insanlar arasında beslenme ve diğer çevresel faktörler, özellikle lipidler gibi beslenme ve strese bağlı parametreler üzerinde değişiklikler gösterebilmektedir (7).

Normallerimiz arasında 20 yaşından küçük gençleri ve çocukları almadık. Bunun sebebi hormonal dalgalanmalar gibi şahıstan şahısa değişen, dolayısıyla metabolizma üzerinde farklı etkiler gösterebilen faktörler dolayısıyla gerçekten sapmalar olabilirdi.

Glukoz, total kolesterol, trigliserid analizlerinde kullandığımız teknikler literatüre göre (8, 9, 10, 11) en uygun metodlardır. Yalnız HDL-kolesterolde daha iyi bir teknik olarak bildiğimiz polietilen glikol 6000 (12) temin edemediğimizden fosfotungstat-MgCl₂ kullandık. Bu teknikle de iyi sonuçlar elde ettik. Hiçbir analizde bulanıklık meydana gelmedi. Bu durumun elektroforezle de kontrol ederek süpernatant kısmında beta ve prebeta bantları,

çökelekte de alfa bandı görülmedi.

Çalışmamıza ait AKŞ, kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid değerlerinin bazı yazarların verdiği değerlerle karşılaştırılması Tablo XVI'de gösterilmiştir.

TABLO-XIV
Çalışmamıza ait AKŞ, kolesterol, HDL-kolesterol ve Trigliserid bulgularının literatürle karşılaştırılması *

	AKŞ	TRİGLİSERİD	KOLESTEROL	HDL-KOLESTEROL
Petersdorf (13)	75-105	37-258	113-288	30-92
Krupp(14)	65-110	165	150-280	33-67
Montgomery (15)	50-110	35-160	150-240	30-70
Bizim çalışmamız	83,02 ± 9,1	114,4±43	195,5± 35,8	48,04 ± 9,12

* Bütün değerlerde birim mg/dl'dir.

Tabloda görüldüğü gibi çalışmamızda elde ettiğimiz değerler çeşitli kaynaklarda gösterilen değerler ile uyumludur.

AKŞ'nin kadın-erkek grupları arasında ($p<0,01$) derecesinde bir fark yaptığı, bu farkın kadınlarda daha yüksek glukoz seviyesinden kaynaklandığı görülmektedir. Kadın gruplarında daha yüksek kan şekerinin görülmesi, insülin reseptörlerinin "vücut yağlarının daha fazla olmasına bağlı olarak daha çabuk yaşlandığı ve duyarlılığını kaybettiği" şeklinde yorumlanmaktadır (16, 17).

AKŞ yönünden yaş grupları karşılaştırıldığı zaman yaşa bağlı olarak kan glukozunun arttığı bilinmektedir. (16, 17, 18) regresyon analizinde ($r=0,702$) ve ($p<0,05$) bulunması da bunu doğrulamaktadır. Bu durumun glukoz tolerans testi değerlendirmelerinde gözönünde tutulması gerekir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz kolesterol değerleri, benzer beslenme alışkanlıkları olan doğuanadolu bölgesinde yapılmış Çil'in (19), Ünal'dı'nın (20) ve diyetle tabi olarak yapılmış Arıcıoğlu'nun (7) sonuçlarına uymaktadır.

Kolesterol seviyelerinin "kadınlarda erkeklerden daha yüksek" olduğu şeklindeki bulgumuz Çil'in (19), Ludewigs'in (21) ve Heiss'in (22) bulgularıyla uyumludur. Kadınlarda görülen bu artış 50 yaşından sonra daha belirgin bir hale gelmektedir. Bunun sebebi "menapoz ile seksüel steroid hormonları yapımında bir düşme olmasıdır" diye izah edilebilir. Nitekim hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde östrojenlerin kolesterolü düşürdüğü görülmüştür (23).

Trigliserid normallerimiz avrupa değerlerine göre düşük (21), Amerikan değerlerine göre ise yakın seviyededir (22). Trigliseridlerin yaşla beraber artmasının insülinle alakalı olduğu düşünülebilir. Kan şekeri hakkında yapılan tartışma trigliserid için de geçerlidir.

HDL-kolesterol düzeylerine düşme görülmüştür. Karbonhidratça zengin olarak beslenen bölgede bu sonuç normaldir. Kadın ve erkek grupları arasında ($p<0,001$) derecesinde fark görülmüştür. bu da literatür bilgilerine uygundur (12, 7).

Sonuç olarak bulgularımızı bölgemiz için laboratuvar referans değeri olabileceği kanaati hasıl olmuştur.

KAYNAKLAR

1. Keen H., Tang Fi N.G.S.: The definition and classification of diabetes mellitus. Clinics in Endocrinol and Metab. 11/2: 279-305, 1982.
2. Koterman O.G., et al.: Mechanism of insulin resistance in human obesity. Evidence for receptor and postreceptor defects. J.Clin. Invest, 65: 1272-1278, 1980.
3. Lancer marka (Div. of Sherwood Medical, Athy Co. Kildare Ireland) glukoz diagnostik kit prospektüsü.
4. Lancer marka (Div. of Sherwood Medical. Athy Co. Kildare Ireland) kolesterol diagnostik kit prospektüsü.
5. Boehringer-Mannheim (W.Germany) firmasının ürettiği çöktürücü reaktif prospektüsü.
6. Menagent marka (A. Merarini Divisione diagnostici ITA. Italy) trigliserid diagnostik kit prospektüsü.
7. Anıoğlu A., Özkurt Ş.: Diyetle kullanılan yağ cinsinin yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolu düzeyine etkisi. Biyokimya dergisi. 10(1): 52-64, 1985.
8. Trigder P.: Determination of blood glucose using 4-aminophenazone. J. Pathol, 246, 1969.
9. Lott J.A., Turnur K.: Evaluation of trinder's glucose oxidase method for measuring glucose in serum and urine. Clin. Chem. 21: 1754. 1975.
10. Passey R.B., Gillm R.L., Fuller J.B., Urry F.M., Giles M.L.: Evaluation an comparison of 10 glucose methods and the reference method recommended in the proposed product clas standart 1974. Clin. Chem. 23: 131, 1977.
11. Steel B.W., et al.: Enzymatic determinations of cholesterol in High Density Lipoprotein Fractions prepared by a precipitation technique. Clin. Chem., 22:98-101, 1976.
12. Bayındır O. Oral D., Özben T., ersöz B., Akmenek B.: Serum HDL-kolesterol düzeyleri. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 22/3: 653-660, 1983 b.
13. Petersdorf R.G., et al.: harisson's Princiles of Internal Medicine. Tenth edition. Mc. Graw Hill International Book Company, Tokyo. 1985, 2212 p.
14. Krupp M.a., Tierney Y.M.Jr., Jawetz E., Roe R.L., Camargo C.A.: Physician's Handbook. 20 th. edition. Lange Medical publications. Los Altos. California. 1982, 774 p.
15. Montgomery R., Dryer R.L., Conway T.W., Spector A.A.: Biochemistry: A Case-Oriented Approach. 4 th. edition. The C.V. Mosby Company. St. Louis. Toronto, London. 1983, 781 p.
16. Fink R.I., Kolterman O.G., Griffin J., et al.: Mechanism of insulin resistance of aging. J.Clin. Invest., 71: 1523-1535, 1983.
17. Rowe J.W., Mişaker K.L., Palotta J.A., et al.: Characterization of the insulin resistance of aging. J.Clin. invest., 71:1581-1587, 1983.
18. Berntorp K.et al.: Relation between plasma insulin and blood glucose in a cross-sectional population study of the oral glucose tolerance test. Acta Edocri. 102: 549-556, 1983.
19. Çil M.Y.: Sağlam şahıslarda serum lipoproteinlerinin sellüloz asetat elektroforeziyle değerlendirilmesi. Doğa. I. 183-187, 1977.
20. Ünal M., Usta A., Akkuş İ., Değer O.: Erzurum ve civarında yaşayan sağlıklı şahıslarda muhtelif lipid fraksiyonlarının normları üzerinde bir çalışma. türkiye klinikleri Tıp Bilimleri araştırma dergisi, 2(3): 219-224, 1984.

21. Ludewigs M., Ceranna R., Trimpin C.: Lipid Disorders-Diagnostic Report. Boehringer Mennhein. W. Germany. 1983, 3-17.
22. Heiss G., Tamir I., Davis C.E., Tyroler H.a., Rifkind B.M., et al.: Lipoprotein-cholesterol distribution in selected Nort. American populations. The Lipid Research Clinic Program prevalence study. Circulation, 61: 302-315, 1980.
23. Van Keep P.A., Haspels A.A., (eds): oestrogen Therapy Durgng the Climacteric and Afterwards. Second, revised edition., Excerpta Medica., Amsterdam, Oxford, Princeton. 1980, p.77.