

Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης

Ε. ΚΟΥΣΤΑ

23

Ενδοκρινολόγος

Εισαγωγή

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 μετεμμηνόπαισιακή 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-υποδοχέα 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 δράσεις. Είναι πιθανόν η μη γενομικές δράσεις να δρουν συμπληρωματικά προς τις γενομικές δράσεις και σε ορισμένες περιπτώσεις και να οδηγούν σε μεταγραφή του DNA.

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 υπόψιν η μεγάλη ηλικία των ασθενών που μελετήθηκαν (εύρος ηλικίας 50-79 έτη, μέση±SD ηλικία 63.2±7.1 έτη). Το 1ο σκέλος της μελέτης WHI περιελάμβανε 16608 γυναίκες, 8506 από τις οποίες έλαβαν συζευγμένα οιστρογόνα και οξεϊκή μεδροξυπρογεστερόνη και 8102 πήραν placebo, στην πλειοψηφία τους οι γυναίκες ήταν υπέρβαρες ή παχύσαρκες. 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 ΟΘΥ. Στο 2ο σκέλος της μελέτης συμμετείχαν γυναίκες που είχαν υποστεί υστερεκτομή και πήραν μόνο συζευγμένα οιστρογόνα (5310 γυναίκες) ή placebo (5429 γυναίκες). 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 μαστού. Έκτοτε 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 επιστημονικών δεδομένων σχετικά με την ΟΘΥ.

Βασικές αρχές που αφορούν την ορμονική θεραπεία υποκατάστασης

Η ΟΘΥ θα πρέπει να είναι μέρος μιας συνολικής θεραπευτικής προσέγγισης που στοχεύει στην διατήρηση της υγείας των μετεμμηνόπαυσιων γυναικών και περιλαμβάνει βελτίωση του τρόπου ζωής με σωστή διατροφή, άσκηση, μείωση του καπνίσματος και αλκοόλ. 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 θεραπείας. 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 εμμηνόπαυσης.

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.

Η προγεστερόνη θα πρέπει να προστίθεται στο οιστρογόνο σε όλες τις γυναίκες που διατηρούν την μήτρα για την πρόληψη υπερπλασίας και καρκίνου του ενδομητρίου. 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 κοιλιακού επιθηλίου, δεν χρειάζεται ταυτόχρονη χορήγηση προγεστερόνης.

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 ωοθηκεκτομή.

Επιδράσεις της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης

Γενικά

Η ΟΘΥ παραμένει η πιο αποτελεσματική θεραπεία για τα αγγειοκινητικά συμπτώματα και τα συμπτώματα από το ουρογεννητικό σύστημα που οφείλονται στην έλλειψη οιστρογόνων. Με την ΟΘΥ μπορούν να βελτιωθούν και άλλες διαταραχές που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση, όπως μυαλγίες, συναισθηματικές διαταραχές και διαταραχές ύπνου. 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.

Η ΟΘΥ μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου, ο μηχανισμός παραμένει άγνωστος. 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 διαβήτη. 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 ΟΘΥ. Ορισμένα προγεσταγόνα που ανταγωνίζονται τον υποδοχέα της αλδοστερόνης (όπως η δροσπιρενόνη) μπορεί και να βελτιώσουν την αρτηριακή πίεση.

Η επίδραση της ΟΘΥ στην γνωσιακή λειτουργία παραμένει υπό διερεύνηση,

είναι όμως πιθανόν να υπάρχουν οφέλη όταν χορηγείται στην έναρξη της εμμηνόπαυσης. Σε μεγαλύτερες γυναίκες, ιδιαίτερα στις γυναίκες με προϋπάρχουσα γνωστική διαταραχή, ΟΘΥ δεν οφελεί την γνωσιακή λειτουργία και ίσως να την επιδεινώνει (όπως αναφέρεται στην μελέτη WHI). Σε κάποιες μελέτες αναφέρεται ότι όταν η ΟΘΥ χορηγείται στην έναρξη της εμμηνόπαυσης μπορεί να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου Alzheimer.

Μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση

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 κίνδυνο. 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 γυναικών. 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 πρόωπη εμμηνόπαυση. 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.

Στεφανιαία νόσος

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Τα οιστρογόνα έχουν ευεργετική επίδραση σε παραμέτρους που έχουν σχέση με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (όπως την LDL, HDL LP(a)). Στη μελέτη WHI, στο σύνολο των ασθενών (που έλαβαν συνδυασμό οιστρογόνου και προγεστερόνης) παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος για στεφανιαία νόσο (HR 1.29). 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 εμμηνόπαυση. Σε αρκετές μελέτες (WHI, Nurses Health study και αλλού) 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 νόσου. Ελαττωμένος κίνδυνος στεφανιαίας νόσου σε γυναίκες <60 ετών παρατηρήθηκε και με την ραλοξιφαίνη. Στην μελέτη WHI, σε μια υποομάδα των γυναικών με υστερεκτομή που ελέγχθηκαν με αξονική τομογραφία καρδιάς, ηλικίας 50-59 ετών, παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση οιστρογό-

νων μειώνει την εμφάνιση ασβεστώσεων στα στεφανιαία αγγεία (που είναι δείκτης αθηρωμάτωσης).

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 επιβλαβής. 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 χορήγησή της έχει ευεργετικά αποτελέσματα στα στεφανιαία αγγεία και είναι πιθανόν να επιβραδύνει την διαδικασία της αθηρωμάτωσης.

Καρκίνος Μαστού

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 μαστού. 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 κινδύνου.

Στις περισσότερες μελέτες αναφέρεται αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του μαστού από την χορήγηση οιστρογόνων σε συνδυασμό με προγεστερόνη. Στην Million Women Study (γυναίκες 50-64 ετών, μέση ηλικία 55.9 έτη, παρακολούθηση για 2.6 χρόνια) παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού από τον 1ο χρόνο θεραπείας. Σε μια μετα-ανάλυση από 51 επιδημιολογικές μελέτες παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος εξαρτάται από την διάρκεια της θεραπείας. 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 φορά. 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 προγεσταγόνα.

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). Η μείωση όμως ήταν στατιστικά σημαντική στην υποομάδα των γυναικών που δεν είχαν λάβει ΟΘΥ στο παρελθόν (HR 0.65). 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.

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 μαστού. 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 θεραπεία.

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

Πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψιν 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 κλινικά. Συνεπώς ίσως η ΟΘΥ να προάγει και όχι να προκαλεί την ανάπτυξη καρκίνου μαστού.

Καρκίνος ωοθηκών

Σε αρκετές μελέτες (όπως στην Million Women Study, στην WHI και στην Nurse Health study), αλλά όχι σε όλες, αναφέρεται αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες που λαμβάνουν ΟΘΥ. Επίσης αναφέρεται ότι ο κίνδυνος είναι πιθανόν μεγαλύτερος στις γυναίκες που παίρνουν μόνο οιστρογόνα (παρόλο που η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική). Τα συμπεράσματα είναι ακόμη αντικρουόμενα και το θέμα παραμένει υπό μελέτη.

Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

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 ετών. Στην μελέτη WHI παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εγκεφα-

λικού επεισοδίου στον συνολικό πληθυσμό (HR 1.33), όμως ο κίνδυνος δεν ήταν σημαντικά αυξημένος στις γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών. 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 κινδύνου.

Θρομβοεμβολικά επεισόδια και πνευμονική εμβολή

Τα θρομβοεμβολικά επεισόδια αποτελούν μια σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια της ΟΘΥ, ο κίνδυνος όμως είναι πολύ μικρός σε γυναίκες <60 ετών. 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. 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).

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. Το γονίδιο CYP3A5 κωδικοποιεί το κυτόχρωμα P450 3A5, το οποίο συμβάλλει στον μεταβολισμό των οιστρογόνων στο ήπαρ.

Συμπεράσματα

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. Μια σημαντική παρατήρηση, η οποία πρέπει να εξηγηθεί 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. Η απόφαση να ξεκινήσει μια γυναίκα ΟΘΥ πρέπει να εξατομικεύεται.

Βιβλιογραφία

- American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Position Statement on Hormone Replacement Therapy (HRT) and Cardiovascular Risk. http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/HRTCVRISKposition_statement.pdf
- 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.
- Chen WY. Exogenous and endogenous hormones and breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22:573-85.
- Dietel 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.
- Gompel A, Rozenberg S, Barlow DH; EMAS board members. The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2008;61:227-32.
- 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
- 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.
- Manson JE, et al. Estrogen Therapy and Coronary-Artery Calcification. *N Engl J Med*. 2007;356:2591-2602.
- Rossouw J, et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiovascular Disease by Age and Years Since Menopause, *JAMA*, 2007; 297:1465-77.
- Writinggroup on behalf of Workshop Consensusgroup. Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT. International Menopause Society Consensus Statement. *Climacteric*. 2009;12:368-77.

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

1. A. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου μαστού είναι μεγαλύτερος με τον συνδυασμό οιστρογόνου και προγεστερόνης παρά με την χορήγηση μόνον οιστρογόνου
B. Η θνητότης από τον καρκίνο του μαστού είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες που διαγνώστηκαν ενώ λαμβάνουν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης σε σύγκριση με εκείνες που δεν λαμβάνουν
Γ. Η μελέτη WHI έδειξε αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο μαστού στις γυναίκες 50-59 ετών που λάμβαναν για πρώτη φορά ορμονική θεραπεία
Δ. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού διατηρείται για 5 χρόνια μετά τη διακοπή της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης.
2. Η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης:
A. αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη
B. αυξάνει την αρτηριακή πίεση, συνεπώς αντενδείκνυται σε γυναίκες με υπέρταση
Γ. μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου
Δ. μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου Alzheimer
3. A. Η μελέτη WHI απέδειξε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου αυξάνεται σε όλες τις γυναίκες που λαμβάνουν ΟΘΥ
B. Η ΟΘΥ προστατεύει από την επιδείνωση προϋπάρχουσας στεφανιαίας νόσου
Γ. Η χορήγηση οιστρογόνων, σε γυναίκες με υστερεκτομή άνω των 60 ετών, μειώνει την εμφάνιση ασβεστώσεων στα στεφανιαία αγγεία.
Δ. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ορμονική θεραπεία υποκατάστασης μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου όταν χορηγηθεί αμέσως μετά την εμμηνόπαυση
4. A. Ο κίνδυνος εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων με την ορμονική θεραπεία υποκατάστασης είναι ανεξάρτητος από την ηλικία
B. Η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης προστατεύει από την παχυσαρκία
Γ. Η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης προστατεύει από τον καρκίνο ωοθηκών
Δ. Η διαδερμική χορήγηση οιστρογόνων συσχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε σύγκριση με την από του στόματος χορήγηση

5. Α. Η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης οδηγεί σε συνολική αύξηση της θνητότητας
Β. Η μη γενομική δράση των οιστρογόνων επιτελείται μέσω μεμβρανικών υποδοχέων
Γ. Η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης σε μικρές δόσεις δεν προστατεύει από τα κατάγματα
Δ. Η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης επιδεινώνει το μεταβολικό σύνδρομο

Σωστές απαντήσεις κατά σειρά

α,γ,δ,β