

Ορμονική Θεραπεία Υποκατάστασης

Ελένη Κούστα

Ενδοκρινολόγος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Λόγω της διάστασης απόψεων σχετικά με τα πλεονεκτήματα και τους κινδύνους της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης (ΟΘΥ), πρόσφατα η Διεθνής Εταιρεία Εμμηνόπαυσης κατέληξε σε κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν την ΟΘΥ. Στις γυναίκες που παρουσιάζουν εμμηνόπαυση <45 έτη, συνιστάται να δοθεί ΟΘΥ τουλάχιστον μέχρι την κανονική ηλικία της εμμηνόπαυσης. Η ΟΘΥ παραμένει η πιο αποτελεσματική θεραπεία για τα αγγειοκινητικά συμπτώματα, έχει ευεργετική επίδραση στον συνδετικό ιστό, στο δέρμα, στις αρθρώσεις και στους μεσοσπονδύλιους δίσκους, σε ορισμένες περιπτώσεις και στην ποιότητα ζωής και στην σεξουαλικότητα. Η ΟΘΥ μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου και την συχνότητα εμφάνισης όλων των καταγμάτων (που σχετίζονται με την οστεοπόρωση) ακόμη και σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο. Η ΟΘΥ βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, πιθανόν να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη και μπορεί να έχει θετική επίδραση στα λιπίδια και στο μεταβολικό σύνδρομο. Η ΟΘΥ σε γυναίκες <60 ετών μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, όμως όταν χορηγηθεί σε μεγαλύτερες γυναίκες, όπου το ενδοθήλιο έχει ήδη υποστεί την διαδικασία της αθηρωμάτωσης, μπορεί να είναι επιβλαβής. Η ΟΘΥ μπορεί να οδηγήσει σε μικρή αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού. Ο κίνδυνος για καρκίνο του μαστού δεν αυξάνεται ή αυξάνεται ελάχιστα μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας σε γυναίκες με υστερεκτομή και πήραν μόνον οιστρογόνα. Η ΟΘΥ αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικών και θρομβοεμβολικών επεισοδίων, όμως ο κίνδυνος αυτός είναι πολύ μικρός σε γυναίκες <60 ετών. Η ΟΘΥ ελαττώνει την θνητότητα (κατά περίπου 30%) όταν χορηγείται σε γυναίκες <60 ετών, ίσως λόγω προστασίας από την στεφανιαία νόσο. Συνεπώς, με βάση τα νέα δεδομένα η ΟΘΥ, όταν χορηγείται μέσα σε λίγα χρόνια από την εμμηνόπαυση με σαφείς ενδείξεις, έχει περισσότερα οφέλη παρά κινδύνους. Η απόφαση να ξεκινήσει μια γυναίκα ΟΘΥ πρέπει να εξατομικεύεται.

Αλληλογραφία:

Ελένη Κούστα,

Σ. Αρβανιτάκη 6, 491 00 Κέρκυρα

Τηλ: 26610 80561

Fax: 26610 80562

E mail: lkousta@otenet.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εμμηνόπαυση είναι ένα βιολογικό φαινόμενο που συμβαίνει σαν φυσιολογική συνέπεια της γήρανσης, συνεπώς δεν μπορεί να χαρακτηριστεί σαν νόσος. Η μέση ηλικία της εμμηνόπαυσης είναι τα 49-51 έτη και το προσδόκιμο επιβίωσης των γυναικών στις Ευρωπαϊκές χώρες είναι περίπου τα 76-81 έτη, συνεπώς οι περισσότερες γυναίκες θα ζήσουν ένα μεγάλο μέρος της ζωής τους στην μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο. Καθίσταται λοιπόν αναγκαίο να μελετηθούν και να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά τα συμπτώματα και οι συνέπειες της εμμηνόπαυσης. Στην εμμηνόπαυση η δεξαμενή των ωοθυλακίων έχει πλέον εξαντληθεί και η παραγωγή οιστρογόνων έχει μειωθεί. Σε ορισμένες περιπτώσεις η εμμηνόπαυση μπορεί να προκληθεί ιατρογενώς από χειρουργική αφαίρεση των ωοθηκών ή από φαρμακευτική θεραπεία.

Τα οιστρογόνα επιδρούν στους ιστούς-στόχους τους, όπως στον εγκέφαλο, στο σκελετό, στο δέρμα, στο καρδιαγγειακό και στο ουρογεννητικό σύστημα. Τόσο η ελάττωση τους με την εμμηνόπαυση, όσο και η θεραπευτική χορήγηση τους επηρεάζουν σημαντικά τους ιστούς-στόχους. Η κλασική δράση των οιστρογόνων περιλαμβάνει τη σύνδεση τους με ειδικούς υποδοχείς στο κυτταρόπλασμα, το σύμπλεγμα ορμόνη-υποδοχέας μεταναστεύει στον πυρήνα του κυττάρου-στόχου, όπου συνδέεται σε ειδικές θέσεις στο DNA (γενομική δράση). Κάποιες ταχείες οιστρογονικές δράσεις (στο ενδοθήλιο, μαστό και αλλού) επιτελούνται μέσω μεμβρανικών υποδοχέων των οιστρογόνων και χαρακτηρίζονται ως μη γενομικές δράσεις¹. Είναι πιθανόν η μη γενομικές δράσεις να δρουν συμπληρωματικά προς τις γενομικές δράσεις και σε ορισμένες περιπτώσεις και να οδηγούν σε μεταγραφή του DNA¹.

Τα τελευταία 10 χρόνια υπήρξε διάσταση απόψεων σχετικά με τα πλεονεκτήματα και τους κινδύνους της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης (ΟΘΥ). Μετά την ανακοίνωση των αποτελεσμάτων της προοπτικής και τυχαιοποιημένης μελέτης Women's Health Initiative (WHI), το 2002, αμφισβητήθηκε το όφελος από την χρόνια χρήση της ΟΘΥ, λόγω των κινδύνων που παρατηρήθηκαν, χωρίς να ληφθεί αρχικά υπόψη η μεγάλη ηλικία των ασθενών που μελετήθηκαν (εύρος ηλικίας 50-79 έτη, μέση±SD ηλικία 63.2±7.1 έτη)². Το 1ο σκέλος της μελέτης WHI περιελάμβανε 16608 γυναίκες, 8506 από τις οποίες έλαβαν συζευγμένα οιστρογόνα και οξείκη μεδροξυπρογεστερόνη και 8102 πήραν placebo, στην πλειοψηφία τους οι γυναίκες ήταν υπέρβαρες ή παχύσαρκες². Η μελέτη τερματίστηκε νωρίς, μετά από 5.6 έτη, λόγω αυξημένου κινδύνου για στεφανιαία νόσο, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, πνευμονική εμβολή και καρκίνο του μαστού στις γυναίκες που είχαν πάρει ΟΘΥ². Στο 2ο σκέλος της μελέτης συμμετείχαν γυναίκες που είχαν υποστεί υστερεκτομή και πήραν μόνο συζευγμένα οιστρογόνα (5310 γυναίκες) ή placebo (5429 γυναίκες)³. Και αυτή η μελέτη

τερματίστηκε νωρίτερα, μετά από 7 περίπου έτη, λόγω αυξημένου κινδύνου για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και πνευμονική εμβολή, αλλά όχι για καρκίνο μαστού³. Εκτοτε υπήρξε μια σημαντική αλλαγή στην συνταγογράφηση της ΟΘΥ με αποτέλεσμα να περιοριστεί τη χρήση της για την 'συντομότερη διάρκεια που απαιτείται' και 'με την ελάχιστη αποτελεσματική δοσολογία'. Στα επόμενα χρόνια όμως, όταν έγινε λεπτομερέστερη ανάλυση των αποτελεσμάτων της WHI, παρατηρήθηκε διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων ανάλογα με την ηλικία έναρξης της ΟΘΥ. Η Διεθνής Εταιρεία Εμμηνόπαυσης (International Menopause Society-IMS) το 2007 και το 2009 προχώρησε σε μια ανασκόπηση των μελετών και κατέληξε σε κατευθυντήριες οδηγίες σε μια προσπάθεια να υπάρξει μια ισορροπημένη προσέγγιση και ερμηνεία όλων των επισημονικών δεδομένων σχετικά με την ΟΘΥ^{4,5,6}.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΗΝ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Η ΟΘΥ θα πρέπει να είναι μέρος μιας συνολικής θεραπευτικής προσέγγισης που στοχεύει στην διατήρηση της υγείας των μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών και περιλαμβάνει βελτίωση του τρόπου ζωής με σωστή διατροφή, άσκηση, μείωση του καπνίσματος και αλκοόλ⁴. Η ΟΘΥ πρέπει να εξατομικεύεται και να προσαρμόζεται ανάλογα με τα συμπτώματα και τη ανάγκη για πρόληψη, με βάση το ιστορικό, τον εργαστηριακό έλεγχο και τις προτιμήσεις και προσδοκίες της κάθε γυναίκας. Θα πρέπει να εξηγούνται, με απλούς όρους, κατά προτίμηση με απόλυτους αριθμούς και όχι ως σχετικός κίνδυνος, οι κίνδυνοι και τα οφέλη από την ΟΘΥ, ώστε η απόφαση που θα παρθεί να είναι καλά τεκμηριωμένη και ελεύθερη από προκαταλήψεις. Οι γυναίκες που λαμβάνουν ΟΘΥ θα πρέπει παρακολουθούνται τακτικά. Δεν υπάρχουν υποχρεωτικά όρια σχετικά με τη διάρκεια της θεραπείας⁴. Η απόφαση να συνεχιστεί ή να διακοπεί η θεραπεία θα πρέπει εξατομικεύεται.

Οι γυναίκες που παρουσιάζουν εμμηνόπαυση πριν από την ηλικία των 45 ετών, αλλά ακόμη περισσότερο πριν τα 40 έτη, έχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και οστεοπόρωσης. Σε αυτές τις γυναίκες συνιστάται να δοθεί ΟΘΥ τουλάχιστον μέχρι την κανονική ηλικία της εμμηνόπαυσης⁴.

Η ΟΘΥ περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ορμονικών προϊόντων και οδών χορήγησης, με πιθανώς διαφορετικούς κινδύνους και οφέλη. Σε γενικές γραμμές συνιστάται να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, παρόλο που δεν έχουν τεκμηριωθεί οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις των χαμηλότερων δόσεων^{4,5}.

Η προγεστερόνη θα πρέπει να προστίθεται στο οιστρογόνο σε όλες τις γυναίκες που διατηρούν την μήτρα για την πρόληψη υπερπλασίας και καρκίνου του ενδο-

μητρίου. Παρόλο που η προγεστερόνη προστατεύει το ενδομήτριο έχει μειονεκτήματα, κυρίως ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού. Όταν χορηγούνται κολλικά οιστρογόνα σε χαμηλή δόση για την ανακούφιση των συμπτωμάτων που έχουν σχέση με την ατροφία του κολλικού επιθηλίου, δεν χρειάζεται ταυτόχρονη χορήγηση προγεστερόνης^{4,5}.

Η θεραπεία υποκατάστασης με ανδρογόνα (DHEA και τεστοστερόνη) έχει χρησιμοποιηθεί για την ανακούφιση των συμπτωμάτων που αφορούν την ποιότητα της ζωής και την σεξουαλική δυσλειτουργία. Αυτή η θεραπεία είναι ωφέλιμη κυρίως για τις γυναίκες με ανεπάρκεια επινεφριδίων ή αμφοτερόπλευρη ωθηκεκτομή^{7,8}.

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

ΓΕΝΙΚΑ

Η ΟΘΥ παραμένει η πιο αποτελεσματική θεραπεία για τα αγγειοκινητικά συμπτώματα και τα συμπτώματα από το ουρογεννητικό σύστημα που οφείλονται στην έλλειψη οιστρογόνων^{4,5}. Με την ΟΘΥ μπορούν να βελτιωθούν και άλλες διαταραχές που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση, όπως μυαλγίες, συναισθηματικές διαταραχές και διαταραχές ύπνου^{4,5}. Η ΟΘΥ έχει ευεργετική επίδραση στον συνδετικό ιστό, στο δέρμα, στις αρθρώσεις και στους μεσοσπονδύλιους δίσκους, σε ορισμένες περιπτώσεις και στην ποιότητα ζωής και στην σεξουαλικότητα^{4,5}.

Η ΟΘΥ μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου, ο μηχανισμός παραμένει άγνωστος⁹. Σε ορισμένες μελέτες, αλλά όχι σε όλες, αναφέρεται ότι η συνεχής χορήγηση οιστρογόνων και προγεστερόνης μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου.

Η ΟΘΥ βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και πιθανόν να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη⁴. Επίσης η ΟΘΥ (ιδιαίτερα τα από του στόματος χορηγούμενα σκευάσματα) μπορεί να έχει θετική επίδραση στα λιπίδια και στο μεταβολικό σύνδρομο.

Η ΟΘΥ αυξάνει την αρτηριακή πίεση σε πολύ μικρό βαθμό ή καθόλου, η ήπια υπέρταση δεν αποτελεί αντένδειξη για την χορήγηση ΟΘΥ, όμως συνιστάται η αρτηριακή πίεση να είναι ρυθμισμένη όταν χορηγείται ΟΘΥ⁶. Ορισμένα προγεσταγόνα που ανταγωνίζονται τον υποδοχέα της αλδοστερόνης (όπως η δροσπιρενόνη) μπορεί και να βελτιώσουν την αρτηριακή πίεση¹⁰.

Η επίδραση της ΟΘΥ στην γνωσιακή λειτουργία παραμένει υπό διερεύνηση, είναι όμως πιθανόν να υπάρχουν οφέλη όταν χορηγείται στην έναρξη της εμμηνόπαυσης¹¹. Σε μεγαλύτερες γυναίκες, ιδιαίτερα στις γυναίκες με προϋπάρχουσα γνωστική διαταραχή, ΟΘΥ δεν οφείλει την γνωσιακή λειτουργία και ίσως να την επιδεινώνει (όπως αναφέρεται στην μελέτη WHI)^{11,12}. Σε κάποιες μελέτες

αναφέρεται ότι όταν η ΟΘΥ χορηγείται στην έναρξη της εμμηνόπαυσης μπορεί να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου Alzheimer¹¹.

ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΗ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ

Η ΟΘΥ είναι αποτελεσματική όσον αφορά την πρόληψη της οστικής απώλειας που σχετίζεται με την εμμηνόπαυση. Η ΟΘΥ μειώνει την συχνότητα εμφάνισης όλων των καταγμάτων (που σχετίζονται με την οστεοπόρωση), συμπεριλαμβανομένων και των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου, ακόμη και σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο¹³. Παρόλο που η μείωση της οστικής απώλειας συσχετίζεται με την δόση του οιστρογόνου, ακόμη και οι χαμηλότερες δόσεις των οιστρογόνων επιδρούν θετικά στην οστική πυκνότητα στην πλειοψηφία των γυναικών¹⁴. Η ΟΘΥ αποτελεί θεραπεία 1ης επιλογής για την πρόληψη της οστεοπόρωσης σε γυναίκες στην εμμηνόπαυση με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος, ηλικίας <60 ετών και σε γυναίκες με πρώιμη εμμηνόπαυση⁵. Η προστατευτική επίδραση της ΟΘΥ στην οστική πυκνότητα μειώνεται μετά τη διακοπή της θεραπείας, σε ορισμένες περιπτώσεις όμως παραμένει κάποιος βαθμός προστασίας. Η έναρξη θεραπείας με ΟΘΥ μετά την ηλικία των 60 ετών δεν συνιστάται με μοναδικό στόχο την πρόληψη των καταγμάτων.

ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Στη μελέτη WHI, στο σύνολο των ασθενών (που έλαβαν συνδυασμό οιστρογόνου και προγεστερόνης) παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος για στεφανιαία νόσο (HR 1.29)². Όμως λεπτομερέστερη ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι η επίδραση της ΟΘΥ στα καρδιαγγειακά νοσήματα διαφέρει ανάλογα με την ηλικία κατά την οποία χορηγείται και ανάλογα με τα χρόνια που έχουν μεσολαβήσει από την εμμηνόπαυση¹⁵. Σε αρκετές μελέτες (WHI, Nurses Health study και άλλου) και σε μια εκτεταμένη μετα-ανάλυση (από 23 μελέτες), παρατηρήθηκε ότι χορήγηση ΟΘΥ (οιστρογόνο σε συνδυασμό με προγεστερόνη αλλά και μόνον οιστρογόνο) σε γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών (<10 χρόνια από την εμμηνόπαυση) μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου¹⁶. Ελαττωμένος κίνδυνος στεφανιαίας νόσου σε γυναίκες <60 ετών παρατηρήθηκε και με την ραλοξιφαίνη¹⁷. Στην μελέτη WHI, σε μια υποομάδα των γυναικών με υστερεκτομή που ελέγχθηκαν με αξονική τομογραφία καρδιάς, ηλικίας 50-59 ετών, παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση οιστρογόνων μειώνει την εμφάνιση ασβεστώσεων στα στεφανιαία αγγεία (που είναι δείκτης αθηρωμάτωσης)¹⁸.

Αντιθέτως, η χορήγησή της ΟΘΥ 10-20 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση, όπως έγινε σε ορισμένες γυναίκες στην μελέτη WHI, όταν το ενδοθήλιο έχει ήδη υποστεί την διαδικασία της αθηρωμάτωσης, μπορεί να είναι επιβλαβής².

Στις γυναίκες αυτές παρατηρήθηκε ελαφρώς αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Αυξημένο κίνδυνο επίσης έχουν οι γυναίκες με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο. Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα η ΟΘΥ δεν πρέπει να χορηγείται σε μεγαλύτερες στην ηλικία γυναίκες με γνωστή στεφανιαία νόσο.

Είναι πιθανόν όταν η ΟΘΥ δίδεται σε γυναίκες με υγιές ενδοθήλιο, όπως συμβαίνει στις περισσότερες γυναίκες κοντά στην εμμηνόπαυση, να έχει καρδιοπροστατευτική δράση. Σε αυτές τις περιπτώσεις η μακροπρόθεσμη χορήγηση της έχει ευεργετικά αποτελέσματα στα στεφανιαία αγγεία και είναι πιθανόν να επιβραδύνει την διαδικασία της αθηρωμάτωσης.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ

Η συσχέτιση καρκίνου του μαστού και ΟΘΥ παραμένει ακόμη αμφιλεγόμενη. Η αιτιολογία του καρκίνου του μαστού δεν είναι γνωστή, όμως η παχυσαρκία, η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ και η έλλειψη κίνησης αποτελούν γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση καρκίνου μαστού¹⁹. Τα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού από την ΟΘΥ καλό είναι να εξηγούνται και να αξιολογούνται αναλογικά με τους άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες ώστε να γίνεται κατανοητό το μέγεθος του κινδύνου¹⁹.

Στις περισσότερες μελέτες αναφέρεται αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του μαστού από την χορήγηση οιστρογόνων σε συνδυασμό με προγεστερόνη⁹. Σε μια μετα-ανάλυση από 51 επιδημιολογικές μελέτες παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος εξαρτάται από την διάρκεια της θεραπείας²⁰. Στην μελέτη WHI παρατηρήθηκε αύξηση του καρκίνου μαστού στον συνολικό πληθυσμό (HR 1.24), όμως όταν έγινε λεπτομερέστερη ανάλυση παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος ήταν αυξημένος μόνο στην υποομάδα των γυναικών που είχαν λάβει ΟΘΥ παλαιότερα, και όχι στις γυναίκες που έλαβαν ΟΘΥ για 1η φορά²¹. Ίσως ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου μαστού να επηρεάζεται και από το είδος της προγεστερόνης που θα χορηγηθεί. Αναφέρεται ότι ο κίνδυνος είναι μικρότερος με την χορήγηση φυσικής προγεστερόνης ή δυδρογεστερόνης σε αντιδιαστολή με τα συνθετικά προγεσταγόνα²².

Στις γυναίκες που είχαν υποστεί υστερεκτομή και πήραν αγωγή μόνον με οιστρογόνα, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού δεν αυξάνεται ή αυξάνεται ελάχιστα μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας. Δεδομένα από την WHI και την Nurses' Health Study δείχνουν ότι η χορήγηση οιστρογόνων, για μεγάλο χρονικό διάστημα (7-15 έτη), δεν αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, παρατηρήθηκε δε στην μελέτη WHI μικρή μείωση (HR 0.77, στατιστικά μη σημαντική)^{23, 24}. Η μείωση όμως ήταν στατιστικά σημαντική στην υποομάδα των γυναικών που δεν είχαν λάβει ΟΘΥ στο παρελθόν (HR 0.65)³. Σε ευρωπαϊκές μελέτες αναφέρεται ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού μπορεί να αυξηθεί μετά

από 5 χρόνια θεραπείας, ενώ στην Nurses' Health Study αναφέρεται ότι μπορεί να αυξηθεί μόνο μετά από 15-20 χρόνια θεραπείας^{20, 24}.

Η αύξηση της πυκνότητας των μαστών στην μαστογραφία συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Η ΟΘΥ (περισσότερο ο συνδυασμός οιστρογόνου και προγεστερόνης) αυξάνει την πυκνότητα των μαστών, όμως δεν έχει αποδειχθεί ότι οι γυναίκες αυτές έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού⁵. Η θνητότης από τον καρκίνο του μαστού είναι μικρότερη στις γυναίκες που διαγνώστηκαν ενώ λαμβάνουν ΟΘΥ σε σύγκριση με εκείνες που δεν λαμβάνουν ΟΘΥ, ίσως λόγω της συστηματικής παρακολούθησης και έγκαιρης διάγνωσης ή ίσως οι όγκοι να είναι λιγότερο επιθετικοί ή/και να ανταποκρίνονται καλύτερα στην θεραπεία²⁵.

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού μειώνεται μετά τη διακοπή της ΟΘΥ^{20, 26}. Πέντε χρόνια μετά την διακοπή, ο κίνδυνος δεν είναι μεγαλύτερος σε σχέση με τις γυναίκες που δεν πήραν θεραπεία²⁰.

Πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη ότι ο καρκίνος του μαστού χρειάζεται χρόνια για να αναπτυχθεί. Χρειάζονται 5-10 χρόνια (ίσως και 2 δεκαετίες) για να μετατραπεί ένα προκαρκινωματώδες στάδιο σε καρκίνο μαστού δυνάμενο να διαγνωστεί κλινικά⁹. Συνεπώς ίσως η ΟΘΥ να προάγει και όχι να προκαλεί την ανάπτυξη καρκίνου μαστού⁹.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΟΘΗΚΩΝ

Σε αρκετές μελέτες αλλά όχι σε όλες, αναφέρεται αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες που λαμβάνουν ΟΘΥ^{9, 27, 28}. Επίσης αναφέρεται ότι ο κίνδυνος είναι πιθανόν μεγαλύτερος στις γυναίκες που παίρνουν μόνο οιστρογόνα (παρόλο που η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική)²⁸. Τα συμπεράσματα είναι ακόμη αντικρουόμενα και το θέμα παραμένει υπό μελέτη.

ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

Η επίδραση της ΟΘΥ ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου παραμένει υπό μελέτη. Τα έως τώρα δεδομένα, από πολλές μελέτες, συνηγορούν ως προς το ότι η ΟΘΥ στο σύνολο των γυναικών αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων, όμως ο κίνδυνος αυτός, αν υπάρχει, είναι πολύ μικρός σε γυναίκες <60 ετών⁶. Στην μελέτη WHI παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου στον συνολικό πληθυσμό (HR 1.33), όμως ο κίνδυνος δεν ήταν σημαντικά αυξημένος στις γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών¹⁵. Στην Nurses' Health Study παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου σε όλες τις ηλικίες, όμως στην υποομάδα των γυναικών που έλαβε μικρές δόσεις οιστρογόνων δεν παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου²⁹.

ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ

Τα θρομβοεμβολικά επεισόδια αποτελούν μια σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια της ΟΘΥ, ο κίνδυνος όμως είναι πολύ μικρός σε γυναίκες <60 ετών (30). Ο κίνδυνος αυξάνει με την ηλικία, συσχετίζεται θετικά με την παχυσαρκία, αφορά κυρίως την από του στόματος χορήγηση των οιστρογόνων, ενώ με την διαδερμική χορήγηση μειώνεται σημαντικά^{30, 31, 32, 33}. Σε γυναίκες που έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων (λόγω παχυσαρκίας ή γνωστής θρομβοεμβολικής νόσου) συνιστάται η διαδερμική και όχι η από του στόματος χορήγηση οιστρογόνων. Επιπλέον, ο κίνδυνος φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων είναι πιθανόν να εξαρτάται και από το είδος της προγεστερόνης (μικρότερος με ορισμένα σκευάσματα όπως η φυσική προγεστερόνη)³¹.

Γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν στην εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων κατά την χορήγηση οιστρογόνων από το στόμα, όπως ο παράγων V Leiden, η μετάλλαξη G20210A στο γονίδιο της προθρομβίνης και όπως παρατηρήθηκε πρόσφατα, ορισμένοι πολυμορφισμοί του γονιδίου CYP3A5^{32, 34}. Το γονίδιο CYP3A5 κωδικοποιεί το κυτόχρωμα P450 3A5, το οποίο συμβάλλει στον μεταβολισμό των οιστρογόνων στο ήπαρ³⁴.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια εκφράστηκαν σημαντικές επιφυλάξεις και συχνά παρανοήσεις σχετικά με την ΟΘΥ. Η ΟΘΥ, όπως όλα τα φάρμακα, έχει οφέλη και κινδύνους, τα τελευταία όμως χρόνια τονίστηκαν οι κίνδυνοι και υπήρξε παραπληροφόρηση τόσο στους γιατρούς αλλά και σε ασθενείς από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης. Εκφράζεται συχνά η λανθασμένη άποψη (τόσο από γιατρούς, όσο και από ασθενείς) ότι η εμμηνόπαυση είναι ένα φυσικό γεγονός για το οποίο δεν είναι απαραίτητη η θεραπεία. Όμως το να παραμελήσουμε να προσφέρουμε ιατρική βοήθεια στα συμπτώματα και στις επιπτώσεις της εμμηνόπαυσης, επειδή η εμμηνόπαυση είναι ένα φυσικό φαινόμενο, είναι ανάλογο με το να παραμελήσουμε να προσφέρουμε ιατρική βοήθεια σε έναν τοκετό, που είναι ένα εξίσου φυσικό φαινόμενο. Έχει σημασία να τονιστεί ότι η ασφάλεια της ΟΘΥ εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ηλικία. Από τα νέα δεδομένα και τον επανέλεγχο των παλαιότερων μελετών προκύπτει ότι για τις περισσότερες γυναίκες η ΟΘΥ, όταν χορηγείται μέσα σε λίγα χρόνια από την εμμηνόπαυση και όταν χορηγείται με σαφείς ενδείξεις, έχει περισσότερα οφέλη παρά κινδύνους. Η συχνότης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων αυξάνεται σημαντικά μετά την εμμηνόπαυση και έχουμε τώρα ενδείξεις ότι η ΟΘΥ μειώνει αυτόν τον κίνδυνο. Μια σημαντική παρατή-

ρηση, η οποία πρέπει να εξηγείται στις γυναίκες, είναι ότι η ΟΘΥ ελαττώνει την θνητότητα (κατά περίπου 30%) όταν χορηγείται σε γυναίκες <60 ετών, ίσως λόγω προστασίας από την στεφανιαία νόσο^{35, 35}. Η απόφαση να ξεκινήσει μια γυναίκα ΟΘΥ πρέπει να εξατομικεύεται. Τα τελευταία χρόνια καταβάλλεται μια σημαντική προσπάθεια από την Διεθνή Εταιρεία Εμμηνόπαυσης και από άλλους φορείς να υπάρξει σωστή ενημέρωση τόσο των γιατρών όσο και των ασθενών για τα καινούργια δεδομένα που αφορούν την ΟΘΥ.

SUMMARY

Hormone replacement therapy

H. Kousta

Given the discrepancy in opinions about the benefits and risks of hormone replacement therapy (HRT), recently the International Menopause Society reached a consensus statement concerning HRT. For women experiencing menopause before the age of <45 years, HRT is recommended at least until the normal age of menopause. HRT remains the most effective treatment for vasomotor symptoms, has a beneficial effect on connective tissue, skin, joints and intervertebral disks and in some cases in quality of life and sexuality. HRT reduces the risk of colorectal cancer and the incidence of all fractures (related to osteoporosis), even in patients at low risk. HRT improves insulin resistance, may reduce the risk of type 2 diabetes and may have a positive effect on lipids and metabolic syndrome. HRT in women <60 years reduces the risk of coronary heart disease, but may be harmful when administered to older women, when the endothelium has already undergone the process of atherosclerosis. HRT may lead to a small increase in the risk for breast cancer, but the risk for breast cancer is not increased or only increased slightly after several years of treatment in women with hysterectomy treated with estrogen only. HRT increases the risk of stroke and thromboembolism, but that risk is very low among women <60 years. HRT lowers mortality (approximately by 30%) when administered to women <60 years, perhaps due to the protection from coronary heart disease. Therefore, when indicated and administered within a few years after menopause, HRT has more benefits than risks. The decision to treat a woman with HRT should be individualized.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Levin ER. Cell localization, physiology, and nongenomic actions of estrogen receptors. *J Appl Physiol.* 2001;91:1860-7.

2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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.
3. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1701-12.
4. Board of the International Menopause Society, Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, Schneider HP, Gambacciani M, Panay N. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2007;10:181-94.
5. Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, de Villiers T, Naftolin F, Gompel A, Farmer R, Barlow D, Tan D, Maki P, Lobo R, Hodis H; International Menopause Society. HRT in the early menopause: scientific evidence and common perceptions. *Climacteric*. 2008;11:267-72.
6. Writing Group on behalf of Workshop Consensus Group. Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT. International Menopause Society Consensus Statement. *Climacteric*. 2009;12:368-77.
7. Burger HG, Papalia MA. A clinical update on female androgen insufficiency--testosterone testing and treatment in women presenting with low sexual desire. *Sex Health*. 2006;3:73-8.
8. Panjari M, Davis SR. DHEA therapy for women: effect on sexual function and wellbeing. *Hum Reprod Update*. 2007;13:239-48.
9. Diemel M, Lewis MA, Shapiro S. Hormone replacement therapy: pathobiological aspects of hormone-sensitive cancers in women relevant to epidemiological studies on HRT: a mini-review. *Hum Reprod*. 2005;20:2052-60.
10. Palacios S, Foidart JM, Genazzani AR. Advances in hormone replacement therapy with drospirenone, a unique progestogen with aldosterone receptor antagonism. *Maturitas*. 2006;55:297-307.
11. Henderson VW. Cognitive changes after menopause: influence of estrogen. *Clin Obstet Gynecol*. 2008;51:618-26.
12. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, Fillit H, Stefanick ML, Hendrix SL, Lewis CE, Masaki K, Coker LH; Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291:2947-58.
13. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, Pettinger M, Yood RA, Watts NB, Robbins JA, Lewis CE, Beresford SA, Ko MG, Naughton MJ, Satterfield S, Bassford T; Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res*. 2006;21:817-28.
14. Huang AJ, Ettinger B, Vittinghoff E, Ensrud KE, Johnson KC, Cummings SR. Endogenous estrogen levels and the effects of ultra-low-dose transdermal estradiol therapy on bone turnover and BMD in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2007;22:1791-7.
15. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297:1465-77.
16. Hodis HN. Assessing benefits and risks of hormone therapy in 2008: new evidence, especially with regard to the heart. *Cleve Clin J Med*. 2008;75 Suppl 4:S3-12.
17. Collins P, Mosca L, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, Amewou-Atisso MG, Efron MB, Dowsett SA, Barrett-Connor E, Wenger NK. Effects of the selective estrogen receptor modulator raloxifene on coronary outcomes in the Raloxifene Use for The Heart trial: results of subgroup analyses by age and other factors. *Circulation*. 2009;119:922-30.
18. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, Kuller LH, Cochrane BB, Hunt JR, Ludlam SE, Pettinger MB, Gass M, Margolis KL, Nathan L, Ockene JK, Prentice RL, Robbins J, Stefanick ML; WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med*. 2007;356:2591-602.
19. Kuhl H. Is the elevated breast cancer risk observed in the WHI study an artifact? *Climacteric*. 2004;7:319-22.
20. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer.

- Lancet. 1997;350:1047-59.
21. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289:3243-53.
 22. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2005;114:448-54.
 23. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED, Lane DS, Hubbell FA, Assaf AR, Sarto GE, Schenken RS, Yasmeen S, Lessin L, Chlebowski RT; WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*. 2006;295:1647-57.
 24. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, Rosner B, Holmes MD, Willett WC, Colditz GA. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med*. 2006;166:1027-32.
 25. Newcomb PA, Egan KM, Trentham-Dietz A, Titus-Ernstoff L, Baron JA, Hampton JM, Stampfer MJ, Willett WC. Prediagnostic use of hormone therapy and mortality after breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:864-71.
 26. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M, Aragaki AK, Ockene JK, Lane DS, Sarto GE, Rajkovic A, Schenken R, Hendrix SL, Ravidin PM, Rohan TE, Yasmeen S, Anderson G; WHI Investigators. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2009;360:573-87.
 27. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, Liu J, McNeeley SG, Lopez AM; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290:1739-48.
 28. Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2007;13:453-63.
 29. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med*. 2008;168:861-6.
 30. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336:1227-31.
 31. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007;115:840-5.
 32. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Alhenc-Gelas M, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation*. 2005;112:3495-500.
 33. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292:1573-80.
 34. Canonico M, Bouaziz E, Carcaillon L, Verstuyft C, Guiochon-Mantel A, Becquemont L, Scarabin PY; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Synergism between oral estrogen therapy and cytochrome P450 3A5*1 allele on the risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3082-7.
 35. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2004;19:791-804.