

İKİ FARKLI ORAL KONTRASEPTİF PREPARATIN LİPİD METABOLİZMASINA ETKİLERİ

Serbülent ORHANER¹, Erol Çakır², Füsün EZGÜ¹, Aydın KAYA¹,
Turgut YARDIM¹

ÖZET

Farklı progestin bileşiği içeren iki düşük dozlu oral kontraseptif preparatın lipid metabolizması üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla yapılan prospektif, randomize ve kıyaslamalı çalışmada 40 sağlıklı, sigara içmeyen kadının yarısına 30 mg ethynil estradiol ve 150 mg desogestrel içeren bir oral kontraseptif ile diğer yarısına 30-40 mg ethynil estradiol ve trifazik olarak 50-75-125 mg levonorgestrel içeren bir diğer oral kontraseptif verildi. 3 siklus boyu tedaviden sonra desogestrel içeren preparat kullananlarda serum trigliserid, HDL-kolesterol ve apolipoprotein A-I düzeylerinde artma, LDL-kolesterol düzeylerinde azalma gözlemlendi. Total kolesterol ve apolipoprotein B düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadı. Levonorgestrel kullananlarda ise serum trigliserid, apolipoprotein A-I ve B düzeylerinde artma görülürken, serum total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklikle karşılaşılma. Antiatherojenik indeksler (HDL-kolesterolün LDL-kolesterolle oranı ve Apolipoprotein A-1 in Apolipoprotein B ye oranı) desogestrel grubunda levonorgestrel grubuna göre daha yüksek bulundu. LDL-kolesterol ve total kolesterol düzeyleri değişmediği için her iki preparatın kullanılmasının atherosclerosis riskini artırmadığı sonucuna varıldı. Desogestrel içeren formül atherosclerosis açısından daha uygun bir profile sahipti.

Anahtar Kelimeler: Oral kontraseptif, desogestrel, levonorgestrel, atherosclerosis.

SUMMARY

THE EFFECTS OF TWO DIFFERENT ORAL CONTRACEPTIVE PREPARATIONS ON LIPID METABOLISM

In a prospective, randomized and comparative study, an oral contraceptive preparation containing 30 mg ethynil estradiol and 150 mg desogestrel and another oral contraceptive preparation containing 30-40 mg ethynil estradiol and 50-75-125 mg levonorgestrel triphasically were given to 40 healthy nonsmoking women to examine their effects on lipid metabolism. After three treatment cycles, serum levels of triglycerides, HDL-cholesterol, apolipoprotein A-I increased and LDL-cholesterol decreased in desogestrel group. No statistically significant change was observed in serum levels of total choleste-

1 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı.

2 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biokimya Anabilim Dalı.

rol and apolipoprotein B in this group. Serum levels of triglycerides, apolipoprotein A-I and B increased in levonorgestrel group. No statistically significant change was observed in serum levels of total cholesterol, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol. The antiatherogenic indexes (ratios of HDL-cholesterol to LDL-cholesterol and apolipoprotein A-I to apolipoprotein B) were higher in the group that used desogestrel than the group that used levonorgestrel. Because serum levels of LDL-cholesterol and total cholesterol were not changed, treatments with both formulations did not induce an elevated risk of atherosclerosis. Desogestrel containing formulation induced a more favorable profile against atherosclerosis.

Key Words: Oral contraceptive, desogestrel, levonorgestrel, atherosclerosis.

GİRİŞ

Sex steroidlerinin lipid metabolizmasında önemli değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. Bu değişiklikler uygulanan bileşiğin tipine, dozuna, uygulanış şekline ve süresine bağlıdır (1, 2, 3). Veriliş şekli ve dozuyla ilgili olmak üzere net etkiyi karaciğerden geçen steroid konsantrasyonu belirler. Dolayısıyla çeşitli lipid parametrelerinde meydana gelen değişiklikler bu steroidlerin karaciğer üzerindeki etkisini yansıtır (4,5).

Östrojenlerin trigliserid, HDL-kolesterol, apolipoprotein A-I, A-II ve B yapımını uyardığı bilinmektedir (4, 5, 6, 7). Ayrıca LDL-kolesterol metabolizmasında önemli hepatik reseptörlerin sentezini artırarak LDL-kolesterolde düşmeye neden olmaktadır (8, 9). Progestinler östrojenlerin bu etkilerinin çoğunu antagonize ederler (10, 11).

Bu nedenle oral kontraseptiflerin bileşimi ortaya çıkacak kümülatif etkiden sorumlu en önemli etkendir. Oral kontraseptiflerin bileşiminde bulunan ethinyl estradiol trigliseridler, HDL-kolesterol ve bunun temel apolipoproteininde artışa, LDL-kolesterolde azalmaya neden olurken, progestinlerin antagonist etkileri, söz konusu progestinin cinsine ve dozuna göre değişmektedir. Örneğin levonorgestrel içeren preparatlarda bu antagonist etki oldukça belirgin olarak ortaya çıkarken (1, 12), desogestrel içeren preparatlarda dozaj ayarlaması yapılarak bu olumsuz etkinin en az düzeye indirilebileceği veya ortadan kaldırılabilceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (12).

LDL-kolesterol ve bunun apolipoproteini olan apolipoprotein B'deki yükselme (14), HDL-kolesterol ve bunun apolipoproteini olan apolipoprotein A-I ve A-II deki azalma (15, 16) atheroskleroza bağlı iske-

mik myokard hastalıklarının sıklığını artırmaktadır. Özellikle LDL-kolesteroldeki artış atheroskleroz açısından çok önemlidir. Bu nedenle oral kontraseptiflerin lipid metabolizmasındaki etkilerinin bilinmesi büyük önem taşır.

Prospektif, randomize ve kıyaslamalı olarak yaptığımız bu çalışmada farklı progestin komponenti içeren iki oral kontraseptif preparatın lipid metabolizmasında yaptığı değişiklikleri inceleyerek oral kontraseptif kullanımına bağlı atherosklerotik myokard hastalığı risk faktörlerinde ortaya çıkan değişiklikleri irdelemek istedik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yaşları 18 ile 35 arasında değişen ve düzenli menstrüel siklusları olan 40 sağlıklı kadın araştırma kapsamına alındı. Seçilen olguların hiçbirinin araştırmadan önceki en az 3 ay süreli dönemde gebelik geçirmediği veya oral kontraseptif kullanmamış olmasına dikkat edildi. Araştırma kapsamındaki tüm olgulara oral kontraseptif uygulamadan önce tam bir dahili ve jinekolojik muayene yapılarak uygulamanın kontrendike olduğu olgular araştırma kapsamından çıkartıldı. Olgular yaş ve vücut/kütle indekslerine göre mümkün olduğunca denk sayılabilecek iki eşit gruba ayrıldı. Bunların yarısına 30 mg ethinyl estradiol ve 150 mg desogestrel içeren bir oral kontraseptif preparat, diğer yarısına ise 30-40 mg ethinyl estradiol ve sırasıyla 50-75-125 mg dozları arasında değişen levonorgestrel içeren bir başka oral kontraseptif preparat başlandı.

Uygulama öncesi ve uygulamanın 3. siklusunun 18-21. günleri arasında olgulardan kan örnekleri alındı. Kan örnekleri yaklaşık 12 saatlik açlıktan sonra sabah saat 08-10 arasında alındı.

Apolipoprotein tetkiki için alınan kan örnekleri -20 °C de saklandı. Diğer tetkikler hemen yapıldı. Total kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri "Sclavo-Diagnostics" kitleri kullanılarak (Mg²⁺- Dekstran sulfat presipitasyon yöntemi ile) tayin edildi. Apolipoprotein A-I ve B düzeylerinin tayini Isolab'ın immünolojik turbidite ölçüm esnasına dayanan kitlerinin "CPA Coulter" otoanalizörüne uyarlanmasıyla gerçekleştirildi. LDL-kolesterol değerleri Friedewald formülüne (17) göre hesaplandı.

Sonuçları NCSS (Number Cruncher Statistical System, Utah) istatistik yazılımıyla değerlendirdik. Değerler ortalama \pm standart sapma (maksimum, median, minimum) olarak verildi. Gruplar arası farklılık

Mann-Whitney testi, grup içi farklılıklar için Wilcoxon rank testi ile değerlendirildi.

SONUÇLAR

Desogestrel içeren preparat kullanan olgulardaki yaş ortalaması 29.65 ± 4.03 (35, 32, 19), levonorgestrel içeren preparat kullanan olguların yaş ortalaması ise 28.25 ± 4.02 (34, 29, 18) olarak bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Mann-Whitney; $z=1.50$, $p=0.1333$). Vücut kütle indeksi desogestrel grubunda 26.12 ± 2.39 (30.0, 26.2, 22.2), levonorgestrel grubunda ise 25.13 ± 2.12 (28.9, 24.95, 21.0) dir ve gruplar arası fark yine anlamlı değildir (Mann-Whitney; $z=1.31$, $p=0.1895$).

Oral kontraseptif preparatların lipid metabolizmasında yaptıkları etkiler Tablo I'de özet olarak gösterilmiştir.

Tablo I: İki farklı oral kontraseptif preparatın lipid metabolizması üzerinde yarattığı değişiklikler*.

	Desogestrel (İlk)	Desogestrel (Son)	Levonorgestrel (İlk)	Levonorgestrel (Son)
Total kolesterol	185.85 ± 22.90	188.90 ± 24.93	180.70 ± 22.12	181.75 ± 22.68
Trigliserid	69.40 ± 13.34	93.53 ± 15.14 †	74.25 ± 10.50	85.50 ± 7.96 †
HDL-kolesterol	51.45 ± 7.32	57.80 ± 8.66 †	52.03 ± 6.85	51.57 ± 7.41
LDL-kolesterol	122.09 ± 29.69	107.70 ± 23.65 †	110.61 ± 28.32	106.50 ± 25.50
Apolipoprotein A-I	153.95 ± 18.88	184.40 ± 25.16 †	162.75 ± 23.28	186.95 ± 25.01 †
Apolipoprotein B	73.00 ± 13.02	77.30 ± 16.23	66.60 ± 14.57	78.45 ± 17.37 †

* Değerler ortalama \pm standart sapma mg/dl olarak verilmiştir.

† $p < 0.001$

Desogestrel grubunda total kolesterol düzeylerinde önemli bir değişiklik saptanamadı (Wilcoxon; $Z=1.15$, $p=0.24.71$). Aynı grupta trigliserid düzeylerinde %34.77 lik bir artış gözlemlendi ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Wilcoxon; $z=3.35$, $p<0.001$). Ayrıca HDL-kolesterol ve Apolipoprotein A-I Düzeylerindedede sırasıyla %12.34 ve %19.78 lik artışlar saptandı. Bunlarında istatistiksel olarak önemli olduğu görüldü (Wilcoxon; $z=3.92$, $p<0.0001$ ve $z=3.92$, $p<0.0001$). LDL-kolesterolde %11.79 luk bir azalma saptandı ve bu da istatistiksel olarak

anlamli bulundu ($z=3.62$, $p<0.001$). Bu grupta Apolipoprotein B düzeylerinde %5.89 luk bir artış gözlemlendi fakat bunun istatistiksel önemi gösterilemedi (Wilcoxon; $z=1.86$, $p=0.020$).

Levonorgestrel grubundada total kolesterol düzeylerinde bir değişiklik gözlenmedi (Wilcoxon; $z=1.12$, $p=0.2627$). Trigliserid düzeyleri başlangıç değerlerine göre %15.15 lik bir artış göstermekteydi ve bu artış istatistiksel olarak önemli idi (Wilcoxon; $z=3.34$, $p<0.001$). Bu grupta apolipoprotein A-I ve B düzeyleri sırasıyla %14.87 ve %17.79 luk bir artış gösteriyordu ve bu iki değerde önemli olarak bulundu (Wilcoxon; $z=3.92$, $p<0.0001$ ve $z=3.47$, $p<0.001$). Bu grupta HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamli bir değişikliğe rastlanılmadı (Wilcoxon $z=-0.82$, $p=0.4145$ ve $z=-1.83$, $p=0.0674$).

Antiatherojenik indeksler (HDL-kolesterol/LDL-kolesterol ve Apolipoprotein A-I/Apolipo-protein B oranları) levonorgestrel grubuna göre desogestrel grubunda daha yüksek bulundu. Desogestrel grubunda HDL-kolesterol/LDL-kolesterol 0.5367 ve Apolipoprotein A-I/Apolipoprotein B 2.38 idi. Levonorgestrel grubunda bu oranlar sırasıyla 0.4740 ve 2.38 idi.

TARTIŞMA

Oral olarak alınan estrogen ve progestinler etkin ve reversibl bir kontrasepsiyon sağlamalarına karşın, özellikle koroner arter hastalıkları ve myokard enfarktüsü konusunda yaratabileceği olası riskler konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Oral kontraseptiflerin ilk çıktıkları yıllarda sıkça gözlenen tromboembolik olaylar bu ilaçların yarattığı en önemli yan tesirlerdi. Koagülasyon etmenlerinde ortaya çıkan artışa bağlı hiperkoagülopati sonucu oluşan bu yan etkiden tamamen ilacın estrogen bileşeni sorumlu tutulmuş ve bunun sonucu daha sonraları piyasaya sürülen düşük dozlu preparatlarda estrogen miktarı düşürülerek bu yan tesirin azaltılmasına çalışılmıştır (18, 19). Bugün için piyasada bulunan düşük dozlu oral kontraseptiflerde bu olumsuz etki hemen hemen yok denecek kadar azdır ve bu ilaçları kullananlarda gözlenen tromboembolik riski kullanmayanlarınkine yakın sayılabilecek bir düzeye inmiştir (20).

Fakat koroner arter hastalıkları ve myokard enfarktüsü riskinde gözlenen artıştan tromboembolik nedenler dışında başka nedenlerin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Özellikle lipid metabolizmasında olu-

şan değişikliklere (HDL-kolesteroldeki düşme ve LDL-kolesteroldeki yükselme) bağlı olarak damar duvarında meydana gelen atherosklerotik gelişmelerin bu cins yan etkilerin en önemli nedeni olduğu düşünülmektedir. Bu olumsuz etkiden ise östrojenlerin aksine progestinler sorumlu tutulmaktadır (1-4).

Oral kontraseptif preparatlarda kullanılan progestin bileşiklerinin hepsi belirli bir miktar intrinsik androjenik aktiviteye sahiptir. Bu intrinsik androjenik aktiviteye bağlı olmak üzere HDL-kolesterol düzeylerinde bir azalmaya ve LDL-kolesterol düzeylerinde ise bir artışa neden olurlar. Lipid metabolizmasında ortaya çıkan bu değişiklik ise atheroskleroza ve koroner arter hastalıklarının artışına yol açmaktadır. Estrojenler ise progestinlerin aksine HDL-kolesterolde bir artışa ve LDL-kolesterolde bir azalmaya neden olurlar. Oral kontraseptifler estrojen ve progestinlerden oluştuğuna göre, ortaya çıkan son etkiden bu iki bileşiğin söz konusu preparatdaki oranları ve kullanılan progestinin tipi sorumlu olmaktadır.

Bu nedenden dolayı biz bu çalışmamızda intrinsik androjenik aktiviteleri farklı iki oral kontraseptif preparatın lipid metabolizmasında yaptığı değişiklikleri incelemek istedik. Kullandığımız preparatlardan biri levonorgestrel, diğeri ise desogestrel içermekteydi. Levonorgestrelin intrinsik androjenik aktivitesi desogestrelinden yaklaşık 5 kat daha fazladır (21).

Levonorgestrel ve desogestrelin hepatik lipaz enzimi üzerinde farklı etkileri olduğu gösterilmiştir (5, 22) HDL₂ nin katabolize edilmesiyle ilgili bu enzimin yapımını levonorgestrel uyarır. Sonuçta levonorgestrel kullanımında HDL-kolesterol ve bunun temel apolipoproteini olan apolipoprotein A-I düzeylerinde düşme ortaya çıkar. Yine bu intrinsik androjenik aktiviteye bağlı olarak levonorgestrel kullanımında LDL-kolesterol düzeylerinde ise bir artış olmaktadır (22).

Östrojenler progestinlerin aksine hepatik lipaz enziminin yapımını inhibe ederek HDL-kolesterolde artışa neden olurlar (5). Ayrıca karaciğerdeki LDL-kolesterol reseptörlerini artırarak dolaşımdaki LDL-kolesterolün karaciğer hücreleri tarafından yakalanarak metabolize edilmesini kolaylaştırır ve böylece LDL-kolesterol düzeylerini düşürürler (9, 23). Desogestrelin bir miktar intrinsik östrojenik aktiviteside vardır (7). Bu nedenle desogestrel kullanımında lipidler üzerinde hafif bir östrojenik etki ortaya çıkar.

Progesterinlerin bu istenmeyen etkilerinin önüne geçmek için mümkün olan en küçük dozlarının kullanılmasına çalışılmaktadır. Araştırmamızda kullanılan levonorgestrel içeren preparatda bu cins bir bileşime sahiptir.

Çalışma sonuçları irdelendiğinde her iki preparatın (desogestrelde daha fazla olmak üzere) trigliseridler üzerinde bir artışa neden olduğu görülmektedir. Bu değişim her iki preparatın östrojen dominant olduğunu göstermektedir. Desogestrelin daha düşük intrinsik androjenik aktivitesinden dolayı trigliseridler üzerindeki etkisi daha fazla olmaktadır.

Çalışma sonucunda desogestrel içeren preparatı kullananlarda HDL-kolesterolde ortalama %12.34 ve Apolipoprotein A-I de %19.78 lik bir artış, LDL-kolesterol düzeylerinde ise %11.79 luk azalma görüldü. Bu değerler bu preparatın, lipid metabolizmasında bugünkü bilgilerimize göre atheroskleroza karşı koruyucu değişikliklere neden olduğunu göstermektedir. Levonorgestrel içeren preparatda ise HDL-kolesterol düzeylerinde bir artış olmamasına karşın, LDL-kolesterol düzeylerinde de bir artışın olmaması en azından bu preparatta da atherosklerotik riskin artmadığını göstermektedir. Bizim bulgularımız benzer çalışmalarda elde edilen sonuçlara benzerlik göstermektedir (3, 7, 12, 13, 24, 25).

Antiathrojenik indeksler incelendiğinde desogestrel içeren preparatın daha uygun bir profile sahip olduğu görüldü.

Lipid ve lipoprotein metabolizması ile atherosklerotik süreç arasında bugünkü bilgilerimize göre yakın bir ilişki vardır. Bu bilgiler ışığında bu araştırma sonuçları irdelendiğinde günümüzde kullanılan oral kontraseptif preparatlarda sadece östrojen düzeyleri değil, progesterin düzeyleride aşağı sınırlara çekilmiştir. Bu yaklaşım sonucu bu ilaçların atheroskleroz riskini ve dolayısıyla koroner arter hastalıkları riskini artırmadığı, hatta bazı tiplerinde teorik olarak bu riskde azalma olduğu dahi söylenebilir kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Larsson-Cohn U., Fahreus L., Wallentin L., Zador G.: *Lipoprotein changes may be minimized by proper composition of a combined oral contraceptive.* Fertil Steril 35:172, 1981.
2. Knopp R.H.: *Cardiovascular effects of endogenous or exogenous sex hormones over a woman's lifetime.* Am J Obstet Gynecol 158:1630, 1988.

3. Kuhl H., Marz W., Hoffmann C.J., Heidt F., Gross W.: *Time dependent alterations in lipid metabolism during treatment with low-dose oral contraceptives.* Am J Obstet Gynecol 163:363, 1990.
4. Jensen J., Riis B.J., Strfm V., Nilas L., Christiansen C.: *Long-term effects of percutaneous estrogens and oral progesterone on serum lipoproteins in postmenopausal women.* Am J Obstet Gynecol 156:66, 1987.
5. Tikkanen M.J., Nikkila E.A.: *Regulation of hepatic lipase and serum lipoproteins by sex steroids.* Am Heart J 113:562, 1987.
6. Schaefer E.J., Foster D.M., Zech L.A., Lindgren F.T., Brewer H.B., Levy R.I.: *The effects of estrogen administration on plasmalipoprotein metabolism in premenopausal females.* J Clin Endocrinol Metab 57:267, 1983.
7. Voorhoof L., Rosseneu M., Caster H., De Keersgieter W.: *Metabolic effects of a biphasic oral contraceptive preparation containing ethinyl estradiol and desogestrel on serum lipoproteins and apolipoproteins.* J Endocrinol 111:191, 1986.
8. Brown M.S., Golstein J.L.: *Lipoprotein receptors in the liver. Control signals for plasma cholesterol traffic.* J Clin Invest 72:743, 1983.
9. Cooper A.D., Nutik R., Chen J.: *Characterization of the estrogen-induced lipoprotein receptor of rat liver.* J Lipid Res 28:59, 1987.
10. Krauss R.M.: *Effects of progestational agents on serum lipids and lipoproteins.* J Reprod Med 8(suppl): 503, 1982.
11. Haarbo J., Hassager C., Jensen S.B., Riis B.J., 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 90:584, 1991.
12. Kloosterboer H.J., Rekers H.: *Effect of three combined oral contraceptive preparations containing desogestrel plus ethinyl estradiol on lipid metabolism in comparison with two levonorgestrel preparations.* Am J. Obstet Gynecol 163:370, 1990.
13. Leuven J.A.G., Dersjant-Roorda M.C., Helmerhorst F.M., Boer R., Neymeyer-Leloux A., Havekes L.: *Estrogenic effect of gestodene- or desogestrel-containing oral contraceptives on lipoprotein metabolism.* Am J Obstet Gynecol 163:358, 1990.
14. Kannel W.B., Castelli W.B., Gordon T.: *Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives found on the Framingham Study.* Ann Intern Med 90:85, 1979.
15. Miller N.E., Forde O.H., Thelle D.S.: *The Tromso heart study. High density lipoprotein and coronary heart disease: a prospective case control study.* Lancet 1:965, 1977.
16. Gordon T., Castelli W.B., Hjortland M.C.: *High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease.* Am J Med 62:707, 1977.

17. Friedewald W.T., Levy R.I., Frederickson D.S.: Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18:499, 1972.
18. Abrus C.M., Niswander K.R., Courey N.G., Mink I.B.: Effect of contraceptive drugs on blood coagulation system. *Hematol Rev* 2:163, 1970.
19. Porter J.B., Hunter J.R., Jick H., Stergachis A.: Oral contraceptives and nonfatal vascular disease. *Obstet Gynecol* 66:1, 1985.
20. Porter J.B., Jick H., Walker A.M.: Mortality among oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 70:29, 1987.
21. Kloosterboer H.J., Vonk-Noordegraf C.A., Turpijn E.W.: Selectivity on progesterone and androgen receptor binding of progestogens used in oral contraceptives. *Contraception* 38:325, 1988.
22. Kuusi T, Nikkilä E.A., Tikkanen M.J., Sipinen S.: Effects of two progestins with different androgenic properties on hepatic endothelial lipase and high density lipoprotein. *Atherosclerosis* 54:251, 1985.
23. Ma P.T.S., Yamamoto T., Goldstein J.L., Brown M.S.: Increased mRNA for low density lipoprotein receptor in livers from rabbits treated with 17alpha ethinyl estradiol. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:641, 1986.
24. Godsland I.A., Crook D., Simpson R., Proudler T., Felton C.: The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *New Eng J Med* 323:1375, 1990.
25. Lussier-Cacan S., Nestruck A.C., Arslanian H., Xhignesse M., Davignon J.: Influence of a triphasic oral contraceptive preparation on plasma lipids and lipoproteins. *Fer Steril* 53:28, 1990.