



Οιστρογόνα και εκλεκτικοί ρυθμιστές οιστρογονικών υποδοχέων (SERMs)

Βάνια Βλασοπούλου

Ενδοκρινολόγος, Τμήμα Ενδοκρινολογίας-Μεταβολισμού-Διαβήτη, Νοσοκομείο “Ευαγγελισμός”, Αθήνα

.....

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Εισαγωγή
2. Δράση και υποδοχείς οιστρογόνων
3. Οστά και οιστρογόνα
4. Δομή & φαρμακολογία των SERMs
5. Θεραπεία με οιστρογόνα
 Η ΘΟΥ στη μετά τη WHI εποχή
6. Θεραπεία με SERMs
 Ταμοξιφένη – Ραλοξιφένη – Οσπεμιφένη
7. Οδηγίες για τη θεραπευτική χρήση οιστρογόνων & SERMs
8. Αντί επιλόγου
9. Βιβλιογραφία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εμμηνόπαυση, ένα φυσιολογικό βιολογικό φαινόμενο που αφορά όλες τις γυναίκες, είναι η περίοδος της ζωής μετά την τελευταία έμμηνο ρύση (ΕΡ) που χαρακτηρίζεται από μόνιμη έκπτωση της λειτουργίας των ωοθηκών. Η εμφάνιση της εμμηνόπαυσης μεταξύ 40–50 ετών χαρακτηρίζεται ως πρόωμη (early). Πριν την ηλικία των 40 ετών χαρακτηρίζεται ως πρόωρη (premature) εμμηνόπαυση, ή καλύτερα ως πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια, με συχνότητα ~1% στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Με την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης συνάγεται ότι ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού θα ζήσει 30–35 χρόνια σε εμμηνόπαυσιακή κατάσταση.

Η διακοπή της ωοθηκικής λειτουργίας συνεπάγεται την εμφάνιση συμπτωμάτων και επιπλοκών, που διακρίνονται σε πρώιμα και αψώτερα. Στα πρώτα περιλαμβάνονται οι αγγειοκινητικές διαταραχές, διαταραχές του ύπνου και της ψυχικής διάθεσης και συμπτώματα από το ουροποιογεννητικό σύστημα. Αψώτερες επιπλοκές της εμμηνόπαυσης είναι η οστεοπόρωση, η καρδιαγγειακή νόσος και η αλλαγή στην εγκεφαλική λειτουργία (1). Η οστεοπόρωση είναι μείζων παράγων που συμβάλλει στην αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα των μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών. Η χορήγηση οιστρογόνων (θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, ΘΟΥ) αναστρέφει όλες τις άμεσες εκδηλώσεις της εμμηνόπαυσης. Επιπλέον, μακροχρόνια τα οιστρογόνα φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της οστεοπόρωσης. Όμως, η τυχαίοποιημένη μελέτη HERS (2) έδειξε την απουσία δευτερογενούς πρόληψης από τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε γυναίκες με στεφανιαία νόσο, μέσης ηλικίας 67 ετών. Επίσης, η ΘΟΥ δεν παρέχει προστασία και πρόληψη από τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (3,4) και αυξάνει τον κίνδυνο ΑΕΕ (5) σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, μέσης ηλικίας 63 ετών.

Λόγω των δεδομένων αυτών, τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον εστιάζεται στους εκλεκτικούς ρυθμιστές των οιστρογονικών υποδοχέων (Selective Estrogen Receptor Modulators, SERMs). Οι SERMs είναι ουσίες που μιμούνται μερικές από τις δράσεις των οιστρογόνων και αποτελούν μέγιστο επίτευγμα της φαρμακολογίας με ενδιαφέρουσες προοπτικές στην κλινική πράξη. Σε αντίθεση με τα οιστρογόνα που είναι μόνο αγωνιστές και τα αντι-οιστρογόνα που είναι μόνο ανταγωνιστές, οι SERMs έχουν την ικανότητα να τροποποιούν την αναμενόμενη δράση των υποδοχέων με τους οποίους συνδέονται και να ασκούν εκλεκτική αγωνιστική ή ανταγωνιστική δράση στους διάφορους ιστούς-στόχους των οιστρογόνων.

Παρά το γεγονός ότι η ανασκόπηση αυτή δεν αφορά στην κυτταρική δράση των οιστρογόνων, ιδίως στα οστά, ή των SERMs, θα αναφερθούν κάποια στοιχεία φυσιολογίας, ώστε να γίνει κατανοητή η χρήση τους στην αντιμετώπιση της μετεμμηνόπαυσιακής οστεοπόρωσης.

ΔΡΑΣΗ ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ

Ο κλασικός τρόπος δράσης των οιστρογόνων γίνεται μέσω του υποδοχέα τους. Ο υποδοχέας των οιστρογόνων (ΥΟ) βρίσκεται στα κύτταρα-στόχους σε ανενεργή μορφή και σε ομοιόμορφη κατανομή στον πυρήνα και στο κυτταρόπλασμα (6). Η ισορροπία αυτή αλλά-

ζει όταν ο ΥΟ συνδεθεί με το στεροειδές. Η οιστραδιόλη εισέρχεται στο κύτταρο και συνδέεται στην ειδική περιοχή του υποδοχέα, ο οποίος ενεργοποιείται. Το σύμπλεγμα υποδοχέας-ορμόνη εισέρχεται στον πυρήνα, δημιουργεί διμερή ένωση με άλλα συμπλέγματα και στη συνέχεια συνδέεται σε συγκεκριμένες αλληλουχίες του DNA (estrogen response element, ERE), αλλά και με ειδικές ρυθμιστικές πρωτεΐνες, διαφορετικές σε κάθε ιστό, που ενώνονται με τον ΥΟ και δρουν ως ενεργοποιητές ή αναστολείς της μεταγραφής. Έχουν βρεθεί περισσότερες από 20 πρωτεΐνες που ενώνονται με τον ΥΟ και τροποποιούν τη δράση του στο DNA (6,7). Έτσι ξεκινά η μεταγραφή των γονιδίων-στόχων άμεσα (δράση στο ERE) ή έμμεσα, μέσω της οδού AP-1 (activating protein-1), όπου το σύμπλεγμα υποδοχέας-ορμόνη συνδέεται με άλλες πρωτεΐνες-μεταγραφικούς παράγοντες. Ο τρίτος κυτταρικός μηχανισμός δράσης των οιστρογόνων, στον οποίο πιθανά ενέχονται υποδοχείς στην κυτταρική μεμβράνη, δεν αφορά στο DNA, αλλά ενεργοποιεί συστήματα ενδοκυττάρων αγγελιοφόρων (π.χ. cAMP ή της κινάσης MAP) και η δράση αυτή εκδηλώνεται ταχύτατα. Ο μηχανισμός αυτός απαντάται κυρίως στα νευρικά κύτταρα και στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων (6).

Οι πυρηνικοί υποδοχείς των οιστρογόνων είναι δύο: ο ΥΟα και ο ΥΟβ. Είναι διαφορετικές πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια σε διαφορετικά χρωμοσώματα. Οι υποδοχείς έχουν περιοχές με διαφορετικές λειτουργίες. Οι περιοχές A και B έχουν μεταγραφική δραστηριότητα (σύνδεση με τους μεταγραφικούς παράγοντες, π.χ. jun) ανεξάρτητη από το μόριο δέσμευσης. Η περιοχή C είναι αυτή που συνδέεται με το DNA, η περιοχή D είναι περιοχή-άρθρωση που ενέχεται στο σχηματισμό διμερούς, η περιοχή E είναι η περιοχή στην οποία δεσμεύεται το μόριο σύνδεσης (ligand), τα οιστρογόνα ή οι SERMs. Η περιοχή F περιλαμβάνει και την έλικα 12, που είναι υπεύθυνη για τη διαφορετική διαμόρφωση του υποδοχέα όταν συνδέεται με τα οιστρογόνα ή τους SERMs. Είναι ενδιαφέρον ότι ενώ η περιοχή C είναι παρεμφερής και στους δύο τύπους, η περιοχή E είναι αρκετά διαφορετική (μόνο 53% των αμινοξέων είναι ίδια). Οι περιοχές A, B και D είναι τελείως διαφορετικές στους ΥΟ α και β. Έτσι διαφέρει η συγγένεια σύνδεσης τόσο των οιστρογόνων όσο και των SERMs με τον κάθε τύπο υποδοχέα (Πίνακας 1) (6).

Πίνακας 1. Συγγένεια σύνδεσης διαφόρων μορίων με τους ΥΟ.

Μόριο σύνδεσης	ΥΟα	ΥΟβ
17β - οιστραδιόλη	100	100
17α - οιστραδιόλη	58	11
Οιστριόλη	14	21
Οιστρονή	60	37
Ταμοξιφένη	4	3
Ραλοξιφένη	69	16
Γενιστεΐνη (φυτο-οιστρογόνο)	4	87

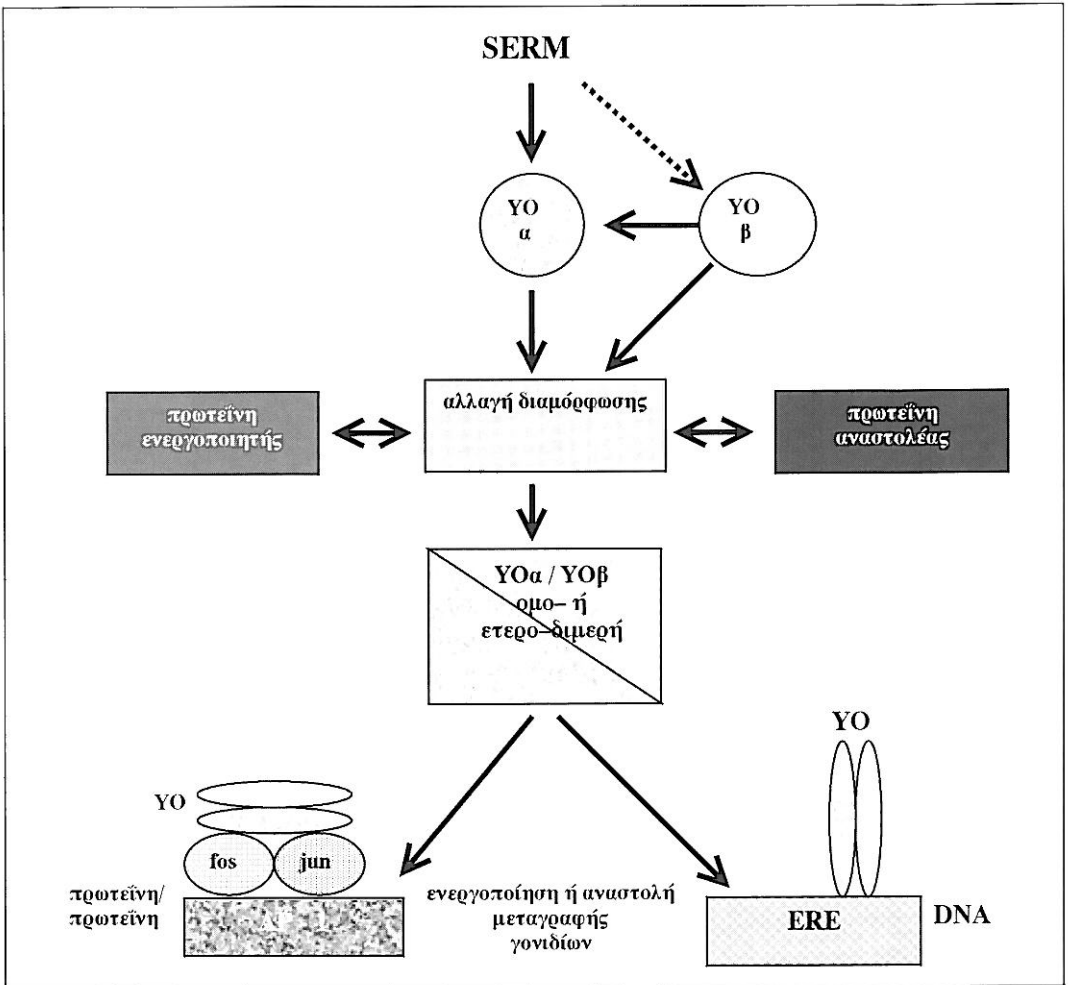
τιμές από 0 ως 100: υψηλότερες τιμές υποδηλώνουν μεγαλύτερη συγγένεια

Τα κύτταρα-στόχοι των οιστρογόνων περιέχουν ποικίλη συγκέντρωση ομοδιμερών και των δυο ειδών ΥΟ και ετεροδιμερή ΥΟ α και β (α/α, β/β και α/β). Η κατανομή των δυο υποδοχέων, επίσης, διαφέρει από ιστό σε ιστό. Ο ΥΟα είναι ο κυρίαρχος τύπος στον μαστό, τη μήτρα, τον κόλπο και στο στρώμα της ωοθήκης. Στον μυελό των οστών, τα οστά, τα ενδοθηλιακά κύτταρα υπερέρχει ο ΥΟβ (6).

Με ειδικές τεχνικές έχειδειχθεί ότι η σύνδεση του υποδοχέα με την οιστραδιόλη, έναν SERM ή τον γνήσιο ανταγωνιστή (αντι-οιστρογόνο) ICI 164,384 έχει ως αποτέλεσμα μια μοναδική διαμόρφωση του κάθε συμπλέγματος στο χώρο, δηλαδή το μόριο σύνδεσης προσδιορίζει το τελικό σχήμα του συμπλέγματος. Κυρίαρχο ρόλο στη διαμόρφωση αυτή έχει η έλικα 12. Όταν σε ένα συγκεκριμένο ιστό-στόχο, όπως ο μαστός, το μόριο σύνδεσης είναι η οιστραδιόλη η έλικα τοποθετείται έτσι ώστε να κλείνει ερμητικά το στεροειδές στην κρύπτη που δημιουργείται και έτσι το σύμπλεγμα μπορεί να ενωθεί με τις πρωτεΐνες-ενεργοποιητές (στην περιοχή A/B) και να αρχίσει η διαδικασία της μεταγραφής. Όταν το μόριο που συνδέεται είναι ένας SERM (π.χ. η ραλοξιφένη), η πλευρική του αλυσίδα καλύπτει τα αμινοξέα που είναι κρίσιμα για την αλλαγή θέσης της έλικας 12 και έτσι η σύνδεση με τις πρωτεΐνες-ενεργοποιητές αποφεύγεται και δεν ασκείται δράση. Ανάλογα με το μόριο που συνδέθηκε με τον υποδοχέα και τη μορφή που απέκτησε το σύμπλεγμα κάθε φορά, διάφορες ρυθμιστικές πρωτεΐνες (ενεργοποιητές ή αναστολείς) θα συνδεθούν και θα τροποποιήσουν τη λειτουργία του. Συνεπώς, η ποικίλη συγκέντρωση διαφορετικών ρυθμιστικών πρωτεϊνών συμβάλλει στην εκλεκτική δράση των SERMs σε κάθε ιστό (8). Ένα ολοκληρωμένο μοντέλο των όσων έχουν αναφερθεί για τη δράση ενός SERM φαίνεται στο Σχήμα 1 (τροποποιημένο από 8).

ΟΣΤΑ ΚΑΙ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ

Η δράση των οιστρογόνων στα οστά είναι γνωστή και πολλαπλή και θα αναπτυχθεί εκτενώς σε άλλο κεφάλαιο του βιβλίου. Εδώ θα αναφερθούν μόνο κάποια στοιχεία. Έχουν βρεθεί υποδοχείς οιστρογόνων σε οστεοβλάστες, οστεοκύτταρα και οστεοκλάστες, εύρημα που υποστηρίζει πλέον την άμεση, όχι την έμμεση, δράση των ορμονών. Υπάρχουν και οι δυο μορφές ΥΟ σε μικρότερη ποσότητα συγκριτικά με τους αναπαραγωγικούς ιστούς, ο ΥΟα υπερτερεί στα φλοιώδη και ο ΥΟβ στα σπογγώδη οστά. Φαίνεται ότι ο ΥΟα είναι ο κύριος μεταδότης του σήματος των οιστρογόνων στα κύτταρα των οστών, ενώ ο ΥΟβ δρα κυρίως ως ανταγωνιστής. Μια ελκυστική θεωρία, από *in vitro* παρατηρήσεις, είναι ότι τα οιστρογόνα διεγείρουν την παραγωγή αυξητικών παραγόντων και την αναστολή κυτταροκινών, επηρεάζοντας, έτσι, το οστικό μικρο-περιβάλλον (9). Μια νέα προοπτική παρουσιάστηκε από την ομάδα Μανώλαγα (10), σύμφωνα με την οποία η δημιουργία ή η καταστροφή οστού εξαρτάται περισσότερο από τον αριθμό των υπεύθυνων κυττάρων παρά από τη δυναμικότητά τους. Τα οιστρογόνα ρυθμίζουν γονίδια υπεύθυνα για τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων και επηρεάζουν τον χρόνο ζωής τους (αντι-απο-



Σχήμα 1. Στάδια που ακολουθεί ένας SERM όταν εισέρχεται σε κύτταρο-στόχο.

πτωτική δράση σε οστεοβλάστες και οστεοκύτταρα). Παράλληλα, και οι υποδοχείς τους εκπέμπουν αντι-αποπτωτικά μηνύματα που δεν ασκούνται στο γονιδίωμα.

Με την ανεπάρκεια των οιστρογόνων αυξάνεται 1)η γένεση οστεοβλαστών και οστεοκλαστών με αποτέλεσμα αυξημένο ρυθμό οστικού μεταβολισμού και 2)η απόπτωση των ώριμων οστεοβλαστών και οστεοκυττάρων, με αποτέλεσμα η απορρόφηση να είναι μεγαλύτερη της ανακατασκευής και επομένως απώλεια της οστικής μάζας. Έτσι, στα πρώτα 5-7 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση παρατηρείται απότομη και σημαντική (ως 18%) ελάττωση της οστικής μάζας (11). Η απώλεια αυτή είναι περισσότερο έκδηλη στους σπονδύλους και αποτελεί έναν από τους κύριους παράγοντες κινδύνου για την οστεοπενία/οστεοπόρωση της σπονδυλικής στήλης (ΣΣ) στις γυναίκες και προδιαθέτει σε κατάγματα (12).

ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ SERMS

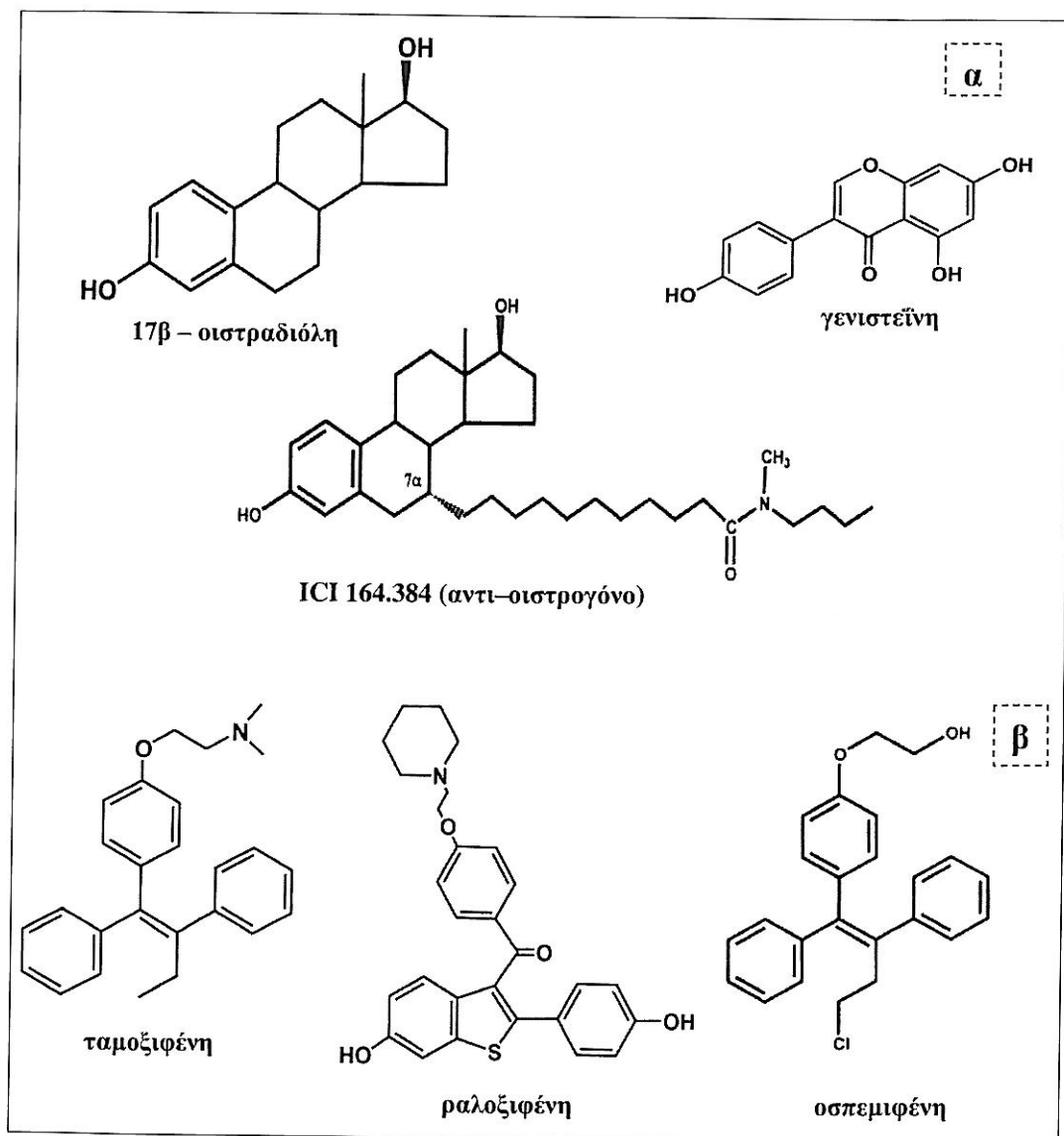
Οι SERMs είναι ποικίλες χημικές ενώσεις, που δεν έχουν όλες τη στεροειδή δομή των οιστρογόνων, αλλά έχουν τεταρτοταγή δομή που τους επιτρέπει να συνδέονται με τον υποδοχέα των οιστρογόνων. Επομένως ο όρος “SERM” αναφέρεται στη δράση και όχι στη δομή του μορίου. Μερικά μέλη αυτής της κατηγορίας ήταν γνωστά για πολλά χρόνια ως αντι-οιστρογόνα, όπως η κλομιφένη για την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας και η ταμοξιφένη για τη θεραπεία καρκίνου του μαστού. Όμως, πρόσφατα αναγνωρίστηκε η πολλαπλή ειδικότητά τους σε διάφορους ιστούς. Μερικά φυτο-οιστρογόνα, όπως η γενιστεΐνη, φαίνεται να έχουν ιδιότητες σαν τους SERMs. Ανάλογα με τη δομή υπάρχουν πολλές κατηγορίες SERMs και συνεχώς δημοσιεύονται εργασίες με καινούργια παράγωγα. Στην ανασκόπηση αυτή θα αναφερθούν οι πιο γνωστοί SERMs που έχουν ήδη δοκιμαστεί στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης (Σχήμα 2). Περισσότερα στοιχεία για άλλες δράσεις αυτών των παραγώγων υπάρχουν σε άλλες ανασκοπήσεις (7,8,13).

Όλοι οι γνωστοί SERMs μεταβολίζονται στο ήπαρ, τα παράγωγα εκκρίνονται στη χολή και αποβάλλονται με τα κόπρανα, ενώ ελάχιστα ποσά αποβάλλονται στα ούρα. Η ταμοξιφένη έχει χρόνο ημίσειας ζωής 5-6 ημέρες, ραλοξιφένη και οσπεμιφένη έχουν 28 ώρες περίπου. Η ηλικία αυξάνει το χρόνο ημιζωής της ταμοξιφένης, ενώ δεν έχει καμιά επίδραση στη φαρμακοκινητική της ραλοξιφένης. Όσον αφορά στην αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα από τα μέχρι σήμερα στοιχεία, η χολεστυραμίνη προκαλεί ελάττωση της απορρόφησης και κυκλοφορίας της ραλοξιφένης και επομένως δεν πρέπει να συγχορηγούνται (13).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ

Για χρόνια, πριν τα αποτελέσματα της WHI, η ΘΟΥ είχε χορηγηθεί σε πολλές γυναίκες για την ευεργετική επίδραση στα οστά, την πιθανή ευεργετική δράση στο καρδιαγγειακό και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Η ΘΟΥ (οιστρογόνα με ή χωρίς προγεσταγόνο) μετά την εμμηνόπαυση ελαττώνει τον οστικό μεταβολισμό (η μείωση της οστικής απορρόφησης είναι μεγαλύτερη από τη μείωση της οστικής ανακατασκευής) και προλαμβάνει την απώλεια οστικής μάζας, που εκτιμήθηκε με την οστική πυκνότητα (BMD), κυρίως στα δοκιδώδη οστά (14) με αποτέλεσμα να ελαττώνεται ο κίνδυνος καταγμάτων σε όλα τα σημεία του σκελετού που μελετήθηκαν (15). Στη μελέτη PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions) (16) στα 3 χρόνια θεραπείας με ΘΟΥ παρατηρήθηκε αύξηση της οστικής μάζας στην οσφυϊκή μοίρα της ΣΣ (ΟΜΣΣ) και στο ισχίο κατά 3.5-5% και 1.7% αντίστοιχα. Επίσης, στα 3 χρόνια της μελέτης διαπιστώθηκε σημαντική μείωση 8 δεικτών του οστικού μεταβολισμού στις γυναίκες που έπαιρναν ΘΟΥ συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (17).

Σε μια μετα-ανάλυση 57 μελετών για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης (18) διαπιστώθηκε ελαττωμένη συχνότητα σπονδυλικών (σχετικός κίνδυνος=0.66) και μη-σπονδυλικών καταγμάτων (σχετικός κίνδυνος=0.87). Η ΘΟΥ είχε σταθερή, ευεργετική



Σχήμα 2. Χημικοί τύποι (α) οιστραδιόλης, γενιστεΐνης, αντι-οιστρογόνου και (β) SERMs.

επίδραση στη BMD στην ομάδα θεραπείας συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ειδικότερα, σε 2 χρόνια παρακολούθησης η αύξηση ήταν για την ΟΜΣΣ 6.76% και για τον πήχυ και τον αυχένα του μηριαίου 4.53% & 4.12% αντίστοιχα. Στην ίδια μετα-ανάλυση βρέθηκε ότι η ΘΟΥ ήταν αποτελεσματική σε οποιαδήποτε μορφή και αν χορηγήθηκε (από το στόμα, διαδερμικά, με ή χωρίς προγεσταγόνο).

Έχει μελετηθεί και η επίδραση της διακοπής της ΘΟΥ στην οστική μάζα και τον οστικό μεταβολισμό. Κατά την παρακολούθηση της ομάδας OFELY (λήψη ΘΟΥ για 6 χρόνια) (19) η διακοπή της ΘΟΥ είχε ως συνέπεια αύξηση του οστικού μεταβολισμού και ταχεία απώλεια της οστικής μάζας συγκριτικά με την ομάδα γυναικών που συνέχισαν τη θεραπεία και ο ρυθμός απώλειας ήταν παρόμοιος με εκείνον γυναικών που δεν πήραν αγωγή τα 4 πρώτα χρόνια μετά την εμμηνόπαυση. Αντίθετα, στη μελέτη PEPI (20) δεν διαπιστώθηκε αυξημένη απώλεια οστού 1–3 χρόνια μετά τη διακοπή της ΘΟΥ και η οστική πυκνότητα ήταν παρόμοια με εκείνη της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Πάντως, φαίνεται ότι η ευεργετική επίδραση των οιστρογόνων δεν διαρκεί για πολλά χρόνια μετά τη διακοπή. Σε γυναίκες που διέκοψαν τη ΘΟΥ περισσότερο από 5 χρόνια, ανεξάρτητα από τη διάρκεια της θεραπείας, βρέθηκε παρόμοια BMD με γυναίκες που δεν πήραν ποτέ θεραπεία (21).

Όσον αφορά στον χρόνο έναρξης και τη διάρκεια της θεραπείας, έχει υποστηριχθεί ότι η αγωγή πρέπει να αρχίζει αμέσως μετά την εγκατάσταση της εμμηνόπαυσης, αφού τότε παρατηρείται γρήγορη απώλεια οστού, και να χορηγείται για μεγάλο χρονικό διάστημα (7–15 χρόνια). Παρόλα αυτά, διαπιστώθηκε ότι: 1) ακόμα και βραχυχρόνια (5 χρόνια) χορήγηση της αγωγής παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της οστικής πυκνότητας και πρόληψη των καταγμάτων στη μελέτη NORA (21) και 2) χορήγηση της ΘΟΥ και μετά την ηλικία των 60 ετών για περίπου 10 χρόνια είχε τα ίδια πλεονεκτήματα με τη θεραπεία που άρχισε αμέσως μετά την εμμηνόπαυση και συνεχίστηκε για χρόνια (22).

Με τα υπάρχοντα επιδημιολογικά στοιχεία και από τις πληθυσμιακές μελέτες είναι φανερό ότι μικρές δόσεις οιστρογόνων είναι επαρκείς για τη διατήρηση της οστικής μάζας. Παλιότερα δεδομένα υποστήριζαν ότι 0.625mg/ημ. συνεξυγμένων οιστρογόνων ή 1mg/ημ. 17β–οιστραδιόλης ήταν η ελάχιστη αποτελεσματική δόση για τον οστικό μεταβολισμό. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι 0.3mg συνεξυγμένων οιστρογόνων (23) ή 0.25mg μικροκρυσταλλικής 17β–οιστραδιόλης μαζί με επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D (24) είναι αποτελεσματικά στην αύξηση της οστικής μάζας και την πρόληψη της οστεοπόρωσης. Οι Prestwood και συν. (25) σύγκριναν 3 δόσεις 17β–οιστραδιόλης (0.25mg/ημ, 0.5mg/ημ & 1mg/ημ) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες >65 ετών και εκτιμήθηκαν δείκτες του οστικού μεταβολισμού με και χωρίς αγωγή και σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Η δόση 0.25mg/ημ της 17β–οιστραδιόλης είχε την ίδια επίδραση με τη μεγαλύτερη (1mg/ημ) στον οστικό μεταβολισμό, αλλά οι παρενέργειες ήταν παρόμοιες με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Επειδή κύριος στόχος είναι η μείωση του κινδύνου καταγμάτων και όχι η διατήρηση της οστικής μάζας, σε διάφορες μελέτες έχει γίνει συσχέτιση του ποσοστού αύξησης της οστικής μάζας με την ελάττωση του κινδύνου καταγμάτων. Πράγματι έχει παρατηρηθεί ότι μικρή αύξηση της BMD έχει ως αποτέλεσμα σημαντική ελάττωση του κινδύνου καταγμάτων, χωρίς όμως η σχέση να είναι απαραίτητα αμφίδρομη (26). Εξάλλου, η πιθανότητα μη-σπονδυλικού (καρπού–ισχίου) κατάγματος σε γυναίκες με διάρκεια θεραπείας >10 χρόνια

ήταν 19.6%, πολύ μικρότερη από εκείνη (30.9%) που παρατηρήθηκε σε γυναίκες που δεν πήραν ποτέ ΘΟΥ (27). Πάντως, στη μελέτη HERS (28) δεν διαπιστώθηκε μείωση της συχνότητας καταγμάτων και απώλεια ύψους (υποκατάστατο για σπονδυλικά κατάγματα) με τη ΘΟΥ και στη HERS II (29) φάνηκε ότι μετά από 6.8 χρόνια θεραπείας ο σχετικός κίνδυνος για οποιοδήποτε κάταγμα ήταν 1.04, ενώ για το κάταγμα του ισχίου 1.61. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν σχετικά μικρή επίδραση της ΘΟΥ, αφού άλλοι παράγοντες θα είναι πιο σημαντικοί, και ίσως δεν δικαιολογείται η χορήγησή της για την πρόληψη των καταγμάτων.

Η ΘΟΥ στη μετά τη WHI εποχή

Τον Ιούλιο 2002 δημοσιεύτηκε η μελέτη WHI (Women's Health Initiative) (3). Η WHI είναι μία μεγάλη ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη με 2 σκέλη και κύριο στόχο να διερευνήσει τα αποτελέσματα της ΘΟΥ. Το ένα σκέλος είχε προγραμματισμένο διάστημα παρακολούθησης 8.5 χρόνια και θεραπεία με οιστρογόνα (συνεξευγμένα οιστρογόνα 0.625 mg/ημ.) και προγεσταγόνο (μεδροξυ-προγεστερόνη 2.5 mg/ημ.) συγκριτικά με εικονικό φάρμακο σε 16.608 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ηλικίας 50-79 ετών (μέση ηλικία: 63 χρ), από 40 κέντρα των ΗΠΑ. Η μελέτη με τη χορήγηση του συνδυασμού διακόπηκε στα 5.2 χρόνια, γιατί στην ομάδα θεραπείας διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων (OEM και AEE), εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και καρκίνου του μαστού, ενώ ελαττώθηκαν τα κατάγματα και ο καρκίνος του παχέος εντέρου. Τα κατάγματα του ισχίου που εμφανίστηκαν στην ομάδα της ΘΟΥ μέχρι τη διακοπή της μελέτης ήταν σε απόλυτους αριθμούς 5 λιγότερα συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (3). Η οστική πυκνότητα εκτιμήθηκε πριν την έναρξη της θεραπείας, ένα και τρία χρόνια μετά. Φάνηκε ότι η χορήγηση του συνδυασμού αύξησε τη BMD κατά 4.5% & 3.6% στην ΟΜΣΣ και το ισχίο αντίστοιχα. Στον 6^ο χρόνο της μελέτης η αύξηση της BMD στην ΟΜΣΣ ήταν 7.5% συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Η ΘΟΥ μείωσε κατά 33% τον κίνδυνο καταγμάτων, τόσο των σπονδύλων όσο και του ισχίου, σε όλες τις υπο-ομάδες των γυναικών που μελετήθηκαν (σχετικός κίνδυνος για όλα τα κατάγματα=0.67) (30). Η ελάτπωση αυτή παρατηρήθηκε σε γυναίκες χαμηλού κινδύνου για οστεοπόρωση, αλλά ποσοστό 64% περίπου αυτών των γυναικών είχαν εμμηνόπαυση πριν 10 τουλάχιστον χρόνια. Τον Μάρτιο 2004 τελείωσε πρόωρα (ένα χρόνο πριν το προγραμματισμένο τέλος) και το σκέλος της WHI που περιλάμβανε γυναίκες με υστερεκτομή σε θεραπεία μόνο με οιστρογόνα επειδή παρατηρήθηκε αύξηση των επεισοδίων AEE, χωρίς να αλλάξει η επίπτωση στεφανιαίας νόσου στα 6.8 χρόνια της παρακολούθησης. Στην ομάδα του οιστρογόνου ο κίνδυνος σπονδυλικών καταγμάτων και του κατάγματος του ισχίου ήταν 0.62 και 0.61 αντίστοιχα (5) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ SERMS

Η θεραπεία με SERMs προκαλεί μεγάλο ενδιαφέρον, γιατί οι ουσίες αυτές έχουν τη δυνατότητα να διατηρούν τις περισσότερες ευεργετικές δράσεις των οιστρογόνων, ενώ

αποφεύγονται κάποιες παρενέργειες. Στον Πίνακα 2 (13) φαίνεται συγκριτικά η δράση των οιστρογόνων και των SERMs στους διάφορους ιστούς-στόχους.

Πίνακας 2. Σύγκριση επιλεγμένων δράσεων οιστρογόνων και κλινικά διαθέσιμων SERMs

	οιστρογόνο	ταμοξιφένη	ραλοξιφένη
Εξάψεις	↓↓↓	↑*	↑*
Αιμόρροια	↑↑↑	↑	↔
Κίνδυνος καρκίνου ενδομητρίου	↑↑+	↑	↔
Κίνδυνος καρκίνου μαστού	↑↑	↓↓	↓↓
Πρόληψη απώλειας οστικής μάζας	↑↑↑	↑	↑↑
Ευνοϊκό λιπιδαιμικό προφίλ	↑↑↑	↑	↑
Φλεβική θρόμβωση	↑↑	↑↑	↑↑

↑ αύξηση της δράσης, ↓ ελάττωση της δράσης, ↔ καμιά επίδραση. Ο αριθμός των βελών υποδηλώνει το μέγεθος της αλλαγής.

* περι-εμμηνοπαυσιακά η δράση είναι --

+ δράση που αποφεύγεται με τη χορήγηση προγεσταγόνου

Ταμοξιφένη

Σε πολλές μελέτες, παρατήρησης και τυχαιοποιημένες, για τον καρκίνο του μαστού φάνηκε ότι η ταμοξιφένη είναι ασθενής αγωνιστής στα οστά. Ελαττώνει τους δείκτες του οστικού μεταβολισμού, σε ποσοστά 20–40%, ανάλογα με τη διάρκεια της θεραπείας, και αυξάνει την οστική μάζα στην ΟΜΣΣ. Μετά από 5 χρόνια θεραπείας με ταμοξιφένη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η οστική μάζα (όπως εκτιμήθηκε με τη BMD) αυξήθηκε κατά 0,8% συγκριτικά με την ελάττωση (0,7%) που διαπιστώθηκε στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Αντίθετα, όταν χορηγήθηκε σε προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες παρατηρήθηκε μείωση της οστικής μάζας. Έτσι, παρουσία οιστρογόνων η ταμοξιφένη έχει ανταγωνιστική δράση, ενώ απουσία οιστρογόνων (στην εμμηνοπάυση) αγωνιστική δράση (31). Έχουν αναφερθεί αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά στην επίδραση της ταμοξιφένης στον κίνδυνο κατάγματος σπονδύλων και ισχίου. Στη μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη BCPT (32) φάνηκε μείωση κατά 19% του κινδύνου κατάγματος ισχίου, ΣΣ και Colles. Από τη μελέτη IBIS-I (33) δεν διαπιστώθηκε ευνοϊκή επίδραση της ταμοξιφένης στην πρόληψη των οστεοπορωτικών καταγμάτων. Επομένως, εξακολουθεί να περαμένει αναπάντητο το ερώτημα αν η ταμοξιφένη ελαττώνει τον κίνδυνο καταγμάτων σε γυναίκες με οστεοπόρωση.

Ραλοξιφένη

Η ραλοξιφένη δημιουργήθηκε ως αντι-οιστρογόνο για τη θεραπεία καρκίνου του μαστού, ανθεκτικού στην ταμοξιφένη. Όμως, επειδή έχει μικρό χρόνο ημιζωής και μικρή βιοδιαθεσιμότητα η αντι-καρκινική της δράση ήταν κατώτερη της ταμοξιφένης σε παρεμ-

φερείς δόσεις. Αντίθετα, διαπιστώθηκε ότι ελαττώνει τον οστικό μεταβολισμό και αυξάνει την οστική μάζα τόσο σε υγιείς όσο και σε οστεοπορωτικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και συνοδεύεται από ανάλογες ιστομορφομετρικές μεταβολές και φυσιολογική εναπόθεση αλάτων και δομή του οστού. Η καταστολή του οστικού μεταβολισμού φαίνεται να είναι μικρότερη σε σχέση με αυτή που προκαλεί η ΘΟΥ και συνοδεύεται από ανάλογες ιστομορφομετρικές μεταβολές (34). Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση (35) εξετάστηκε η επίδραση της ραλοξιφένης στη BMD σε 6428 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες από 7 τυχαιοποιημένες μελέτες. Διαπιστώθηκε ότι η ολική BMD και η BMD ΟΜΣΣ και ισχίου αυξήθηκαν σημαντικά, με μεγαλύτερη αύξηση μετά από 2 χρόνια αγωγής συγκριτικά με την ομάδα που πήρε εικονικό φάρμακο. Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα στην ανάλυση των δεδομένων 4 χρόνων της μελέτης MORE (36) σε 5394 γυναίκες, όπου η ραλοξιφένη δεν μετέβαλε σημαντικά την BMD σε σχέση τον 3^ο χρόνο θεραπείας. Στο τέλος του 4^{ου} χρόνου η BMD ήταν αυξημένη στον αυχένα του μηριαίου κατά 2,1% και στην ΟΜΣΣ κατά 2,6%.

Βέβαια, σκοπός της αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης είναι η μείωση του κινδύνου καταγμάτων. Το θέμα αυτό απαντήθηκε από τη μελέτη MORE (37), που είναι τυχαιοποιημένη και σχεδιάστηκε για να διερευνηθεί αν η μακροχρόνια λήψη ραλοξιφένης θα ελαττώσει τον κίνδυνο νέων σπονδυλικών οστεοπορωτικών καταγμάτων. Συμμετείχαν 7.505 γυναίκες, σε εμμηνόπαυση τουλάχιστον 2 χρόνια, με BMD ΟΜΣΣ ή αυχένα μηριαίου συμβατή με οστεοπόρωση ($t\text{-score} \geq -2.5\text{ SD}$) ή με 1–2 σπονδυλικά κατάγματα (στην ακτινογραφία). Στη μελέτη MORE αποδείχθηκε ότι η ραλοξιφένη σε γυναίκες με οστεοπόρωση ελαττώνει τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων κατά 30–50%, χωρίς διαφορά μεταξύ των γυναικών που είχαν ή δεν είχαν σπονδυλικά κατάγματα στην έναρξη. Αντίθετα, δεν διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση του κινδύνου σε σχέση με το εικονικό φάρμακο για τα μη σπονδυλικά κατάγματα. Ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης MORE μετά από 4 χρόνια θεραπείας (36), έδειξε ότι ο συνολικός αθροιστικός κίνδυνος για νέα σπονδυλικά κατάγματα μειώθηκε και πάλι ανεξάρτητα από την παρουσία σπονδυλικών καταγμάτων στην έναρξη της μελέτης. Τον 4^ο χρόνο η ραλοξιφένη ελάττωσε τον κίνδυνο αυτό κατά 39%, που δε διέφερε όμως σημαντικά από τη μέχρι τον 3^ο χρόνο ελάττωση του αθροιστικού κινδύνου. Όμως, ο κίνδυνος για τα μη σπονδυλικά κατάγματα παρέμεινε αμετάβλητος στα 4 χρόνια. Επιπλέον, σε πρόσφατη μελέτη (38), που αφορούσε ασθενείς της MORE, φάνηκε ότι η μείωση του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων με τη ραλοξιφένη είναι ανεξάρτητη από τη BMD στην έναρξη της μελέτης και μείωσε τον κίνδυνο των σπονδυλικών καταγμάτων και στις γυναίκες με οστεοπενία και στις γυναίκες με οστεοπόρωση.

Στην προσπάθεια να γίνει κατανοητός ο τρόπος με τον οποίο η ραλοξιφένη ελαττώνει τον κίνδυνο για τα σπονδυλικά κατάγματα, πρόσφατα μελετήθηκε σε γυναίκες της μελέτης MORE η σχέση του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων με τη μεταβολή της BMD (39). Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με τη μικρότερη BMD στην ΟΜΣΣ και τον αυχένα του μηριαίου στην έναρξη της μελέτης είχαν το μεγαλύτερο κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων.

Η αύξηση, όμως, της οστικής πυκνότητας μετά από 1 και 3 χρόνια θεραπείας δεν μπορούσε να προβλέψει τη μείωση των καταγμάτων. Ίσως η μείωση του κινδύνου καταγμάτων θα μπορούσε να αποδοθεί στην αύξηση της μετάλλωσης κι επομένως βελτίωση της ποιότητας των οστών (40).

Στην πρώτη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη για την πρόληψη της οστεοπόρωσης, διάρκειας 5 ετών με ραλοξιφένη ή εικονικό φάρμακο σε 1145 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ηλικίας 45–60 ετών (41), διαπιστώθηκε μείωση των δεικτών του οστικού μεταβολισμού και αύξηση της BMD στην ΟΜΣΣ κατά 2,8% και στο ισχίο συνολικά κατά 2,6%. Στα 5 χρόνια θεραπείας με ραλοξιφένη ο κίνδυνος για εμφάνιση οστεοπόρωσης στην ΟΜΣΣ σε γυναίκες με γνωστή οστεοπενία και εμφάνιση οστεοπενίας σε γυναίκες με φυσιολογική BMD της ΟΜΣΣ ήταν 0,13 και 0,23 αντίστοιχα. Επίσης, ο κίνδυνος για εμφάνιση οστεοπενίας στο ισχίο σε γυναίκες με φυσιολογική BMD ισχίου ήταν 0,11, ενώ καμία γυναίκα από την ομάδα της ραλοξιφένης με γνωστή οστεοπενία στο ισχίο δεν εμφάνισε οστεοπόρωση στην πορεία. Η μελέτη αυτή είναι σημαντική γιατί δείχνει ότι η μακροχρόνια λήψη ραλοξιφένης προλαμβάνει την οστεοπενία και διακόπτει την εξέλιξη της οστεοπενίας σε οστεοπόρωση.

Οσπεμφένη

Η οσπεμφένη, παράγωγο της τορεμφένης, δημιουργήθηκε για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες βραχυχρόνιες μελέτες στη φάση II έδειξαν ευεργετική επίδραση στον οστικό μεταβολισμό (ελάττωση των δεικτών καταβολισμού), συγκρίσιμη με αυτή της ραλοξιφένης (13), αλλά απαιτούνται μακροχρόνιες μελέτες για να αποδειχθεί αν τελικά είναι αποτελεσματική στη θεραπεία της οστεοπόρωσης.

Οδηγίες για τη θεραπευτική χρήση οιστρογόνων & SERMs

Από τα δεδομένα της WHI (3, 5) φάνηκε ότι η ΘΟΥ δεν είναι επικίνδυνη και η συνολική θνησιμότητα δεν μεταβλήθηκε, αλλά ότι συνολικά ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος του οφέλους σε γυναίκες μέσης ηλικίας 63 ετών. Από την ανάλυση των δεδομένων της μελέτης μόνο με οιστρογόνα (5) φάνηκε ότι ο κίνδυνος στην ομάδα ηλικίας 50–59 ετών ήταν μικρότερος από τις μεγαλύτερες ηλικιακά ομάδες και οι νεαρότερες γυναίκες μπορεί να ωφεληθούν από τη ΘΟΥ. Φαίνεται ότι η ΘΟΥ μπορεί να διατηρήσει υγιείς ιστούς, αλλά δεν επιδιορθώνει βλάβες που έγιναν χρόνια μετά την εμμηνόπαυση. Επομένως, ύστερα από χρόνια στέρηση οιστρογόνων και με τον επακόλουθο αυξημένο οστικό μεταβολισμό, η ΘΟΥ δεν μπορεί να επαναφέρει τη φυσιολογική δομή ή να διορθώσει κατάγματα. Οι βασικές αρχές για εφαρμογή της ΘΟΥ στην κλινική πράξη διαμορφώνονται ως εξής (42,43):

1. η θεραπεία των άμεσων εκδηλώσεων της εμμηνόπαυσης (αγγειοκινητικές διαταραχές και εκδηλώσεις από το ουροποιηγεννητικό) είναι η κύρια ένδειξη για χορήγηση ΘΟΥ. Σε γυναίκες με υστερεκτομή να χορηγούνται μόνο οιστρογόνα.

2. θεραπεία (με οιστρογόνα και προγεσταγόνα) δεν πρέπει να χορηγείται για την πρόληψη στεφανιαίας νόσου ή την πρόληψη 2^{ου} επεισοδίου σε προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο.
3. όταν δεν είναι εφικτή εναλλακτική θεραπεία για την πρόληψη της οστεοπόρωσης και των καταγμάτων να χορηγείται ΘΟΥ στη μικρότερη δυνατή δόση.
4. όλα τα ανωτέρω δεν ισχύουν, επί του παρόντος, για τις γυναίκες σε περιεμμηνοπαυσιακή φάση με συμπτώματα μέτριας ή σοβαρής έντασης ή σε γυναίκες που εμφανίζουν πρῶμιμη ή πρόωγη εμμηνόπαυση, στις οποίες θα πρέπει να χορηγηθεί θεραπεία, αφού τα δεδομένα αφορούν γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας.

Λόγω της εκλεκτικής δράσης τους ως αγωνιστές, οι SERMs μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόληψη ή τη θεραπεία νόσων που προκαλούνται από την έλλειψη οιστρογόνων, όπως η οστεοπόρωση. Ως ανταγωνιστές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόληψη ή τη θεραπεία νόσων, όπως ο καρκίνος του μαστού, όπου η αγωνιστική δράση δεν είναι επιθυμητή στον συγκεκριμένο ιστό. Οι διαθέσιμοι SERMs έχουν δυο περιορισμούς: έχουν ασθενή αγωνιστική δράση στους ιστούς-στόχους και επιδεινώνουν τις εξάψεις (τη συχνότερη αιτία για θεραπεία με οιστρογόνα). Επίσης, με τον κίνδυνο για εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και την έως τώρα ετερογένεια των αποτελεσμάτων που αφορούν στην επίδρασή τους στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, οι SERMs δεν μπορούν να θεωρηθούν “καρδιοπροστατευτικά” φάρμακα. Τα αποτελέσματα των μελετών που βρίσκονται σε εξέλιξη αναμένεται να βοηθήσουν περισσότερο στην κατανόηση της δράσης τους αφενός και στην ευρύτερη θεραπευτική χρήση για την αποφυγή των καρδιαγγειακών επιπτώσεων αφετέρου. Ανάλογα με αυτά τα αποτελέσματα πιθανά να αλλάξουν και οι θεραπευτικές δυνατότητες. Με τα μέχρι τώρα αναφερθέντα από τους SERMs μόνο η ραλοξιφένη χορηγείται για την οστεοπόρωση και οι οδηγίες διαμορφώνονται ως εξής:

1. η ραλοξιφένη είναι η κατάλληλη θεραπεία (60mg/ημ) για την πρόληψη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης και την πρόληψη σπονδυλικών καταγμάτων σε εγκατεστημένη οστεοπόρωση.
2. η ραλοξιφένη δεν χορηγείται σε γυναίκες με ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, θρόμβωση οφθαλμικής φλέβας και πνευμονική εμβολή).
3. για την αντιμετώπιση της ξηρότητας του κόλπου παράλληλα με τη χορήγηση ραλοξιφένης μπορεί να χορηγηθεί τοπική θεραπεία με οιστρογόνα.

Αντί επιλόγου

ΘΟΥ και SERMs απευθύνονται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες “νεώτερης” (?60 ετών) ηλικίας. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από τους στόχους, δηλαδή γιατί δόθηκε, το “ισοζύγιο” οφέλους/κινδύνου και την ποιότητα ζωής. Στην κλινική πράξη θεραπεύουμε γυναίκες και όχι πληθυσμιακές ομάδες. Σκοπός της θεραπευτικής προσέγγισης πρέπει να

είναι η αντιμετώπιση της κάθε γυναίκας χωριστά, ανάλογα με τις ανάγκες της, με ενημέρωση τόσο για τις ευεργετικές όσο και για τις δυσμενείς επιδράσεις της κάθε θεραπείας.

Οι SERMs είναι μια ομάδα φαρμάκων που δυναμικά υπόσχονται πολύ περισσότερα από όσα έχουν επιτευχθεί μέχρι σήμερα. Μια άριστη προοπτική είναι η παραγωγή ενός SERM που θα επαυξάνει τα οφέλη των οιστρογόνων και θα αναστέλλει τις παρενέργειες αφενός και θα είναι εκλεκτικός τροποποιητής των συνδεόμενων με τον υποδοχέα πρωτεϊνών αφετέρου. Με την τροποποίηση αυτή θα υπάρχει η δυνατότητα, ανάλογα με τον ιστό-στόχο να αυξάνεται (αγωνιστής σε οστά & αγγεία) ή να ελαττώνεται (ανταγωνιστής σε μαστό και μήτρα) η δράση αυτού του ιδανικού SERM.

Τέλος, σε γυναίκες >70 ετών τα μη-σπονδυλικά κατάγματα οφείλονται ως επί το πλείστον σε άλλους παράγοντες (αστάθεια βάδισης, ΑΕΕ κλπ) και λιγότερο στην εγκατεστημένη οστεοπόρωση κι επομένως, άλλα μέτρα θα πρέπει να ληφθούν για την αντιμετώπισή τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Πανίδης Δ και συν, 2001. Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με χαμηλές δόσεις οιστρογόνων και προγεσταγόνων. Εφηβ Γυν Αναπ Εμμην, 13: 261-72.
2. Hulley S et al, 1998. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA, 280: 605-13.
3. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA, 288: 321-33.
4. Manson JE et al, 2003. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med, 349: 523-34.
5. WHI Steering Committee, 2004. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA, 291: 1701-12.
6. Gruber CJ et al, 2002. Production and actions of estrogens. N Engl J Med, 346: 340-52.
7. Riggs BL & Hartmann LC, 2003. Selective estrogen-receptor modulators – mechanisms of action and clinical application to clinical practice. N Engl J Med, 348: 618-29.
8. Jordan VC, 2001. Selective estrogen receptor modulators: a personal perspective. Cancer Res, 61: 5683-7.
9. Riggs BL et al, 2002. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. Endocr Rev, 23: 279-302.
10. Manolagas SC et al, 2002. Sex steroids and bone. Recent Prog Horm Res, 57: 385-409.
11. Ahlberg HG et al, 2001. Bone loss in relation to menopause: a prospective study during 16 years. Bone, 28: 327-31.
12. Gambacciani M et al, 1993. The relative contribution of menopause and aging to postmenopausal vertebral osteopenia. J Clin Endocrinol Metab, 77: 1148-52.
13. Βλασοπούλου Β & Κομνηνός Ι, 2004. Εκλεκτικοί ρυθμιστές των υποδοχέων των οιστρογόνων στο "Ενδοκρινολογία Αναπαραγωγής στη γυναίκα και στον άνδρα". εκδ. Δ. Πανίδης & Ι.

Παπαδήμας, Γράμμα, Θεσσαλονίκη, σελ. 275-95.

14. Christiansen C & Riis BJ, 1990. 17beta-estradiol and continuous norethisterone: a unique treatment for established osteoporosis in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*, 71: 836-41.
15. Eriksen EF et al, 1996. European and North American experience with HRT for the prevention of osteoporosis. *Bone*, 19 (suppl 5): 179-83.
16. The Writing Group for the PEPI, 1996. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *JAMA*, 276: 1389-96.
17. Marcus R et al, 1999. The relationship of biochemical markers of bone turnover to bone density changes in postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *J Bone Miner Res*, 14: 1583-95.