



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΗΤΕΡΑΣ-ΠΑΙΔΙΟΥ
Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΚΑΣΣΑΝΟΣ



«Αποτελεσματικότητα των φυτο- serms στην αντιμετώπιση των αγγειοκινητικών διαταραχών, των ατροφικών καταστάσεων, των ψυχοδιανοητικών λειτουργιών και της υποστήριξης της οστικής πυκνότητας και ασφάλειά τους στο μαστό, το ενδομήτριο και το αγγειακό profile»

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΓΕΩΡΓΙΟΥ Ζ. ΛΑΜΠΟΥ



ΑΘΗΝΑ 2013



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΗΤΕΡΑΣ-ΠΑΙΔΙΟΥ
Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΚΑΣΣΑΝΟΣ



«Αποτελεσματικότητα των φυτο- serms στην αντιμετώπιση των αγγειοκινητικών διαταραχών, των ατροφικών καταστάσεων, των ψυχοδιανοητικών λειτουργιών και της υποστήριξης της οστικής πυκνότητας και ασφάλειά τους στο μαστό, το ενδομήτριο και το αγγειακό profile»

ΓΕΩΡΓΙΟΥ Ζ. ΛΑΜΠΟΥ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΥΠΕΒΛΗΘΗ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ Ε.Κ.Π.Α.

ΑΘΗΝΑ 2013

ΠΡΟΟΔΟΣ ΟΡΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:

- Αρχική αίτηση: 14/09/2007
- Ορισμός τριμελούς επιτροπής: 19/11/2007
- Ορισμός θέματος: 09/01/2008
- Κατάθεση Α' προόδου: 08/12/2008
- Κατάθεση Β' προόδου: 15/01/2010
- Κατάθεση Γ' προόδου: 22/04/2013
- Ορισμός επταμελούς επιτροπής: 24/04/2013

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΣΑΛΑΜΑΛΕΚΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ
(επιβλέπον μέλος ΔΕΠ)
2. ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΚΑΣΣΑΝΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ
3. ΕΙΡΗΝΗ ΛΑΜΠΡΙΝΟΥΔΑΚΗ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ

Η ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΣΑΛΑΜΑΛΕΚΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ
2. ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΚΑΣΣΑΝΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ
3. ΕΙΡΗΝΗ ΛΑΜΠΡΙΝΟΥΔΑΚΗ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ
4. ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΔΕΛΗΓΙΩΡΟΓΛΟΥ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ
5. ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΧΡΕΛΙΑΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ-
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ
6. ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΣΥΡΙΣΤΑΤΙΔΗΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ-
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ
7. ΠΕΡΙΚΛΗΣ ΠΑΝΑΓΟΠΟΥΛΟΣ, ΛΕΚΤΟΡΑΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ:

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ-ΜΕΛΕΤΙΟΣ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2013

στους γονείς μου **Ζαχαρία Λάμπο** και **Μαρία Μαργαρίτη Λάμπου** για την
αγάπη και τη στήριξη που απλόχερα μου προσφέρουν,

στους **Καθηγητές** μου για τις *Ιδέες* και την *Επιρροή* που ασκήσανε πάνω
μου,
κυρίως γιατί μου μάθανε ότι *Επιστήμη* χωρίς *Ήθος* είναι άχρηστη

Ουκ ένι ιατρικήν είδέναι, όστις μη οίδεν ό τι εστίν άνθρωπος.

Ιπποκράτης, 460-377 π.Χ., Πατέρας της Ιατρικής

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
 ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
 ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
 ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
 ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ' ΗΓΗΣΑΣΘΑΙ
 ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ
 ΝΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, ΚΑΙ
 ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, ΚΑΙ
 ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΗ
 ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ
 ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
 ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
 ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
 ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
 ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟΓΙ
 ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ
 ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
 ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
 ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ, ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
 ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
 ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ' ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
 ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ, ΑΓΝΩΣ Δ
 Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
 ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕΜΕΛ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
 ΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
 ΗΙΟΣ ΤΗΣΔΕ, ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ
 ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
 ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ
 ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
 ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
 ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ, Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,
 Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΗΣ ΚΑΤΑ Β
 ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
 ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
 ΙΑΥΤΑ, ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
 Α ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
 ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
 ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
 ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΛΩ.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με ιδιαίτερο σεβασμό και εκτίμηση, θα ήθελα να ευχαριστήσω καταρχάς τον επιβλέποντα, Ομότιμο Καθηγητή Μαιευτικής / Γυναικολογίας, κ. **Εμμανουήλ Σαλαμαλέκη**, επί θητείας του οποίου έγινε η έναρξη της παρούσας διατριβής. Ο Καθηγητής κ. **Εμμανουήλ Σαλαμαλέκης** υπήρξε για μένα, όλα αυτά τα απαιτητικά χρόνια της εκπόνησης της παρούσας διατριβής, μια ανεξάντλητη πηγή έμπνευσης και θάρρους. Τον ευχαριστώ ιδιαίτερα γιατί με δίδαξε ήθος και επιμονή και μου μετέδωσε την αγάπη και το σεβασμό του προς την Ελληνίδα μητέρα και γυναίκα ασθενή.

Εξίσου θερμές ευχαριστίες οφείλω στον Καθηγητή Μαιευτικής/ Γυναικολογίας, Διευθυντή της Γ΄ Μαιευτικής & Γυναικολογικής Κλινικής Ε.Κ.Π.Α Π.Γ.Ν «ΑΤΤΙΚΟΝ», κ. **Δημήτριο Κασσάνο**. Τον ευχαριστώ θερμά για την εμπιστοσύνη στο πρόσωπό μου, καθώς και την αμέριστη συμπαράσταση του σε όλα τα στάδια αυτής της επίπονης προσπάθειας.

Σημαντικός αρωγός και καθοδηγητής για την ολοκλήρωση της παρούσας ερευνητικής εργασίας στάθηκε η Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας, κα. **Λαμπρινουδάκη Ειρήνη**. Την ευχαριστώ μέσα από την καρδιά μου για την υπομονή της, τις καθοριστικές παρεμβάσεις και κυρίως την μετάδοση των γνώσεων και της εμπειρίας της γύρω από τα εξειδικευμένα θέματα εμμηνόπαυσης. Η επαφή μου μαζί της με οδήγησε στην βαθιά κατανόηση του γνωστικού αντικείμενου της εμμηνόπαυσης και των θεμάτων που σχετίζονται με αυτήν. Χωρίς την δική της πολύτιμη αρωγή η εκπόνηση της παρούσας διατριβής θα ήταν αδύνατη.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Επιμελητή ΕΣΥ στην Γ΄ Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινικής Ε.Κ.Π.Α Π.Γ.Ν «ΑΤΤΙΚΟΝ», κ. **Ευύχιο Τρακάκη**. Ο κ. **Ευύχιος Τρακάκης** υπήρξε για μένα, που είχα την εξαιρετική τύχη να συνεργάζομαι μαζί του, πολύτιμος δάσκαλος και καθοδηγητής. Ο κος **Ευύχιος Τρακάκης** με μύησε στον θαυμαστό κόσμο της έρευνας και συγγραφής ερευνητικών εργασιών. Πολλές από τις ιδέες που η εργασία πραγματεύεται ήταν αποτέλεσμα της ερευνητικής δουλειάς στο ιατρείο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας της Γ΄ Μαιευτικής & Γυναικολογικής Κλινικής στο νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ». Η συμμετοχή μου στις εργασίες του, υπό την καθοδήγηση του Επιμελητού κ.

Τρακάκη και την επίβλεψη του Καθηγητού κ. **Σαλαμαλέκη** και του Καθηγητού κ. **Κασσάνου**, ήταν για μένα επαγγελματική και μαθησιακή εμπειρία ανεκτίμητη.

Θα αποτελούσε παράλειψη να μην ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. **Ευθύμιο Δεληγιώρογλου**, καθώς επίσης τον επίκουρο καθηγητή κ. **Χαράλαμπο Χρέλια**, τον επίκουρο καθηγητή κο. **Χαράλαμπο Συριστατίδη** και τον λέκτορα κ. **Περικλή Παναγόπουλο** για την υποστήριξη, τη συνεργασία, αλλά και την πολύτιμη αρωγή τους κατά την διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής μου διατριβής.

Τέλος, δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω τους Καθηγητές μου στην Πανεπιστημιακή Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική του ΔΠΘ. Ο Καθηγητής κος **Λυμπέρης Βασίλειος**, όπως και ο Καθηγητής κ. **Γαλάζιος Γεώργιος**, Δάσκαλοι στους οποίους χρωστάω πολλά και έχουν συμβάλει όσο λίγοι στην διαμόρφωση της επαγγελματικής μου συνείδησης. Ιδιαίτερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Ομότιμο Καθηγητή Γυναικολογίας του ΔΠΘ, κ. **Μαρούλη Γεώργιο**, ο οποίος αποτελεί για μένα επαγγελματικό και ακαδημαϊκό πρότυπο για τον τρόπο σκέψης και άσκησης της θαυμαστής ειδικότητας της Μαιευτικής/ Γυναικολογίας.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

- Ημερομηνία γέννησης: 18/01/1975
- Τόπος Γέννησης: Αθήνα
- Διεύθυνση Ιατρείου: Βασιλέως Αλεξάνδρου 67 & Κρέσνας 1, 12131, Περιστέρι
- Στοιχεία επικοινωνίας: τηλ: 210 577 00 10, κιν: 6944 732 764,
e-mail : giorgos.labos@gmail.com

ΣΠΟΥΔΕΣ

- Βασική εκπαίδευση: 1992, απόφοιτος 3^{ου} Γενικού Λυκείου Πετρούπολης
- 1999: Πτυχίο Ιατρικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κωσταντζας (Αγγλόφωνο τμήμα) ,Βαθμός: «9,25» (ΑΡΙΣΤΑ).
- 2000: Αναγνώριση τίτλου σπουδών ως ισότιμος και αντίστοιχος των Σχολών Επιστημών Υγείας των Ανώτατων Ελληνικών Ιδρυμάτων, μετά από την διενέργεια εξετάσεων αναγνώρισης.

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΙ ΤΙΤΛΟΙ

Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης στην «Παθολογία της Κύησης» κατόπιν επιτυχούς ολοκλήρωσης του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, με τον βαθμό «8,30» (ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ).

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

1. Αύγουστος 2004- Αύγουστος 2006. Έναρξη ειδίκευσης στην Μαιευτική-Γυναικολογία στο Θριάσιο Γενικό Νοσοκομείο Ελευσίνας.
2. Σεπτέμβριος 2006- Σεπτέμβριος 2007. Παρακολούθηση εργασιών, λειτουργίας και ερευνητικού έργου Εξωτερικού Ιατρείου Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, Αναπαραγωγής και Εμμηνόπαυσης της Γ Πανεπιστημιακής Μαιευτικής Γυναικολογικής Κλινικής στο νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ .
3. Οκτώβριος 2007-Δεκέμβριος 2009. Συνέχιση ειδίκευσης στην Μαιευτική-Γυναικολογία στην Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης στην Αλεξανδρούπολη για λήψη του τίτλου ειδικότητας.
4. 2009: Συμμετοχή στο τμήμα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής και Υπογονιμότητας του ΔΠΘ.
5. Ιανουάριος 2010. Εξετάσεις και λήψη τίτλου ειδικότητας.
6. Ιανουάριος 2010- Μάρτιος 2012. Άμισθος επιστημονικά συνεργαζόμενος με Εξωτερικό Ιατρείο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, Αναπαραγωγής και Εμμηνόπαυσης της Γ Πανεπιστημιακής Μαιευτικής Γυναικολογικής Κλινικής στο νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ.
7. Ιούλιος 2010-Αύγουστος 2010.Παρακολούθηση εργασιών κλινικής και συμμετοχή στο καθημερινό πρόγραμμα εκπαίδευσης και διενέργειας λαπαροσκοπικών χειρουργικών επεμβάσεων στην κλινική «Pederzollì», στην περιοχή της Peschiera di Guarda, στην Βερόνα Ιταλίας λαμβάνοντας σχετικό πιστοποιητικό διενέργειας λαπαροσκοπικών επεμβάσεων.
8. Απρίλιος 2012- Σεπτέμβριος 2012. Παρακολούθηση εργασιών του Τμήματος Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής της Β΄ Μαιευτικής Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών

ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Συνεχιζόμενη παρακολούθηση σειράς συνεδρίων και μετεκπαιδευτικών σεμιναρίων στο αντικείμενο της Γυναικολογίας και Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, Υπογονιμότητας και Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, Εμβρυομητρικής Ιατρικής, Κολποσκόπησης και Παθολογίας τραχήλου, Υστεροσκόπησης και Ενδοσκοπικής ιατρικής.

Συμμετοχή σε ειδικό workshop λαπαροσκοπικής χειρουργικής στο Πανεπιστήμιο του Lubeck Γερμανίας (Ιούνιος 2009).

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Ανωμαλίες μεταβολισμού γλυκόζης σε Ελληνίδες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

Ο επιπολασμός των διαταραχών μεταβολισμού της γλυκόζης και της αντίστασης στην ινσουλίνη σε Ελληνίδες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια εναλλακτικών θεραπειών εμμηνοπαυσιακών γυναικών και σύγκριση με κλασικές θεραπείες ορμονικής υποκατάστασης.

Εθνικό πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (εθνικό σχέδιο δράσης κατά τον καρκίνο 2011- 2015).

ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ

Σύνδρομο Τοξικού shock. «Γυναικολογικό Επείγον», Νίκος Βραχνής, 2011.

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Πιστοποιημένος εκπαιδευτής ALSO από τον Νοέμβριο του 2009 για τα σεμινάρια ALSO που διοργανώνονται υπό την αιγίδα της Β Μαιευτικής/ Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, σε Ελλάδα και Κύπρο.

Εκπαιδευτής στα μαθήματα της Ανατομίας, Φυσιολογίας, Λοιμωξιολογίας και Πρώτων Βοηθειών στις ειδικότητες Επαγγελματιών Υγείας (Βοηθοί Μικροβιολόγοι,

βοηθοί Φυσιοθεραπευτές κτλ) στο ΙΕΚ ΑΚΜΗ την περίοδο Σεπτέμβριος 2006-Ιούνιος 2007.

ΜΕΛΟΣ ΕΤΑΙΡΙΩΝ/ ΕΠΙΤΡΟΠΩΝ

Ελληνικής Εταιρίας Μαιευτικής- Γυναικολογίας.

Ελληνικής Εταιρίας Παθολογίας Τραχήλου, Κολποσκόπησης και εφαρμογών Laser (HSCP).

Ελληνική Εταιρία Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας.

Ελληνική Εταιρία Εμμηνόπαυσης.

Ελληνική Εταιρία Μαιευτικού Επείγοντος.

EMAS, European Menopause Andropause Society.

ΆΛΛΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ

Άριστη γνώση Αγγλικής.

Καλή γνώση Γερμανικής, Ιταλικής.

Γνώση χειρισμού Η/Υ, διαδικτύου, στατιστικών πακέτων.

ΛΟΙΠΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

Έντονη εθελοντική δράση σε τοπικό επίπεδο, με συμμετοχή στην λειτουργία των δημοτικών ιατρείων του Δήμου Ιλίου και διενέργεια σειράς διαλέξεων στο «Κέντρο Γυναικών Ιλίου» , στον Πολιτιστικό Οργανισμό Ιλίου και σε ανοιχτές συγκεντρώσεις σε τοπικό επίπεδο υπό την αιγίδα της Κοινωνικής Υπηρεσίας για θέματα Γυναικολογικού Ενδιαφέροντος.

ΣΥΣΤΑΤΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΟΛΕΣ

Διαθέσιμες εφόσον ζητηθούν.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ/ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Efficacy and safety of Femarelle (DT56a) compared to Estrogen Progesterone Replacement Therapy (EPT). **George Labos**, Eftixios Trakakis, Paraskevi Pliatsika, Areti Avgoulea, George Simeonidis, Dimitrios Kassanos, Irene Labrinoudaki. 15ο Παγκόσμιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, ISGE 2012, Firenze, Italy.
2. Alternative treatment for menopausal symptoms: efficacy and safety in Greek postmenopausal women. **George Labos**, Eftixios Trakakis, Paraskevi Pliatsika, Areti Avgoulea, Dimitrios Kassanos, Irene Labrinoudaki. 9^ο Ευρωπαϊκό Συνέδριο Εμμηνόπαυσης, EMAS2012, Αθήνα.
3. Parenteral administration of natural progesterone for hormonal replacement therapy (HRT). **Lambos G**, Dimitraki M, Koutlaki N, Zervoudis S, Nikasi, Mandratzi J, Sofiadou V, Grapsas X, Galazios G, Liberis V. 14^ο Παγκόσμιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, Μάρτιος 2010, Firenze, Italy.
4. The muscle bone system in women with polycystic ovary syndrome: A peripheral quantitative computed tomography (pQCT) study. Trakakis E., Balanika A., Baltas C.S., Metania E., Basios G., Simeonidis G., Kardamis S., Sioulas V., Vagopoulos V., **Labos G.**, Skarantavos G., Chrelias C., Kassanos D. The 8th Congress on Women's Health & Disease. Book of Abstracts.
5. Υπερτασικές διαταραχές κύησης: παράγοντες κινδύνου και επιδημιολογική ανάλυση. **Λάμπος Γ.**, Ψιλλάκη Α., Μπουχλαριώτου Σ., Λιάτσικος Σ., Κουτλάκη Ν., Τσικούρας Π., Γαλάζιος Γ., Λυμπέρης Β. 11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας. Τόμος Πρακτικών.
6. Ανωμαλίες μεταβολισμού γλυκόζης σε Ελληνίδες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Ε. Τρακάκης, Γ. Μπάσιος, Μ. Πέππα, Γ. Συμεωνίδης, **Γ. Λάμπος**, Μ. Κρεατσά, Μ. Μισαηλίδου, Ε. Μπουτάτη, Β. Βαγγόπουλος, Χ. Χρέλιας, Δ. Κασσάνος. 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας. Τόμος πρακτικών.
7. Ο επιπολασμός των διαταραχών μεταβολισμού της γλυκόζης και της αντίστασης στην ινσουλίνη σε Ελληνίδες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Ε. Τρακάκης, Γ. Μπάσιος, **Γ. Λάμπος**, Β. Βαγγόπουλος, Γ. Συμεωνίδης, Μ. Πέππα, Ε. Μπουτάτη, Γ. Δημητριάδης, Δ.

- Κασσάνος. 2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας. Τόμος πρακτικών.
8. PORTABLE ULTRASOUND IN OBSTETRICS. I. Grammatikakis, I. Papanagiotou, G. Chrelias, **G. Lambos**, H. Spiridakis. International Conference on Information Technologies in Health. Samos 2011, Conference Proceedings.
 9. ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΛΗΨΗ ΑΠΕΝΑΝΤΙ ΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΟΥ ΧΑΠΙΟΥ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΕ ΔΥΟ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΥΣ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ ΣΤΗ ΘΡΑΚΗ. Αμμάρι Αλέξανδρος, Νταφόπουλος Αλέξανδρος, Ζωγράφου Χρήστος, Λιάτσικος Σπυρίδων, ΔισλιάνΒαλεντίνα, **Λάμπος Γεώργιος**, Γράψας Ξενοφών, Γαλάζιος Γεώργιος, Τσικούρας Παναγιώτης, Κουτλάκη Νικολέτα, Λυμπέρης Βασίλειος. 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Οικογενειακού Προγραμματισμού, Φεβρουάριος 2010, Αλεξ/πολη. Τόμος Πρακτικών.
 10. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΥΟ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ, ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ 20μg ΑΙΘΥΝΙΛΟΙΣΤΡΑΔΙΟΛΗΣ ΜΕ ΓΕΣΤΟΔΕΝΗ ΚΑΙ ΔΡΟΣΠΙΡΕΝΟΝΗ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ, ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ. Ζωγράφου Χρ, Νταφόπουλος Αλέξανδρος, Αμμάρι Αλέξανδρος, Λιάτσικος Σπυρίδων, **Λάμπος Γεώργιος**, Γράψας Ξενοφών, Γαλάζιος Γεώργιος, Τσικούρας Παναγιώτης, Κουτλάκη Νικολέτα, Λυμπέρης Βασίλειος. 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Οικογενειακού Προγραμματισμού, Φεβρουάριος 2010, Αλεξ/πολη. Τόμος Πρακτικών.
 11. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ ΔΥΟ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΩΝ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΠΛΗΘΥΣΜΩΝ ΤΗΣ ΘΡΑΚΗΣ Λιάτσικος Σπυρίδων, Ζωγράφου Χρήστος, Νταφόπουλος Αλέξανδρος, Αμμάρι Αλέξανδρος, **Λάμπος Γεώργιος**, Γαλάζιος Γεώργιος, Γράψας Ξενοφών, Τσικούρας Παναγιώτης, Κουτλάκη Νικολέτα, Λυμπέρης Βασίλειος. 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Οικογενειακού Προγραμματισμού, Φεβρουάριος 2010, Αλεξ/πολη. Τόμος Πρακτικών.
 12. ΣΥΝΕΙΔΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ ΤΗΣ ΕΤΗΣΙΑΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΝΕΑΡΕΣ ΕΛΛΗΝΙΔΕΣ Λιάτσικος Σπυρίδων, Νταφόπουλος Αλέξανδρος, Ζωγράφου Χρήστος, Αμμάρι Αλέξανδρος, **Λάμπος Γεώργιος**, Γράψας Ξενοφών, Γαλάζιος Γεώργιος, Κουτλάκη

- Νικολέτα, Τσικούρας Παναγιώτης, Λυμπέρης Βασίλειος. 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Οικογενειακού Προγραμματισμού, Φεβρουάριος 2010, Αλεξ/πολη.
13. Καισαρική τομή, μελέτη των ενδείξεων και της διακύμανσης τους μεταξύ 1997-2005, με τη μεσολάβηση του «crash». Σουμάκης Κ., **Λάμπρος Γ.**, Φτούλης Δ., Τσιούτσος Χ., Μέτσης Γ., Τουρουντούς Ι., Ρόκκος Θ., Μαχαιριώτης Χ. 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας. Τόμος Πρακτικών.
 14. Μελέτη επιτόκων με πρόωρη ρήξη υμένων στο Θριάσιο την πενταετία 2000-2005. Τουρουντούς Ι., **Λάμπρος Γ.**, Σπυριδάκης Χ., Μαχαιριώτης Χ. 4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρίας Εμβρυομητρικής Ιατρικής. Τόμος Πρακτικών.

ΠΛΗΡΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. **Labos G.**, Trakakis E., Pliatsika P., Augoulea A., Vagopoulos V., Basios G., Simeonidis G, Creatsa M., Alexandrou A., Iliodromiti Z, Kassanos D., Lambrinouadaki I. Efficacy and safety of DT56a (Femarelle) compared to hormone therapy in Greek postmenopausal women. J Endocrinol Invest. 2013 Apr 8. [Epub ahead of print].
2. Vaggopoulos V, Trakakis E, Chrelias C, Panagopoulos P, Basios G, Makridima S, Sioulas VD, Simeonides G, **Labos G**, Boutati E, Kassanos D. Comparing classic and newer phenotypes in Greek PCOS women: the prevalence of Metabolic Syndrome and their association with Insulin Resistance. J Endocrinol Invest. 2012 Nov 27. [Epub ahead of print].
3. E.Trakakis, G.Basios, M.Pepa, G.Simeonidis, **G.Labos**, M.Creatsa, M.Misailidou, E.Boutati, V.Vagopoulos, D.Kassanos. The prevalence of glucose metabolism abnormalities in Greek women with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 2012 Nov;28(11):867-70. doi: 10.3109/09513590.2012.683058. Epub 2012, May 10.
4. D. Kassanos, E. Trakakis, C. S. Baltas, O. Papakonstantinou, G. Simeonidis, G. Salamalekis, I. Grammatikakis, G.Basios, **G.Labos**, G. Skarantavos, A. Balanika. Augmentation of cortical bone mineral density in women with

- polycystic ovary syndrome: A peripheral quantitative computed tomography (pQCT) study. Hum Reprod 2010, June 14.
5. Trakakis E, Basios G, Trompoukis P, **Labos G**, Grammatikakis I, Kassanos D. An update to 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia. Gynecol Endocrinol. 2010 Jan;26(1):63-71.
 6. Eftihios Trakakis, Costas Loghis, Demetrios Laggas, George Simeonides, Vassilis Vagopoulos, Charalambos Chrelias, **Georgios Lambos**, Emmanuel Salamalekis, Demetrios Kassanos. Successful full term pregnancies in lupus patient supported with prednisolone, acetylsalicylic acid and high progesterone doses. ClinExperObstetGynecol, 34, 4, 2007, 212-214.
 7. Eftihios Trakakis, George Simeonides, Vassilis Vaggopoulos, Demetrios Laggas, Charalambos Chrelias, **George Lambos**, Demetrios Kassanos. Recent advances in the molecular biology and clinical presentation of 21-hydroxylase deficiency. **Short Form**. Words text: 3286, Words abstract: 206, Tables 3, Figures 1. **Δημοσίευση στα αγγλικά**. Online Publication, 25/9/2007, in WWW.SIICSALUD.COM. επαναδημοσίευση 11 Μαρτίου 2008 in WWW.SIICSALUD.COM.
 8. Eftihios Trakakis, George Simeonides, Vassilis Vaggopoulos, Demetrios Laggas, Charalambos Chrelias, **George Labos**, Demetrios Kassanos. Congenital adrenal hyperplasia due to 21- hydroxylase deficiency: Current concepts. **Long Form**. Words text: 5243, Words abstract: 206, Tables 3, Figures 4. **Δημοσίευση στα αγγλικά**. Online Publication, 22/10/2007, in WWW.SIICSALUD.COM
 9. Eftihios Trakakis, George Simeonides, Vassilis Vaggopoulos, Demetrios Laggas, Charalambos Chrelias, **George Labos**, Demetrios Kassanos. GENETICA Y PRESENTACION DE LA DEFICIENCIA DE 21-HIDROXILASA. **Δημοσίευση στα ισπανικά**. Online Publication, 25/9/2007, in WWW.SIICSALUD.COM. επαναδημοσίευση 11 Μαρτίου 2008 in WWW.SIICSALUD.COM.
 10. Tsikouras P., **Labos G**. Retrospektive Studie über die frequenz von Zervikal Pathologie in jungen Frauen in der Zeit 2000-2007 in Thrakien. **Δημοσίευση στα Γερμανικά**, Gebüsch Frauenheld 2008 ,68: S77.

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

«Αποτελεσματικότητα των φυτο- serms στην αντιμετώπιση των αγγειοκινητικών διαταραχών, των ατροφικών καταστάσεων, των ψυχοδιανοητικών λειτουργιών και της υποστήριξης της οστικής πυκνότητας και ασφάλειά τους στο μαστό, το ενδομήτριο και το αγγειακό profile»

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ζ. ΛΑΜΠΟΣ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή
2. Παθολογική Φυσιολογία
3. Κλινική Εικόνα, Συμπτώματα, Συνέπειες
4. Θεραπευτική Προσέγγιση στην Εμμηνόπαυση
 - 4.1 Ορμονική Θεραπεία (Ο.Θ.)
 - 4.2 Τιβολόνη
 - 4.3 Εκλεκτικοί Τροποποιητές Οιστρογονικών Υποδοχέων (*SERMS*)
 - 4.3.1 *SERMS* και οστά
 - 4.3.2 *SERMS* και μαστός
 - 4.3.3 *SERMS* και ουροποιητικό σύστημα
 - 4.3.4 *SERMS* και καρδιαγγειακό σύστημα
 - 4.3.5 *SERMS* και κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)
 - 4.4 Ασβέστιο και βιταμίνη D
 - 4.5 Φυτο-οιστρογόνα
 - 4.6 Φυτο- serms

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή
2. Μέθοδος
 - 2.1 Ανθρωπομετρικές μετρήσεις
 - 2.2 Βιοχημικές μετρήσεις
 - 2.3 Μετρήσεις οστικής πυκνότητας
 - 2.4 Γυναικολογικές και ψυχομετρικές μετρήσεις
 - 2.5 Στατιστική ανάλυση
3. Αποτελέσματα
4. Συζήτηση

Γ. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Δ. ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ε. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως **εμμηνόπαυση** ορίζεται η οριστική διακοπή της εμμήνου ρύσης στη γυναίκα.

Ο χρόνος εμφάνισής της είναι ανεξάρτητος από τον χρόνο εμφάνισης της πρώτης περιόδου και καθορίζεται κυρίως από παράγοντες **οικογενείς, γενετικούς και φυλετικούς**. Η χρονική περίοδος μετάβασης της γυναίκας από την αναπαραγωγική στην μη αναπαραγωγική περίοδο της ζωής της, ονομάζεται **κλιμακτήριος**.

Η μέση ηλικία εμφάνισης της εμμηνόπαυσης στον Δυτικό Κόσμο είναι τα 51,4 χρόνια, πράγμα που σημαίνει ότι το 1/3 της ζωής της η γυναίκα το περνά στην εμμηνοπαυσιακή περίοδο. Πράγματι, ο αριθμός των γυναικών που μπαίνουν στην εμμηνόπαυση και ζουν περισσότερα χρόνια της ζωής τους σ' αυτή έχει αυξηθεί δραματικά. Σήμερα, τουλάχιστον στο Δυτικό Κόσμο, υπολογίζεται πως το ~ 90% των γυναικών μπαίνουν στην εμμηνόπαυση και τουλάχιστον το 45-60% φθάνουν στην ηλικία των 75 χρόνων. Παρατηρείται μεγάλη αύξηση της εκατοστιαίας αναλογίας του πληθυσμού στο τελευταίο τμήμα της ζωής. Το ποσοστό όλων των >45 ετών Αμερικανίδων θα αυξηθεί από 34% το 1995 σε 43 % μέχρι το 2020. Το πρότυπο αυτό της ανάπτυξης συνοδεύεται από μεγάλες μεταβολές στις οικογενειακές, πολιτικές, ιατρικές και εμπορικές καταστάσεις της κοινωνικής μας ζωής .

Είναι μάλιστα χαρακτηριστικό ότι στην ηλικία αυτή των 45 με 60 ετών, το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού βρίσκεται στο ανώτερο σημείο της καριέρας του και γενικά αυτή η ηλικία κυριαρχεί σχεδόν σε όλους τους τομείς της κοινωνικής ζωής που αναφέρθηκαν, με ισότιμη πλέον συμμετοχή των γυναικών σε αυτές. Γίνεται φανερό πως οποιαδήποτε ευνοϊκή λειτουργική μεταβολή στις γυναίκες αυτής της ηλικίας λοιπόν, θα έχει τεράστιο αντίκτυπο, τόσο σε αυτές τις γυναίκες όσο και στην δομή και πρόοδο της κοινωνίας γενικότερα (1).

Μολονότι μετά την ηλικία των 50 η γονιμότητα είναι μηδενική, άλλες σωματικές διαδικασίες συνεχίζουν να λειτουργούν με την μέγιστη ικανότητα. Το γεγονός ότι οι γυναίκες μπαίνουν στην εμμηνόπαυση κατά την μέση ηλικία, με σχεδόν πλήρη διακοπή της ωοθηκικής τους λειτουργίας και πολύ νωρίτερα από τα υπόλοιπα συστήματα του ανθρώπου, διαχωρίζει τους ανθρώπους από τα υπόλοιπα θηλαστικά (1). Ο χρόνος επέλευσης της τελευταίας εμμήνου ρύσεως, που όπως

ορίστηκε είναι η εμμηνόπαυση, δεν μπορεί με ακρίβεια να καθορισθεί, καθώς η διακοπή της κυκλικότητας που χαρακτηρίζει την ωοθηκική λειτουργία κατά την αναπαραγωγική ηλικία διαφέρει στις γυναίκες και επίσης τα συμπτώματα που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση μπορεί να εκδηλωθούν πριν από αυτήν. Ο ακριβής μάλιστα χρόνος της εμμηνόπαυσης δεν μπορεί να καθορισθεί προτού περάσει ένα διάστημα, ώστε η παύση της εμμήνου ρύσεως να θεωρηθεί οριστική. Στην πραγματικότητα, το σύνολο των μεταβολών που προηγούνται ή ακολουθούν την τελευταία έμμηνο ρύση, δεν μπορούν να αποδοθούν με τον όρο εμμηνόπαυση, καθώς αυτός αποδίδει ένα πολύ μικρότερο χρονικό σημείο. Το βιολογικό φαινόμενο της προοδευτικής έκπτωσης της ωοθηκικής λειτουργίας μέχρι την εμφάνιση της εμμηνόπαυσης και το ορμονικό περιβάλλον αμέσως μετά, αποδίδονται με τον όρο **περιεμμηνόπαυση**.

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Κατά την περιεμμηνόπαυση παρατηρείται μια προοδευτική έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας που χαρακτηρίζεται από έντονη διακύμανση στην παραγωγή οιστρογόνων. Η συμπτωματολογία της περιεμμηνόπαυσης αντανακλά αυτές τις ορμονικές διακυμάνσεις και κλινικά χαρακτηρίζεται από άρρυθμους καταμήνιους κύκλους, που είναι αποτέλεσμα βράχυνσης της παραγωγικής φάσης του κύκλου και ανωορρηξίας.

Η εμμηνόπαυση αντίθετα ορίζεται από μόνιμη διακοπή της εμμήνου ρύσεως και μπορεί να συμβεί είτε φυσιολογικά, είτε ιατρογενώς (φάρμακα ή εγχείρηση). Η μέση ηλικία εμφάνισης της εμμηνόπαυσης είναι τα 51 έτη, ενώ σε ποσοστό 5%, εμφανίζεται πριν την ηλικία των 40, ενώ υπάρχει και ένα μικρό ποσοστό που εμφανίζεται μετά την ηλικία των 60. Η ηλικία της εμμηνόπαυσης καθορίζεται στο μεγαλύτερό της ποσοστό από γενετικούς παράγοντες, αλλά επηρεάζεται και από παράγοντες περιβαλλοντικούς, όπως το κάπνισμα, που την επιταχύνουν, ενώ άλλοι παράγοντες, όπως η πολυτοκία, την καθυστερούν.

Κατά την μετάβαση από την κυκλικότητα της αναπαραγωγικής ηλικίας στην εμμηνόπαυση και πολύ πριν την εμφάνιση αυτής, συμβαίνει ταχεία απώλεια των ωοθηκικών ωοθυλακίων. Πριν ακόμα εμφανισθούν οι οιστρογονικές διαταραχές που παρατηρούνται κατά την εμμηνόπαυση και οδηγούν σε αλλαγές στην

γυναικεία κυκλικότητα, έχει ήδη συμβεί σημαντική ελάττωση της αναπαραγωγικής ικανότητας, κάτι που μπορεί να χαρακτηριστεί και ως ωθητική ανεπάρκεια των γαμετών.

Είναι γνωστό ότι ο υψηλός αριθμός των αρχέγονων ωοθυλακίων κατά την 20^η εμβρυϊκή εβδομάδα, περίπου 7.000.000, υφίσταται σταθερή προοδευτική εξαφάνιση μέσω μηχανισμού ατρησίας. Κατά την γέννηση, έχουν απομείνει στις ωοθήκες συνολικά περίπου 800.000 ωοθυλάκια, καθώς έχει συμβεί ατρησία σε αριθμό ήδη 80% των αρχικών ωοθυλακίων, ενώ στην εφηβεία έχουν απομείνει περίπου 250.000 ωοθυλάκια (2). Περίπου 450 ωοθυλάκια θα υποστούν ωοθυλακιόρρηξη κατά την διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας της γυναίκας. Για κάθε ένα από αυτά τα κυρίαρχα ωοθυλάκια ενός εμμηνορρυσιακού κύκλου περίπου 1000 ωοθυλάκια θα αποπύπτουν με την μέθοδο της ατρησίας. Μετά την ηλικία των 37 η απώλεια είναι ακόμα ταχύτερη και τελικά, κατά την εμμηνόπαυση, λιγότερα από 1000 ωοθυλάκια θα έχουν παραμείνει στις ωοθήκες (3).

Καθώς η εκκριτική ικανότητα των ωοθυλακίων εξασθενεί, παρατηρείται αντίστοιχη ελάττωση των παραγόντων που ρυθμίζουν την έκκριση της FSH από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Ειδικότερα, η ελάττωση της ανασταλτίνης Β, λόγω μείωσης των πρωτογενών ωοθυλακίων, στην αρχή της αναπαραγωγικής φάσης, συνοδεύεται από αντίστοιχη αύξηση των επιπέδων της FSH. Η ανασταλτίνη-β παράγεται από τα κύτταρα της κοκκώδους στοιβάδας των πρωτογενών ωοθυλακίων, καθώς και αυτών που μόλις έχουν αποκτήσει άνδρο. Η μείωση της ανασταλτίνης ακολουθεί την μείωση του αριθμού των πρωτογενών ωοθυλακίων κατά αντίστοιχο τρόπο (4). Οι μεταβολές αυτές ακολουθούν από νωρίς την αύξηση της ηλικίας και οφείλονται στην μείωση της αρνητικής παλίνδρομης δράσης στο επίπεδο του υποθαλάμου-υπόφυσης. Είναι χαρακτηριστικό ότι σε γυναίκες ηλικίας 30 ετών με ωορρηξία, τα επίπεδα της FSH είναι σημαντικά υψηλότερα, συγκρινόμενα με τα αντίστοιχα επίπεδα γυναικών με ωορρηξία και ηλικία 20 ετών (5).

Με την είσοδο στην μακρά περίοδο της περιεμμηνόπαυσης, η αύξηση των γοναδοτροφινών συνοδεύει την μείωση της ανασταλτίνης και των οιστρογόνων και αντικατοπτρίζει την έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας της ωοθήκης. Η υπερέκκριση γοναδοτροφινών από την υπόφυση οδηγεί σε υπερδιέγερση των ωοθυλακίων και σε αύξηση του φαινομένου της ατρησίας, δηλαδή απώλεια μεγαλύτερου αριθμού ωοθυλακίων. Η επακόλουθη μείωση των υποδοχέων των

γοναδοτροπινών είναι ο κύριος λόγος της απώλειας της ικανότητας ανταπόκρισης των ωοθηκών σε αυτές και η κύρια αιτία παύσης της λειτουργίας τους (6). Η αύξηση της FSH είναι διαλείπουσα κατά την περιεμμηνόπαυση, το ίδιο αναξιόπιστα είναι και τα επίπεδα των οιστρογόνων. Σημαντικός είναι ο προσδιορισμός της LH, καθώς αποκλείει το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, ειδικότερα σε νεαρότερα άτομα. Η προλακτίνη μπορεί να εμφανίζει μικρή μείωση, λόγω της μείωσης των οιστρογόνων. Τα επίπεδα των ανδρογόνων επίσης μπορεί να εμφανίζουν μια μικρή ελάττωση κατά την περιεμμηνόπαυση.

Κατά την είσοδο στην εμμηνόπαυση, η ικανότητα εξέλιξης των ωοθυλακίων και παραγωγής στεροειδών έχει εκλείψει. Τόσο η οιστραδιόλη (E2) όσο και η οιστρόνη (E1) μειώνονται κατακόρυφα, η οιστραδιόλη (E2) μάλιστα σε μεγαλύτερο βαθμό, καθώς σημαντικό μέρος της οιστρόνης προέρχεται από την περιφερειακή αρωματοποίηση των ανδρογόνων. Σε παχύσαρκες μάλιστα γυναίκες παρατηρείται μια σχετικά υψηλότερη μέση τιμή οιστρογόνων στην κυκλοφορία. Κατά την εμμηνόπαυση η σχέση οιστραδιόλης (E2) προς οιστρόνη (E1) αναστρέφεται και ενώ στην αναπαραγωγική ηλικία η βιολογικά πολύ δραστικότερη οιστραδιόλη (E2) υπερτερεί, στην εμμηνόπαυση καθίσταται η οιστρόνη (E1) σαν το κύριο οιστρογόνο. Η έλλειψη της οιστραδιόλης είναι η κύρια αιτία εμφάνισης των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων .

Οι μετεμμηνοπαυσιακές ωοθήκες συνεχίζουν να παράγουν ανδρογόνα. Η ωοθηκική παραγωγή ανδρογόνων εξαρτάται από τη δράση της LH. Τα επίπεδα της ανδροστενδιόνης και της τεστοστερόνης σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, είναι υψηλότερα από γυναίκες οι οποίες έχουν υποβληθεί σε ωοθηκεκτομή. Τα επινεφριδικά ανδρογόνα επίσης (ανδροστενδιόνη, δευδροεπιανδροστερόνη και θεική δευδροεπιανδροστερόνη) συνεχίζουν να παράγονται αλλά με μειούμενους ρυθμούς σε συνάρτηση με την ηλικία, περίπου 2% ετησίως (7).

Ενώ η παραγωγή οιστρογόνων κατά την εμμηνόπαυση ανέρχεται σε ποσοστό 20% περίπου της αντίστοιχης προεμμηνοπαυσιακής, το ποσοστό της παραγωγής ανδρογόνων μετεμμηνοπαυσιακά ανέρχεται στο 70% της αντίστοιχης προεμμηνοπαυσιακής. Η τεστοστερόνη παράγεται πριν από την εμμηνόπαυση με ρυθμό 250 μγ ανά ημέρα. Η παραγωγή της είναι κατά 25% ωοθηκική, ενώ το υπόλοιπο είναι επινεφριδική. Μετά την εμμηνόπαυση ο ρυθμός παραγωγής είναι 180 μγ ανά ημέρα, από τα οποία το 40 % παράγεται από την ωοθήκη και το 60 %

από τα επινεφρίδια (8). Η τεστοστερόνη αρωματοποιείται στην περιφέρεια σε οιστραδιόλη E2. Η ανδροστενδιόνη (Δ4-A), παράγεται πριν την εμμηνόπαυση με ρυθμό 3 μγ την ημέρα. Κατά 50 % συνεισφέρουν η ωοθήκη και τα επινεφρίδια. Μετά την εμμηνόπαυση ο ρυθμός μειούται σε 1.5 μγ την ημέρα και η κύρια πηγή της είναι τα επινεφρίδια. Η ανδροστενδιόνη αρωματοποιείται περιφερικά σε οιστρόνη E1, αποτελώντας την κύρια πηγή παραγωγής του οιστρογόνου αυτού.

Όπως αναφέρθηκε, σημαντικό μέρος της κυκλοφορούσας τεστοστερόνης προέρχεται από περιφερική μετατροπή των επινεφριδιακών ανδρογόνων. Τα επίπεδα της τεστοστερόνης στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες λοιπόν, καθορίζονται σε σημαντικό βαθμό από τα επινεφρίδια. Τα επίπεδα της ελεύθερης ή βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης είναι δυνατόν ακόμα και να αυξηθούν, λόγω της ελάττωσης της σφαιρίνης που δεσμεύει τα στεροειδή του φύλου (SHBG), σαν αποτέλεσμα της οιστρογονικής μείωσης. Η χορήγηση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης αυξάνει τα επίπεδα της σφαιρίνης και εμμέσως οδηγεί σε μείωση των επιπέδων της ελεύθερης τεστοστερόνης.

Εκτός από μεταβολές του άξονα «υποθάλαμος- υπόφυση- ωοθήκες», πρόσθετες ενδοκρινικές μεταβολές λαμβάνουν χώρα κατά την περιεμμηνόπαυση (9). Ελαττώνονται τα επίπεδα της GH και του IGF-1 (10), αυξάνεται η αντίσταση στην ινσουλίνη (11) και μειώνεται η μελατονίνη από την επίφυση(12).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ- ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ- ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ

Οι κλινικές παράμετροι που απασχολούν τη γυναίκα κατά την περίοδο της περιεμμηνόπαυσης είναι η εμφάνιση της εμμήνου ρύσεως σε ακανόνιστα χρονικά διαστήματα, η κλιμακτηριακή συμπτωματολογία, με προεξάρχουσα την εμφάνιση των εξάψεων και η αδυναμία σύλληψης.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της περιεμμηνόπαυσης αρχίζουν πολύ καιρό μετά την έναρξη των ορμονικών μεταβολών. Η περίοδος αυτή χαρακτηρίζεται από μεγάλη διακύμανση στην οιστρογονική παραγωγή, ωστόσο τα επίπεδα των οιστρογόνων είναι κατά μέσο όρο αυξημένα (13). Τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων οδηγούν σε πάχυνση του ενδομητρίου και μηνορραγίες. Οι μηνορραγίες κατά την περιεμμηνόπαυση είναι αυξημένες σε ποσοστό 20% σε σύγκριση με τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (14). Σταγονοειδής αιμόρροια μπορεί να

παρουσιαστεί στη μέση του κύκλου, ενώ εμφάνιση αιμορραγιών μπορεί να αποδοθεί και σε αύξηση του μεγέθους ινομυωμάτων ή πολυπόδων, η οποία ευνοείται στην περίοδο αυτή.

Η διάρκεια του κύκλου αυξομειώνεται. Στις αρχικές φάσεις της περιεμμηνόπαυσης η διάρκεια του κύκλου μειώνεται, καθώς ελαττώνεται η παραγωγική φάση, ενώ παραμένει σταθερή η εκκριτική (15). Αυτό οφείλεται στην υπερδιέγερση που δέχονται οι ωοθήκες, καθώς αυξάνονται τα επίπεδα των γοναδοτροπινών, με αποτέλεσμα την ταχύτερη ωρίμανση του επικρατούντος ωοθυλακίου και την ωορρηξία (16).

Καθώς ο αριθμός των ωοθυλακίων θα μειώνεται παραπέρα, άρα και των υποδοχέων γοναδοτροπινών σε αυτές, οι ωοθήκες δεν θα υπόκεινται στον ίδιο έλεγχο από τον άξονα, η διάρκεια του κύκλου θα αυξάνει και οι κύκλοι θα εμφανίζονται πιο αραιά μέχρι και την εγκατάσταση της εμμηνόπαυσης (17).

Η γονιμότητα κατά την περιεμμηνόπαυση είναι ελαττωμένη, αλλά και σε περίπτωση σύλληψης υπάρχει αυξημένο ποσοστό αυτόματων αποβολών, μέχρι και σε ποσοστό 50 % (18).

Η χαρακτηριστικότερη και πιο συχνή έκφραση της κλιμακτηριακής συμπτωματολογίας είναι οι αγγειοκινητικές διαταραχές που εμφανίζονται με τη μορφή αιφνίδιων εξάψεων και νυχτερινών εφιδρώσεων (19). Αρχίζουν στην περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο και στο 55% των γυναικών συνεχίζονται για 5 χρόνια, ενώ σε ποσοστό 35% συνεχίζονται για πολύ περισσότερο (20). Τα επεισόδια είναι εντονότερα κατά τη διάρκεια της νύχτας, μπορούν να διαρκούν από 30 δευτερόλεπτα έως και 5 λεπτά και μπορεί να συνοδεύονται από αίσθημα παλμών, αδυναμία, κεφαλαλγία, λιποθυμική τάση, ίλιγγο. Συχνά καταλήγουν σε εφιδρώσεις και αίσθημα ψύχους.

Τα φαινόμενα αυτά φαίνεται να εμφανίζονται περισσότερο σε διαστήματα απότομης πτώσης οιστρογόνων παρά σε περιόδους όπου τα οιστρογόνα είναι σταθερά χαμηλά. Η απότομη πτώση των οιστρογόνων επιδρά στο θερμορυθμιστικό κέντρο του εγκεφάλου (21). Τα οιστρογόνα διατηρούν σταθερό το θερμορυθμιστικό κέντρο του εγκεφάλου, διαμέσου οπιοειδών όσο και διαμέσου της ρύθμισης του μεταβολισμού της νορεπινεφρίνης. Οι διακυμάνσεις των επιπέδων των οιστρογόνων οδηγούν σε μειωμένα επίπεδα β-ενδορφίνης και σε αύξηση του κλάσματος νορεπινεφρίνης/ ντοπαμίνης, με αποτέλεσμα την αύξηση της θερμοκρασίας, την αύξηση της αιματικής ροής, την αγγειοδιαστολή στο

υποδόριο αγγειακό δίκτυο και τελικά την απώλεια θερμότητας. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την πτώση της κεντρικής θερμοκρασίας και το επακόλουθο ρίγος και αγγειοσυστολή για την αποκατάστασή της.

Στην αύξηση της παραγωγής επινεφρίνης που σχετίζεται με την πτώση των οιστρογόνων, όσο και στην αύξηση της δραστηριότητας του άξονα «υποθάλαμος- υπόφυση- επινεφρίδια» που παρατηρείται κατά την περιεμμηνόπαυση, αποδίδονται και οι απότομες αλλαγές στον ψυχισμό της γυναίκας(22). Ψυχοσωματικές εκδηλώσεις όπως ευερεθιστότητα, αίσθημα άγχους, ευμεταβλητότητα της διάθεσης, δυσκολία συγκέντρωσης, διαταραχές μνήμης, ελάττωση σεξουαλικής επιθυμίας και σε ακραίες περιπτώσεις κατάθλιψη μπορούν να απαντούν συχνά κατά την περι/εμμηνόπαυση (23).

Εκτός από τις ορμονικές μεταβολές και τις διακυμάνσεις που αναφέρθηκαν, οι εκδηλώσεις αυτές μπορεί να αποδίδονται και σε άλλους παράγοντες, όπως οι διαταραχές ύπνου και η κόπωση που εμφανίζονται σαν αποτέλεσμα των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων και των νυχτερινών εφιδρώσεων της γυναίκας(24). Μια τρίτη προσέγγιση του φαινομένου δεν θα μπορούσε παρά να είναι και η ψυχαναλυτική προσέγγιση, που τονίζει τη σημασία της απώλειας της αναπαραγωγικής ικανότητας στη γυναίκα, ειδικά στην άτοκο. Δεν πρέπει φυσικά να ξεχνούμε και την ευρύτερη κοινωνική θέση της γυναίκας τη δεδομένη χρονικά στιγμή καθώς φαινόμενα τέτοια εμφανίζονται συνήθως σε μια εποχή που η γυναίκα αντιμετωπίζει και άλλες καθημερινές προκλήσεις όπως η συνταξιοδότηση, ενώ εμφανίζονται και προβλήματα που σχετίζονται με την έλευση του γήρατος και την κακή υγεία.

Πράγματι, η φυσιολογική διαδικασία της γήρανσης προκαλεί νοσηρές μεταβολές στο ανθρώπινο σώμα. Η διακοπή της ωοθηκικής λειτουργίας και η πτώση των οιστρογόνων της γυναίκας είναι ένας δραματικός κρίκος στην αλυσίδα της γήρανσης. Ωστόσο, η μεταβολή αυτή από μόνη της δεν αρκεί για να ερμηνεύσει ότι άλλες επιβλαβείς μεταβολικές αλλαγές, όπως το μετεμμηνοπαυσιακό μεταβολικό σύνδρομο, αποτελούν μέρος της διαδικασίας της γήρανσης, καθώς μπορούν να αντιστραφούν ύστερα από χορήγηση ορμονικής θεραπείας (25).

Η άποψη ότι η εμμηνόπαυση οδηγεί σε μακροπρόθεσμη αύξηση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών νοσημάτων θεωρείται δεδομένη (26). Καρδιαγγειακά νοσήματα όπως στεφανιαία νόσος, έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό

εγκεφαλικό επεισόδιο είναι σχετικά σπάνια στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αλλά αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ωστόσο, υπάρχει απουσία μεγάλων επιδημιολογικών μελετών σχετικά με το αν η φυσική εμμηνόπαυση οδηγεί σε αύξηση της καρδιαγγειακής νόσου αφέαυτής (27). Μελέτες που υπάρχουν δεν δείχνουν συσχέτιση των ενδογενών οιστρογόνων με την ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου (27). Πάντως, γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας δείχνουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην ινσουλίνη σε σχέση με άνδρες της ίδια ηλικίας, παρόμοιου βάρους και παρόμοιας φυσικής δραστηριότητας (28). Αυτή η διαφορά των δύο φύλων στην αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να εξηγήσει την συχνότερη στους άνδρες εμφάνιση διαταραχών του μεταβολισμού των υδατανθράκων και διαταραχών του μεταβολισμού των λιπιδίων. Είναι λοιπόν πιθανόν, καρδιοπροστατευτικές δράσεις των οιστρογόνων να μπορούν να αποδοθούν στην αυξημένη ευαισθησία των ιστών στην δράση της ινσουλίνης, δράση που δεν υφίσταται με την εμμηνόπαυση.

Αυτό που σίγουρα είναι αδιαπραγμάτευτο είναι πως μια σειρά παραγόντων που σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο και τον μηχανισμό πήξης επιδεινώνονται με την εμμηνόπαυση (29), ωστόσο τονίστηκε ήδη πως δεν είναι ξεκάθαρο αν αυτό οφείλεται στην εμμηνόπαυση ή είναι φυσικό επακόλουθο του γήρατος. Τέτοιοι σημαντικοί για την καρδιαγγειακή επιδείνωση παράγοντες είναι η αύξηση της LDL χοληστερόλης, η μείωση της HDL χοληστερόλης, η αύξηση των τριγλυκεριδίων, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης και η εμπλοκή παραγόντων όπως η λιποπρωτεΐνη (a), το ινωδογόνο, ο αναστολέας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου (PAI-1), ο παράγων von Willebrand και η ενδοθηλίνη (30). Αυτές οι παράμετροι αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου.

Η σημασία των οιστρογόνων στο ανθρώπινο σώμα μπορεί να αποδειχθεί σαφώς λόγω της εκτεταμένης κατανομής των οιστρογονικών υποδοχέων σε όλα σχεδόν τα όργανα. Μολονότι η οιστρογονική ανεπάρκεια δεν αναγνωρίζεται ως ενδοκρινοπάθεια, είναι γεγονός πως η θεραπεία με οιστρογόνα θα μπορούσε να έχει ευεργετικές επιδράσεις σε μια σειρά από όργανα και συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού.

Φυσικά, κάθε όργανο έχει διαφορετική συγκέντρωση και τύπους οιστρογονικών υποδοχέων. Αυτό σημαίνει την ύπαρξη πληθώρας δυνατοτήτων και εφαρμογών θεραπευτικής παρέμβασης.

Η υποοιστρογοναιμία στο κατώτερο ουροποιητικό σύστημα εκδηλώνεται με τη μορφή συχνών κενώσεων της ουροδόχου κύστης, αίσθημα ακράτειας ούρων, πόνου ή καύσου κατά τις κενώσεις και εμφάνισης υποτροπιάζουσας κυστίτιδας ή ουρηθρίτιδας. Τα προβλήματα αυτά αποδίδονται στη μείωση του κολλαγόνου της ουρήθρας (31) και στη μεταβολή της ευαισθησίας των α- αδρενεργικών υποδοχέων (32). Η υποοιστρογοναιμία προκαλεί ατροφία του κολπικού επιθηλίου και ξηρότητα με αποτέλεσμα πόνο κατά την σεξουαλική επαφή (33). Κατά την γυναικολογική εξέταση, ο κόλπος είναι πιο στενός και τα τοιχώματά του μοιάζουν πιο λεπτά και λιγότερο ελαστικά.

Η αρνητική επίδραση στο κολλαγόνο ευθύνεται για την ατροφία του δέρματος. Το δέρμα χάνει την ελαστικότητά του, γίνεται ξηρό και εμφανίζει ρυτίδωση (34). Η τρίχωση του εφηβαίου και της μασχάλης γίνεται αραιότερη και η τρίχα λεπτότερη. Η ελαστικότητα των μαστών επίσης μειώνεται.

Η ελάττωση των στεροειδών ορμονών εμφανίζει ιδιαίτερα σημαντική επίπτωση στην απώλεια οστικής μάζας, που παρατηρείται ήδη από την όψιμη φάση της περιεμμηνόπαυσης και συνεχίζεται κατά την πενταετία που ακολουθεί την τελευταία έμμηνο ρύση. Ήδη από την περιεμμηνόπαυση, υπάρχει μείωση της οστικής πυκνότητας του σπογγώδους οστού κατά 2% ανά έτος, ακόμα και αν η περίοδος αυτή δεν χαρακτηρίζεται από υποοιστρογοναιμία, αλλά αντίθετα παρατηρούνται πολλές φορές αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων. Την πιθανότερη εξήγηση αποτελεί η δυσμενής μεταβολή του οστικού μικροπεριβάλλοντος, απότοκος της μεταβολής του άξονα «υποθάλαμος- υπόφυση- ωθήκες/ επινεφρίδια». Παρατηρούνται λοιπόν αυξημένοι δείκτες οστικής απορρόφησης (τελοπεπίδια κολλαγόνου), χωρίς αύξηση δεικτών οστικού σχηματισμού (αλκαλική φωσφατάση, οστεοκαλσίνη).

Η εμμηνόπαυση χαρακτηρίζεται από οστεοπόρωση τύπου 1. Θεωρείται κατάσταση ταχείας απώλειας οστού. Ιστολογικές βλάβες επέρχονται τόσο στο φλοιώδες όσο και στο σπογγώδες οστό. Οι οστεοδοκίδες αραιώνουν και λεπταίνουν, εγκαθιστώντας έτσι αλλαγή στην αρχιτεκτονική του οστού. Η έλλειψη της 17β- οιστραδιόλης δρα στους οστεοκλάστες αλλά δρα αρνητικά και στους οστεοβλάστες. Η έλλειψη οιστραδιόλης, η οποία αυξάνει σε τοπικό επίπεδο μια σειρά κυτοκινών που παράγονται από τους οστεοβλάστες και δρουν παρακρινικά, όπως η ιντερλευκίνη 1 (IL- 1) και η ιντερλευκίνη 6 (IL- 6), οδηγεί σε

οστεοκλαστογένεση (άρα αποδόμηση αυξημένης ποσότητας οστού), οδηγώντας τελικά στη δημιουργία αρνητικού ισοζυγίου οστού.

Επίσης, η έλλειψη οιστρογόνων μπορεί να οδηγήσει σε υπασβεσταιμία, καθώς η έλλειψη οιστρογόνων επιδρά στο εντερικό επιθήλιο (όπου επίσης διαθέτει υποδοχείς της 17β- οιστραδιόλης), οδηγώντας σε μείωση της απορρόφησης ασβεστίου (35).

Τελειώνοντας με το ερειστικό σύστημα να αναφέρουμε την οστεοαρθρίτιδα που παρατηρείται κατά την εμμηνόπαυση, καθώς ο χόνδρος διαθέτει επίσης μεγάλο αριθμό οιστρογονικών υποδοχέων. Αφορά κυρίως μεγάλες αρθρώσεις, όπως την κατά γόνα και την κατά ισχίον άρθρωση.

Η εμμηνόπαυση έχει επίσης συσχετισθεί με την αύξηση της επίπτωσης της νόσου Alzheimer, όπως και την έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών (36).

Υποδοχείς οιστρογόνων έχουν βρεθεί τόσο στον ιππόκαμπο και τους μετωπιαίους λοβούς του εγκεφάλου, περιοχές που εξυπηρετούν την προφορική και κινητική μνήμη, όσο και στην παρεγκεφαλίδα, στην αμυγδαλή και στα νευρογλοία (37). Τα οιστρογόνα σαφώς διαδραματίζουν θεμελιώδη ρόλο στην εξέλιξη και λειτουργία του ΚΝΣ. Τούτο, αποδεικνύεται και από την παρατήρηση αξιοσημείωτων διαφοροποιήσεων στη δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου στον άνδρα και στη γυναίκα, όπως στον αριθμό των νευρώνων σε συγκεκριμένες περιοχές, στη δομή των δενδριτών, στη δομή της μεμβράνης των νευρώνων και στον αριθμό των υποδοχέων των ενδορφινών (38). Η διαφορετική έκφραση των υποδοχέων των οιστρογόνων σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου ανάμεσα στον άνδρα και στην γυναίκα καταδεικνύει την εξάρτηση σε μεγάλο βαθμό της διαφορετικής οργάνωσης αυτών των συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου, από τα στεροειδή του φύλου (39). Τα οιστρογόνα παίζουν ρόλο στη ρύθμιση της σύνθεσης, της έκκρισης και του μεταβολισμού νευροπεπτιδίων και νευροστεροειδών, καθώς και στην έκφραση των υποδοχέων τους στον νευρώνα (40). Ως παράδειγμα, στη θέση CA1 του ιππόκαμπου, μια περιοχή που προσβάλλεται από τη νόσο Alzheimer, τα οιστρογόνα αυξάνουν τον αριθμό των απολήξεων των πυραμιδικών νευρώνων (41). Η ελάττωση στα επίπεδα των οιστρογόνων κατά την μετάβαση στην εμμηνόπαυση, ακολουθείται από έκπτωση στις γνωστικές λειτουργίες (42), στην μνήμη, στην ικανότητα εστίασης της προσοχής και στην ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών (43). Οι περισσότερες διαταραχές εντοπίζονται στις περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με τις γνωστικές λειτουργίες, όπως ο

ιππόκαμπος και ο μετωπιαίος λοβός (44) και ενοχοποιούνται για νευροψυχιατρικές διαταραχές, όπως η νόσος Alzheimer.

Η νόσος Alzheimer χαρακτηρίζεται από επιλεκτική εκφύλιση νευρώνων, κυρίως στον ιππόκαμπο και σε περιοχές του φλοιού του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα προοδευτική απώλεια μνήμης, διαταραχές της συμπεριφοράς και των δεξιοτήτων. Ο ρόλος των οιστρογόνων στηρίζεται από μελέτες που δείχνουν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας και της εμφάνισης της νόσου με τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων. Αντίθετα, γυναίκες που διατηρούσαν φυσιολογικά επίπεδα οιστρογόνων κατά την εμμηνόπαυση, προσβάλλονταν σπανιότερα από τη νόσο (45). Επίσης, μελέτες έδειξαν ότι γυναίκες που έλαβαν ορμονική θεραπεία εμφάνισαν μειωμένη επίπτωση, αλλά και καθυστέρηση στην εμφάνιση της νόσου (46), αλλά μόνο όταν χορηγείται νωρίς κατά την μετάβαση στην εμμηνόπαυση. Όταν η θεραπεία χορηγείται αργότερα, έδειξε να μην είναι το ίδιο αποτελεσματική (47, 48).

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΗΝ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ

Η ιατρική παρέμβαση αναμφίβολα, δεν μπορεί παρά να στοχεύει στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων που η έλλειψη οιστρογόνων σταδιακά επιφέρει, όπως είναι οι εξάψεις αλλά και διάφορες ψυχοσωματικές εκδηλώσεις που αυτή συνοδεύει και στην αντιμετώπιση των άμεσων ή μακροπρόθεσμων επιπτώσεων της εμμηνόπαυσης. Δηλαδή να αντιμετωπίσει την ατροφία του κολπικού επιθηλίου και τις συνέπειες στο κατώτερο ουροποιητικό σύστημα, να προλάβει τις συνέπειες της ελάττωσης των οιστρογόνων και τις αλλαγές που αυτές επιφέρουν σε καρδιαγγειακό και σκελετό, αλλά και την έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών.

Η ορμονική θεραπεία δεν μπορεί επίσης παρά να αποτελεί μέρος μιας συνολικής στρατηγικής που θα περιλαμβάνει αλλαγή στον τρόπο ζωής, με την υιοθέτηση υγιεινών συνηθειών ως προς την άσκηση, την δίαιτα, την αποφυγή του καπνίσματος και της υπερκατανάλωσης αλκοόλ και τη γενικότερη επιδίωξη ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής. Η ορμονική θεραπεία περιλαμβάνει μια πληθώρα επιλογών ως προς τα ορμονικά προϊόντα και τον τρόπο χορήγησης τους, με διαφορετικά πιθανώς οφέλη αλλά και κινδύνους. Τόσο τα οφέλη, όσο και οι κίνδυνοι από την θεραπεία είναι διαφορετικά για τις γυναίκες που βρίσκονται στην αρχή της εμμηνόπαυσης ή στην περιεμμηνόπαυση, από τις πιο ηλικιωμένες μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς (49). Είναι βασική αρχή της ορμονικής θεραπείας η εξατομίκευση της αγωγής και η διαμόρφωσή της με βάση τις πραγματικές ανάγκες τις γυναίκας, με βάση το ατομικό και κληρονομικό ιστορικό, με βάση τα αποτελέσματα των εξετάσεων αλλά και τις ίδιες τις προτιμήσεις ή ακόμα και τους φόβους των ίδιων των γυναικών. Εδώ φυσικά θεωρείται αυτονόητη υποχρέωση του θεράποντος ιατρού η αναλυτική ενημέρωση των γυναικών για τα οφέλη και τους δυνητικούς κινδύνους της ορμονικής θεραπείας, όπως και η από κοινού χάραξη της θεραπείας αυτής (50).

Οι γυναίκες που λαμβάνουν ορμονική θεραπεία πρέπει να διατηρούν μια επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό τους και τουλάχιστον μια φορά το χρόνο πρέπει να γίνεται η επίσκεψη της ασθενούς κατά την οποία θα λαμβάνει χώρα η κλινική εξέταση, ανασκόπηση του ιστορικού και οι ενδεδειγμένες εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις, όπως και η συνολική αποτίμηση της θεραπείας μέχρι εκείνη τη στιγμή και η απόφαση για συνέχιση ή τροποποίηση της αγωγής αυτής.

Εξατομίκευση της ορμονικής αγωγής σημαίνει επιλογή του σχήματος, της οδού χορήγησης, του χρόνου έναρξης (timing), της δόσης και της διάρκειας της θεραπευτικής αγωγής. Ο στόχος είναι η μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας της αγωγής όπως αυτή περιγράφηκε (ποιότητα ζωής, ελαχιστοποίηση εκδηλώσεων εμμηνόπαυσης και πρόληψη συνεπειών σε καρδιαγγειακό, σκελετό και ΚΝΣ), με ταυτόχρονη ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας και ιδίως του καρκίνου του μαστού και της αποφυγής καρδιαγγειακών συμβαμάτων (αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεις).

Ως προς τα θεραπευτικά μέσα, προσφέρονται η ορμονική θεραπεία με οιστρογόνο- προγεσταγόνο ή μόνο οιστρογόνο εάν δεν υπάρχει μήτρα ή και η χρησιμοποίηση κολπικών κρεμών για την αντιμετώπιση της ξηρότητας του κόλπου, η χρήση τιβολόνης ή ραλοξιφαίνης για την οστεοπόρωση, όπως και η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου, βιταμίνης D και η χρήση διφωσφονικών.

Οι *θεραπευτικές προκλήσεις* που συναντά ο ειδικός στο ιατρείο εμμηνόπαυσης συνήθως εμπίπτουν σε τρεις ευρείες κατηγορίες: 1. γυναίκες με πρώιμη εμμηνόπαυση (<45 έτη) ή πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια (< 40 έτη), οι οποίες και επιβάλλεται να λάβουν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, 2. γυναίκες που φυσιολογικά ευρίσκονται σε εμμηνόπαυση (> 45 έτη) και κλημακτηριακή συμπτωματολογία, όπως εξάψεις και αϋπνία, ουρογεννητική ατροφία και σεξουαλικές ή ψυχικές διαταραχές και 3. γυναίκες οι οποίες ευρίσκονται μεν σε εμμηνόπαυση αλλά δεν εμφανίζουν ιδιαίτερη κλημακτηριακή συμπτωματολογία και οι οποίες προσέρχονται για πρόληψη ή θεραπεία οστεοπόρωσης και για πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου.

Στην πρώτη περίπτωση, ήδη τονίστηκε ότι η ορμονική θεραπεία με οιστρογόνα είναι επιβεβλημένη. Πρέπει να τονιστεί πως ο όρος πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια αναφέρεται σε διακοπή της εμμηνορρυσίας πριν από την ηλικία των 40 ετών (51). Ο όρος είναι σωστότερος από τον όρο πρόωρη εμμηνόπαυση στις γυναίκες αυτές, καθώς έχει αποδειχθεί ότι γυναίκες με πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια έχουν διαλείπουσα ωοθηκική λειτουργία (52) και μάλιστα έχουν παρατηρηθεί αυτόματες κυήσεις ακόμα και μετά τη διάγνωση της νόσου (53). Λόγω της μακροχρόνιας έλλειψης των ωοθηκικών στεροειδών οι γυναίκες αυτές εμφανίζουν σοβαρά προβλήματα υγείας. Συγκρινόμενες με γυναίκες σε φυσιολογική εμμηνόπαυση, οι γυναίκες αυτές παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για οστεοπόρωση (54) και καρδιαγγειακά νοσήματα (55). Τελικά, γυναίκες με πρόωρη

ωοθηκική ανεπάρκεια έχουν σημαντικά μεγαλύτερη θνητότητα σε σχέση με γυναίκες με φυσιολογική εμμηνόπαυση (56). Οι γυναίκες λοιπόν αυτές πρέπει να λάβουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, αυτή θα είναι μακροχρόνια, τουλάχιστον μέχρι την ηλικία της φυσιολογικής εμμηνόπαυσης και θα πρέπει να καλύπτει την ανεπάρκεια των ωοθηκικών στεροειδών. Σε γενικές γραμμές, για την πρόληψη των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων και της οστεοπόρωσης, η δοσολογία της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης σε νέες γυναίκες με πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια θα είναι μεγαλύτερη από τις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Στην περίπτωση γυναικών με φυσιολογική εμμηνόπαυση και κλιμακτηριακή συμπτωματολογία πρέπει να εκτιμηθεί η γυναίκα από πλευράς κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και για κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Εάν η γυναίκα δεν ευρίσκεται σε ομάδα υψηλού κινδύνου για καρκίνο του μαστού (συγγενής α' βαθμού με τη νόσο, απουσία καλοήθους πάθησης μαστού, φυσιολογικό BMI) και για θρομβωτικό επεισόδιο (απουσία ατομικού ή οικογενειακού ιστορικού, φυσιολογικό BMI, όχι κάπνισμα, όχι στεφανιαία νόσος ή ΣΔ), τότε μπορούμε με ασφάλεια να χορηγήσουμε ορμονική θεραπεία χαμηλής δόσης για όσο διάστημα διαρκεί η συμπτωματολογία. Εάν μετά από πάροδο 5 ετών η συμπτωματολογία επιμένει (ή επανεμφανιστεί μετά από διακοπή της αγωγής), μπορούμε να συνεχίσουμε με ακόμα χαμηλότερες δόσεις.

Τέλος, σε γυναίκες χωρίς συμπτωματολογία, η θεραπευτική μας προσέγγιση αφορά την πρόληψη οστεοπόρωσης και περιλαμβάνει ασβέστιο, SERMS, διφωσφονικά, ανασυνδιασμένη παραθορμόνη και την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου η οποία περιλαμβάνει κυρίως αλλαγή του τρόπου ζωής, με υιοθέτηση ενός πλέον υγιεινού τρόπου ζωής καθώς και υπολιπιδαιμικούς παράγοντες.

1. ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (Ο.Θ.)

Η εμπλοκή της ορμονικής θεραπείας στην θεραπευτική αντιμετώπιση της εμμηνόπαυσης έχει υπάρξει αντιφατική και μπερδεμένη. Η ολοκληρωτική, κατά το παρελθόν, αποδοχή της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης έχει δεχτεί καίριο πλήγμα από τη δημοσιοποίηση σημαντικών ερευνών με αντικρουόμενα, πολλές φορές, αποτελέσματα και έχει αντικατασταθεί από το σκεπτικισμό ως προς την αξία ή και την ασφάλεια των σκευασμάτων αυτών για την γυναίκα. Ο τεράστιος

αριθμός των μελετών που έχουν εκπονηθεί και δημοσιοποιηθεί πάνω στο συγκεκριμένο ζήτημα πάντως συγκλίνουν στην αποδοχή της ΟΘ σε μια σειρά παραμέτρων, χωρίς όμως να παραβλέπουν τις δυσμενείς επιπτώσεις της ΟΘ στην αύξηση κυρίως της συχνότητας της εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου και του μαστού. Αντικρουόμενα έχουν υπάρξει κάποιες φορές και τα αποτελέσματα της ΟΘ αναφορικά με την δράση της στο καρδιαγγειακό.

Ήδη από το 1946 είχαν εκφραστεί οι πρώτες απόψεις για πιθανή σχέση ανάμεσα στην χορήγηση οιστρογόνου για ορμονική θεραπεία και την εμφάνιση καρκίνου του ενδομητρίου (57). Στη συνέχεια, στη ΟΘ συμπεριλήφθη και προγεσταγόνο, είτε συνχορηγούμενο με οιστρογόνο, είτε χορηγούμενο διαδοχικά.

Η πρώτη πάντως σοβαρή κρίση δημιουργήθηκε το 1995 με την δημοσιοποίηση της *Nurse Health Study (NHS)* (58,59). Είναι μια μελέτη παρατήρησης σε 121.700 νοσηλεύτριες, 30 με 55 ετών. Βρέθηκε πως μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που βρίσκονταν σε θεραπεία με οιστρογόνα είχαν 32% περισσότερες πιθανότητες ανάπτυξης καρκίνου του μαστού από γυναίκες που δεν βρίσκονταν σε θεραπεία. Γυναίκες που έλαβαν την αγωγή για διάστημα μικρότερο των 5 ετών δεν παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Τελικά, ο απόλυτος κίνδυνος εμφάνισης της νόσου ήταν σχετικά χαμηλός (1.8% μέσα σε 5 χρόνια για μια γυναίκα 60 ετών που λαμβάνει ορμόνες και 3% κίνδυνος εφόσον λαμβάνει την θεραπεία για 5 τουλάχιστον χρόνια) αλλά και η ίδια η βιολογική εμφάνιση των όγκων ήταν λιγότερο επιθετική, με καλή πρόγνωση, χαμηλή επίπτωση μεταστάσεων και μακροχρόνια επιβίωση των ασθενών.

Το 1998, η μελέτη *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)* (60, 61), υπονόμεισε την κοινή πεποίθηση πως αν και επιβλαβής για τον μαστό, η ΘΟΥ είναι καρδιοπροστατευτική. Η HERS ήταν μια μεγάλη διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 2763 εμμηνοπαυσιακές γυναίκες μέσης ηλικίας 67 ετών οι οποίες είχαν ιστορικό ΣΝ και οι οποίες εντάχθηκαν σε δυο ομάδες · στην πρώτη χορηγήθηκε συνδυασμός οιστρογόνου- προγεστερόνης για 4 έτη ενώ στην δεύτερη χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Παρά την θετική δράση της αγωγής στα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών τα αποτελέσματα έδειξαν αύξηση της επίπτωσης ΣΝ και μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά τον πρώτο χρόνο της μελέτης. Πάντως, μετά τον δεύτερο χρόνο της μελέτης παρατηρήθηκε μείωση της εμφάνισης αυτών των εκδηλώσεων ενώ τον τέταρτο χρόνο, ο σχετικός κίνδυνος ήταν μόλις 0.67. Η επιδείνωση του πρώτου έτους αποδόθηκε στην

εμφάνιση θρομβώσεων και οι οποίες στη συνέχεια εξουδετερώθηκαν από τη συνολική ύφεση της αθηρωματικής διαδικασίας. Οι συγγραφείς της μελέτης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης δεν αποτελεί ιδανική θεραπεία για γυναίκες με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο. Τα συμπεράσματα βασίστηκαν πάντως στα ευρήματα του πρώτου έτους, ενώ αγνοήθηκε η πληροφορία πως μετά τον πρώτο χρόνο φάνηκε ξεκάθαρα ότι η ορμονική θεραπεία ασκεί καρδιοπροστατευτική δράση.

Συνέχεια της προηγούμενης μελέτης στάθηκε η μελέτη *HERS 2* (62,63). Παρακολουθήθηκαν οι γυναίκες της προηγούμενης μελέτης για ένα επιπλέον διάστημα 2.7 έτη. Η δεύτερη αυτή μελέτη επιβεβαίωσε τα ευρήματα της πρώτης για απουσία δευτερογενούς πρόληψης από τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πάντως πρέπει να τονιστεί πως η μέση ηλικία στην μελέτη αυτή ήταν τα 71 έτη, ενώ στις ΗΠΑ η μέση ηλικία εμμηνόπαυσης είναι τα 51 έτη. Πρέπει ακόμα να επισημανθεί πως από την μελέτη δεν μπόρεσε να απαντηθεί εάν η αγωγή μπορεί να ασκήσει πρωτογενή πρόληψη στην εμφάνιση ΣΝ σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η συχνότητα καρκίνου του μαστού δεν παρουσίασε διαφορά για το διάστημα της μελέτης, δηλαδή 7 έτη, ενώ τα ευρήματα αναφορικά με την οστεοπόρωση δεν ήταν αξιολογήσιμα.

Η «λυδία λίθος» της αμφισβήτησης και του προβληματισμού για την ορμονική θεραπεία στάθηκε η μελέτη WHI (*The Women's Health Initiative Randomized Trial, WHI*) (64). Η WHI ήταν μια μεγάλη διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 16,000 γυναίκες. Η μέση ηλικία ήταν τα 67 έτη και η μελέτη σχεδιάστηκε για 5 έτη. Χορηγήθηκε ο συνδυασμός 0.625 mg συζευγμένων οιστρογόνων και 2.5 mg μεδροξυπρογεστερόνης ή μόνο οιστρογόνων σε γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομή, έναντι της χορήγησης εικονικού φαρμάκου. Η μελέτη διεκόπη μετά από 42 μήνες καθώς κρίθηκε πως οι πιθανοί κίνδυνοι δεν μπορεί να αντισταθμιστούν από τα πιθανά οφέλη της αγωγής. Τα συμπεράσματα της μελέτης ήταν πως αναφορικά με την επίδραση στον καρκίνο του μαστού σε υγιείς εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αυτή αυξάνεται ακόμα και μετά από σχετικά βραχυχρόνια αγωγή. Επίσης αυξάνεται το ποσοστό καρκίνου του μαστού που διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο.

Σε έναν αριθμό επίσης παραμέτρων που εξετάσθηκαν στην συγκεκριμένη μελέτη παρατηρήθηκε πως η ορμονική θεραπεία αυξάνει τον κίνδυνο πιθανής άνοιας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 65 ετών και άνω, πως ο συνδυασμός

οιστρογόνου- προγεσταγόνου σε άτομα της ίδιας ηλικίας δεν βελτιώνει την γνωστική λειτουργία συγκρινόμενα με την ομάδα ελέγχου ενώ σε κλινικό επίπεδο προκαλεί μια μικρή επιδείνωση και πως ο συνδυασμός οιστρογόνου- προγεσταγόνου αυξάνει τον κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ σε υγιείς εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Επίσης αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΝ μεταξύ υγιών εμμηνοπαυσιακών γυναικών, ιδίως το πρώτο έτος της αγωγής και τελικά η εκτίμηση σε 16,608 γυναίκες ήταν πως δεν αποδίδονται ουσιαστικά πλεονεκτήματα στην αγωγή αναφορικά με την βελτίωση της ποιότητας ζωής, παρά το καταγεγραμμένο ευεργετικό αποτέλεσμα της χορήγησης για την αύξηση της οστικής πυκνότητας (BMD) και την μείωση του κινδύνου κατάγματος σε υγιείς εμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Η δημοσιοποίηση των συμπερασμάτων της WHI, όπως και η διακοπή της μελέτης, οδήγησε εκατομμύρια γυναίκες στην διακοπή της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, με αποτέλεσμα πολλές γυναίκες που υπέφεραν από έντονα κλιμακτηριακά συμπτώματα να μείνουν χωρίς θεραπεία ή να στραφούν σε λύσεις όπως τα αντικαταθλιπτικά. Το μεγάλο λάθος της μελέτης είναι ότι δεν υπολογίστηκε η ηλικία της γυναίκας και το χρονικό διάστημα από την έναρξη της εμμηνόπαυσης, παράμετροι καθοριστικοί στην επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής (65). Γενικεύθηκαν τα αποτελέσματα από μεγαλύτερες σε ηλικία ασυμπτωματικές γυναίκες σε γυναίκες με συμπτώματα περί την εμμηνόπαυση. Στην πραγματικότητα, τα δεδομένα έδειξαν καρδιοπροστατευτική δράση της θεραπείας με οιστρογόνο μόνο στις νεώτερες γυναίκες (<60 ετών) (66). Αμέσως μετά την διακοπή της μελέτης, γυναίκες ηλικίας 50- 59 ετών που ελάμβαναν μόνο οιστρογόνο, υπεβλήθησαν σε νέα μελέτη για την βαρύτητα των στεφανιαίων επασβεστώσεων, παράγων καθοριστικός για την διαδικασία της αθηροσκλήρωσης και σχετιζόμενος με τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών προβλημάτων. Γυναίκες λοιπόν που ελάμβαναν οιστρογόνο παρουσίαζαν σημαντικά λιγότερες επασβεστώσεις από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (67).

Ο πιθανός κίνδυνος για καρκίνο του μαστού, που συνδέεται με τη χορήγηση ορμονικής θεραπείας είναι μικρός (<0.1% το χρόνο) και τυχαioποιημένα ελεγχόμενα δεδομένα από την WHI δείχνουν ότι δεν παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, στις γυναίκες που λαμβάνουν ορμονική θεραπεία για διάστημα μέχρι και επτά έτη (64).

Η αυξημένη μαστογραφική πυκνότητα συνδέεται γενικά με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, γεγονός που δεν φαίνεται να ισχύει για την αύξηση της

μαστογραφικής πυκνότητας που προκαλείται από την ορμονική θεραπεία (50). Πρέπει πάντως να σημειώσουμε πως η αύξηση της μαστογραφικής πυκνότητας (που σχετίζεται με τη χορήγηση ορμονικής θεραπείας) μπορεί να προκαλέσει δυσκολίες στην διαγνωστική μελέτη των μαστογραφιών.

Ο κίνδυνος για σοβαρά θρομβοεμβολικά επεισόδια που σχετίζονται με την ορμονική θεραπεία, όπως και για εμφάνιση ΑΕΕ, αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας (>60 έτη) και παρουσιάζει θετική συσχέτιση με την παχυσαρκία και την παρουσία θρομβοφιλίας. Η χορήγηση διαδερμικού οιστρογόνου ενδέχεται να μειώνει περισσότερο τον κίνδυνο αυτό, ενώ αυτός φαίνεται να επηρεάζεται και από τον τύπο του προγεσταγόνου.

Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε ότι η χορήγηση Θεραπείας Ορμονικής Υποκατάστασης (ΟΘ) σε γυναίκες άνω των 50 ετών πρέπει να δίδεται για όχι πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα (συνήθως μέχρι 5 χρόνια) και με μοναδικές ενδείξεις την έντονη κλιμακτηριακή συμπτωματολογία (εξάψεις, εφιδρώσεις) και την διατήρηση ικανοποιητικής οστικής πυκνότητας. Η ΟΘ δεν μπορεί να χορηγείται για πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη καρδιοαγγειακών νόσων αν και η ορμονική υποκατάσταση φαίνεται να ασκεί προστατευτική δράση στο καρδιοαγγειακό, όπως και στο ΚΝΣ, εφόσον χορηγηθεί προ της εγκατάστασης αθηρωματικών ή εκφυλιστικών βλαβών, σε νεαρότερες ομάδες ηλικιών. Δυσμενείς δράσεις της ΟΘ στο καρδιοαγγειακό, όπως και στον μαστό, φαίνεται να οφείλονται στην παρουσία ή στο είδος του προγεσταγόνου. Πάντως η αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του μαστού είναι περιορισμένη και εξαρτάται από την διάρκεια της αγωγής. Σε γυναίκες νεαρότερης ηλικίας, όπως και σε περιπτώσεις πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας, η αγωγή φυσικά κρίνεται επιβεβλημένη.

Το σημαντικότερο συμπέρασμα από την ανάλυση των μελετών για την ορμονική θεραπεία κατά την εμμηνόπαυση είναι πως σε κάθε περίπτωση, το είδος και η διάρκεια της αγωγής πρέπει να εξατομικεύονται. Τα πολλές φορές αντιφατικά και αντικρουόμενα αποτελέσματα των μελετών αυτών έχουν προσθέσει σκεπτικισμό κα επιφυλακτικότητα αναφορικά με την επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος ενώ έχουν οδηγήσει στη ανάπτυξη και χρήση σκευασμάτων με μοριακές τροποποιήσεις, με επιλεκτική δράση ώστε να προστατεύεται ο μαστός και το ενδομήτριο ενώ θα διατηρούνται τα πλεονεκτήματα της ορμονικής υποκατάστασης στα υπόλοιπα συστήματα. Ανάλογη προσαρμογή γίνεται και στα δοσολογικά σχήματα, τα οποία συνεχώς μειούνται.

2. ΤΙΒΟΛΟΝΗ

Η τιβολόνη είναι συνθετικό στεροειδές με ποικίλη δράση ανάλογα με τον ιστό-στόχο. Στο εμπόριο διατίθεται σε μορφή δισκίου των 2.5 mg. Η τιβολόνη μεταβολίζεται στο ήπαρ, δημιουργεί αιχμή στο αίμα μετά από 4 ώρες και αποβάλλεται από τα ούρα, με χρόνο ημίσειας ζωής τις 45 ώρες (68). Το φάρμακο στερείται στεροειδικής δραστηριότητας ως αυτούσιο μόριο και οι κύριες δράσεις της ασκούνται μέσω των μεταβολιτών της (3α-OH- τιβολόνη, 3β-OH- τιβολόνη και Δ4- ισομερές). Οι (3α) και (3β) μεταβολίτες ασκούν οιστρογονική δράση και διεγείρουν τον οιστρογονικό υποδοχέα α (Era), ενώ το Δ4- ισομερές διεγείρει τους υποδοχείς της προγεστερόνης και των ανδρογόνων. Η τιβολόνη στερείται γλυκοκορτικοειδούς δραστηριότητας (69). Εκτός από τη δράση της στους οιστρογονικούς/ προγεσταγονικούς υποδοχείς, η τιβολόνη αναστέλλει τοπικά τη δράση της σουλφατάσης σε μαστό και ενδομήτριο, με αποτέλεσμα οι συγκεντρώσεις των ελεύθερων οιστρογόνων στους ιστούς να είναι ελαττωμένες (70).

Η τιβολόνη αυξάνει σημαντικά την αντιμετώπιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων των εξάψεων και των νυχτερινών εφιδρώσεων συγκρινόμενη με το εικονικό φάρμακο (71), ενώ η δράση της φαίνεται το ίδιο αποδοτική με την ορμονική θεραπεία (72). Ακόμα η τιβολόνη φαίνεται να συνδέεται με θετική επίδραση στις γνωσιακές λειτουργίες (73). Συνδέεται ακόμα με βελτίωση συμπτωμάτων του ψυχισμού της γυναίκας, όπως οι διαταραχές ύπνου και οι εναλλαγές της διάθεσης (74) αλλά είναι δύσκολο να ειπωθεί αν αυτό οφείλεται σε απευθείας δράση του φαρμάκου ή σε έμμεση συνέπεια της ύφεσης των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων. Σίγουρη συνέπεια της δράσης της τιβολόνης είναι η ύφεση προβλημάτων που συνδέονται με σεξουαλική δυσλειτουργία κατά την εμμηνόπαυση (75). Αυτό οφείλεται φυσικά στην οιστρογονική δράση της τιβολόνης, που έχει σαν αποτέλεσμα την άρση της οιστρογονικής ένδειας και των αποτελεσμάτων που αυτή επιφέρει στο ουροποιογεννητικό σύστημα της γυναίκας, όπως κολπική ξηρότητα και συχνές ουρολοιμώξεις, αλλά και στην ανδρογονική της δράση, καθώς ήδη αναφέραμε ότι τα Δ- ισομερή της τιβολόνης ασκούν ανδρογονική δράση. Ανδρογονική δράση ασκείται πάντως και έμμεσα, λόγω της μείωσης της SHBG και άρα της αύξησης της ελεύθερης (βιολογικά δραστηκότερης) τεστοστερόνης T. Συμπτώματα λοιπόν όπως η μειωμένη σεξουαλική διάθεση μπορούν να αποδίδονται, εκτός από συνεπεία σωματικών προβλημάτων που η οιστρογονική ένδεια επιφέρει, σε

ανδρογονική μάλλον ένδεια, οπότε η θεραπεία με τιβολόνη μπορεί να αποδειχθεί πλέον κατάλληλη ίσως και της ΘΟΥ.

Μέσω των οιστρογονικών υποδοχέων που βρίσκονται στα οστά, η τιβολόνη μπορεί να ασκήσει προστατευτική δράση στα οστά (76). Η τιβολόνη αυξάνει την οστική πυκνότητα σε ισχίο και σπονδυλική στήλη (77) και είναι εξίσου αποδοτική στην αύξηση της οστικής πυκνότητας με την ΘΟΥ (78).

Η τιβολόνη επίσης δεν διεγείρει το ενδομήτριο, καθώς μετατρέπεται τοπικά, στον ενδομητρικό ιστό, στο (Δ4) ισομερές της, που έχει ήδη τονιστεί ότι ασκεί προγεσταγονική δράση. Σε ένα ποσοστό 90%, η δράση της τιβολόνης συνδέεται με ατροφικό ενδομήτριο, ενώ σε ποσοστό 10% μπορεί να ασκήσει παραγωγική δράση (79). Υπάρχει μια αυξημένη πιθανότητα, έως και 15 % το πρώτο εξάμηνο, αιμορραγίας εκ διαφυγής, η οποία όμως μειώνεται κατόπιν σε 4 %. Γενικά, η πιθανότητα αιμόρροιας αυξάνει αναλογικά με το πόσο πρόσφατα είχε μια γυναίκα την τελευταία έμμηνο της ρύση και πάντως η πιθανότητα κολπικής αιμόρροιας που συνδέεται με την θεραπεία με τιβολόνη είναι μικρότερη από την αγωγή με ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (80). Τα επεισόδια αιμορραγίας δεν συνδέονται συνήθως με υπερπλασία του ενδομητρίου και είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενα.

Στον μαστό, το Δ4 ισομερές της τιβολόνης έχει αντιμυτωτική δράση και προάγει την διαφοροποίηση σε κύτταρα φυσιολογικού μαζικού αδένα (81), ενώ η τιβολόνη και οι 3-OH μεταβολίτες της αναστέλλουν την δράση της σουλφατάσης με αποτέλεσμα να μειώνονται τα ιστικά επίπεδα των στεροειδών. Κλινικά, η μαστογραφική πυκνότητα δεν φαίνεται να επηρεάζεται από την χρήση τιβολόνης, ενώ βελτιώνεται η συμπτωματολογία σε ασθενείς με ινοκυστική μαστοπάθεια (82).

Στο καρδιαγγειακό σύστημα και το λιπιδαιμικό προφίλ, η τιβολόνη δεν ασκεί κάποια μείωση στην LDL χοληστερόλη, αντίθετα μειώνονται τα τριγλυκερίδια και η HDL χοληστερόλη (83), χωρίς όμως να επηρεάζεται η αντιαθηρωματογόνος δράση της HDL (84). Η τιβολόνη μειώνει το ινωδογόνο, την αντιθρομβίνη και τον αναστολέα - 1 του ενεργοποιητή πλασμινογόνου (PAI- 1), ενώ αυξάνει τα προϊόντα λύσεως του ινώδους (85). Η τιβολόνη αυξάνει την CRP, ενώ δεν φαίνεται να επιδρά στην ομοκυστεΐνη (86). Η τιβολόνη φαίνεται να μειώνει το πάχος του έσω χιτώνα και τους δείκτες αγγειακής αντίστασης της κοινής καρωτίδας υγιών εμμηνοπαυσιακών γυναικών (87). Η συνολική επίδραση λοιπόν της τιβολόνης χαρακτηρίζεται ευνοϊκή για το καρδιαγγειακό αν και δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες ως προς αυτό.

3. ΕΚΛΕΚΤΙΚΟΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΕΣ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ (SERMS).

Οι εκλεκτικοί ρυθμιστές των υποδοχέων των οιστρογόνων (SERMS) είναι ουσίες που έχουν την ικανότητα να τροποποιούν την αναμενόμενη δράση των οιστρογονικών υποδοχέων με τους οποίους συνδέονται, ασκώντας εκλεκτική αγωνιστική ή ανταγωνιστική δράση στους διάφορους ιστούς- στόχους. Είναι δηλαδή ουσίες που μπορούν να δράσουν τόσο σαν αγωνιστές, μιμούμενοι την δράση οιστρογόνων, όσο και ανταγωνιστικά, ως αντι- οιστρογόνα. Οι SERMS μπορούν να συνδέονται με τους οιστρογονικούς υποδοχείς αλλά έχουν διαφορετική χημική δομή από τα οιστρογόνα. Μέλη της ομάδας αυτής είναι ουσίες γνωστές και για την αντι- οιστρογονική τους δράση, όπως η κλομιφένη και η ταμοξιφένη. Οι πιο γνωστοί SERMS είναι είτε παράγωγα του τριφαινυλαιθυλενίου, όπως η *ταμοξιφαίνη* και η *τορεμιφένη*, είτε παράγωγα του βενζοθιοφαινίου, όπως η *ραλοξιφαίνη* και η *αρζοξιφαίνη* (88).

Οι SERMS μεταβολίζονται στο ήπαρ, τα μεταβολικά τους παράγωγα εκκρίνονται στη χολή και ελάχιστα ποσά αποβάλλονται από τα ούρα. Η ταμοξιφαίνη και η τορεμιφένη έχουν χρόνο ημίσειας ζωής 5 ημέρες ενώ η ραλοξιφαίνη περίπου 28 ώρες. Ο χρόνος ημιζωής της ταμοξιφαίνης αυξάνεται με την ηλικία, ενώ η φαρμακοκινητική της ραλοξιφαίνης δεν επηρεάζεται από αυτήν.

Οι SERMS είναι ουσίες που ασκούν την εκλεκτική τους δράση μέσω του μηχανισμού δράσης τους στους οιστρογονικούς υποδοχείς. Ο οιστρογονικός υποδοχέας (ΥΟ) βρίσκεται στα κύτταρα στόχους ενωμένος με ειδικές πρωτεΐνες- συνοδούς (chaperones) που το σταθεροποιούν σε ανενεργή μορφή ή καλύπτουν την περιοχή σύνδεσης με το DNA (89). Όταν το στεροειδές εισέλθει στο κύτταρο και συνδεθεί στην ειδική υποδοχή του ΥΟ, αυτός αποδεσμεύεται από τις πρωτεΐνες- συνοδούς (chaperones) και μαζί με την ορμόνη θα εισέλθει στον πυρήνα και θα συνδεθεί με συγκεκριμένες αλληλουχίες DNA, τις επανομαζόμενες *ERE* (estrogen response element) αλλά και με ειδικές ρυθμιστικές πρωτεΐνες (*AP-1*) που ενώνονται με τον ΥΟ και τροποποιούν τη δράση του, είτε ενεργοποιώντας είτε αναστέλλοντας την μεταγραφή του. Έχουν βρεθεί περισσότερες από 20 τέτοιες πρωτεΐνες που τροποποιούν την δράση του ΥΟ στο DNA (90). Υπάρχουν δύο οιστρογονικοί υποδοχείς στα κύτταρα στόχους, οι ΥΟα και ΥΟβ. Η κατανομή των υποδοχέων διαφέρει από ιστό σε ιστό. Ο ΥΟα είναι κυρίαρχος τύπος σε μαστό,

μήτρα, κόλπο και στρώμα ωοθήκης ενώ ο ΥΟβ υπερέχει στα οστά. Κάθε υποδοχέας έχει διαφορετική δράση, ακόμα και αν συνδέεται με το ίδιο μόριο.

Όπως λοιπόν η δράση των οιστρογόνων στα κύτταρα στόχους μπορεί να ασκηθεί, είτε άμεσα στο DNA (μέσω σύνδεσης στα *ERE*), είτε έμμεσα μέσω της σύνδεσης με ειδικές πρωτεΐνες- μεταγραφικούς παράγοντες του συστήματος *AP-1*, με παρόμοιο τρόπο θα ασκήσουν τη δράση τους και οι *SERMS*. Όπως η κυτταρική απάντηση στα οιστρογόνα θα εξαρτηθεί από τη διαφορετική έκφραση των οιστρογονικών υποδοχέων ΥΟ σε δεδομένους ιστούς- στόχους, με τον ίδιο μηχανισμό θα καθοριστεί η κυτταρική απάντηση στους *SERMS* στους ίδιους ιστούς- στόχους. Η ίδια ουσία (μόριο σύνδεσης) μπορεί να εκφραστεί ανταγωνιστικά των οιστρογόνων, μέσω της σύνδεσης της με τον ΥΟβ και αγωνιστικά, μέσω του ΥΟα (91).

Το δεδομένο μόριο σύνδεσης, συνδεόμενο με τον ΥΟ καθορίζει την μοναδική διαμόρφωση (*conformation*) του συμπλέγματος ΥΟ- μόριο σύνδεσης (). Αυτό οδηγεί σε μια δεδομένη και διαφορετική διαμόρφωση του συμπλέγματος, ανάλογα με το μόριο σύνδεσης (οιστρογόνο ή *SERM*) που θα συνάψει τον υποδοχέα (ΥΟ), η οποία θα δώσει την δυνατότητα στο σύμπλεγμα να ενωθεί (ή να μην ενωθεί) με τις πρωτεΐνες- ενεργοποιητές (*ρυθμιστικές πρωτεΐνες*) αρχίζοντας (ή αποφεύγοντας) τελικά την διαδικασία μεταγραφής (92).

Για παράδειγμα, η ραλοξιφένη και η ταμοξιφένη συνδεόμενες στα κύτταρα του μαστικού αδένου με τους ΥΟ, θα δημιουργήσουν ένα τέτοιο σύμπλεγμα με αυτούς που θα έχει σαν αποτέλεσμα να συνδεθούν (στρατολογηθούν) οι ρυθμιστικές πρωτεΐνες αυτές (ανασταλτικές πρωτεΐνες) που δεν θα ευοδώσουν την μεταγραφική διαδικασία της οιστρογονικής πληροφορίας στο δεδομένο ιστό- στόχο, έτσι στο δεδομένο ιστό (μαστός) τα δεδομένα μόρια σύνδεσης (*ταμοξιφένη/ ραλοξιφαίνη*) θα εμφανίσουν τελικά *αντι- οιστρογονική* δράση.

Ένας τρίτος μηχανισμός μέσω του οποίου τροποποιείται η δράση των *SERMS* σε κυτταρικό επίπεδο, αφορά την παρουσία του είδους και του αριθμού των ρυθμιστικών πρωτεϊνών στους διάφορους ιστούς- στόχους.

Η ταμοξιφαίνη για παράδειγμα θα ασκήσει στα κύτταρα του ενδομητρίου οιστρογονική δράση, δηλαδή θα λειτουργήσει σαν αγωνιστής των οιστρογόνων στον ιστό- στόχο του ενδομητρίου. Η αιτία για αυτό θα πρέπει να αποδοθεί ασφαλώς στο ότι το σύμπλεγμα *ταμοξιφένη- ΥΟ* στα κύτταρα του ενδομητρίου θα στρατολογήσει τις πρωτεΐνες αυτές (πρωτεΐνες- ενεργοποιητές) που θα οδηγήσουν

στην μεταγραφή της οιστρογονικής πληροφορίας στο ενδομήτριο, αλλά επίσης θα πρέπει να αποδοθεί και στην αυξημένη παρουσία μιας πρωτεΐνης καθοριστικής για την διαδικασία στα κύτταρα του ενδομητρίου, του *ενεργοποιητή του στεροειδικού υποδοχέα (SRC-1)* (93).

3 α. SERMS και οστά

Έχουν αναβρεθεί οιστρογονικοί υποδοχείς (ΥΟ) σε οστεοκύτταρα, οστεοβλάστες και οστεοκλάστες. Έχουν αναβρεθεί και οι δύο τύποι ΥΟ, με τον ΥΟα να υπερτερεί στα φλοιώδη και τον ΥΟβ στα σπογγώδη οστά. Ο ΥΟα φαίνεται πως μεταδίδει το οιστρογονικό σήμα στα οστά ευοδώνοντας την οιστρογονική δράση, ενώ ο ΥΟβ φαίνεται να δρα περισσότερο ανταγωνιστικά. Τα οιστρογόνα θα καθορίσουν, μέσω των μηχανισμών αλληλεπίδρασης με τους ΥΟ οι οποίοι αναφέρθησαν, την γονιδιακή ρύθμιση του πολλαπλασιασμού και της απόπτωσης των κυττάρων, οδηγώντας τελικά σε *αντι-αποπτωτική δράση* σε οστεοβλάστες και οστεοκύτταρα.

Οιστρογονική ένδεια επιφέρει *αυξημένο ρυθμό* οστικού μεταβολισμού, καθώς αυξάνεται η *γένεση* οστεοβλαστών και οστεοκλαστών, αλλά και αυξημένο ρυθμό απόπτωσης των ώριμων οστεοβλαστών και των οστεοκυττάρων, έχουμε δηλαδή απορρόφηση μεγαλύτερη της ανακατασκευής της οστικής μάζας και ως εκ τούτου, οστική απώλεια. Έχουν ήδη αναφερθεί τα ευρήματα της μεγάλης τυχαιοποιημένης μελέτης *WHI*, στα οποία και καταγράφεται η ευνοϊκή επίδραση των οιστρογόνων στην μείωση των οστεοπορωτικών καταγμάτων σε σπονδυλική στήλη και ισχίο σε υγιείς εμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Πέρα από την αύξηση της οστικής πυκνότητας, την μείωση του οστικού μεταβολισμού ή της οστικής απορρόφησης και την καταγραφή των διάφορων δεικτών, αυτό που πρωτίστως ενδιαφέρει στην προσέγγιση της καταγραφής της επίδρασης της θεραπείας με *SERMS* στο οστό, είναι τελικά η μείωση των οστεοπορωτικών καταγμάτων. Η *ταμοξιφένη* έχει αντικρουόμενα αποτελέσματα αναφορικά με αυτό. Ενώ μειώνει τον οστικό μεταβολισμό μέχρι και 40% και αυξάνει την οστική πυκνότητα κατά 0.8% μετά από 5 χρόνια θεραπείας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (έναντι μείωσης 0.7% σε αγωγή με εικονικό φάρμακο για το ίδιο διάστημα), δεν έχει καθοριστεί η ξεκάθαρη επίδρασή της στην μείωση του οστεοπορωτικού κατάγματος σε σπονδυλική στήλη και ισχίο. Σε κάποιες μελέτες,

όπως η *BCPT* (94) καταγράφεται μείωση του κινδύνου κατάγματος, ενώ σε άλλες, όπως η *IBIS-I* (95) καταγράφεται η ουδέτερη επίδραση του φαρμάκου.

Τα πράγματα φαίνονται πιο ξεκάθαρα για την δράση της *ραλοξιφαίνης* στο οστό. Η οστική μάζα αυξάνεται τόσο σε υγιείς όσο και σε οστεοπορωτικές μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς και συνοδεύεται από αποκατάσταση φυσιολογικής δομής του οστού. Ο οστικός μεταβολισμός καταστέλλεται στον βαθμό που το επιτυγχάνει και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, ενώ σημαντικά αυξάνεται και η οστική πυκνότητα σε σπονδυλική στήλη, ισχίο και τον συνολικό σκελετό, κατά 2-3%, μετά από δύο έτη αγωγής συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (96). Η μεγάλη μελέτη *MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation- MORE)* (97) απάντησε στην μείωση του κινδύνου οστεοπορωτικού κατάγματος. 7505 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με BMD στην ΟΜΣΣ ή στον αυχένα του μηριαίου συμβατή με οστεοπόρωση ($T\text{-score} \geq 2,5$) ή με ένα έως δύο σπονδυλικά κατάγματα στην ακτινογραφία, με ηλικία μέχρι και 80 έτη, συμμετείχαν στη μεγάλη αυτή διπλή- καλυμμένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη.

Αποδείχτηκε πως η χρήση *ραλοξιφαίνης* (60 mg/ημέρα) ελαττώνει τον κίνδυνο πρώτου σπονδυλικού κατάγματος σε γυναίκες με οστεοπόρωση κατά 55% μετά από 3 χρόνια θεραπείας και τον κίνδυνο επαναλαμβανόμενου σπονδυλικού κατάγματος κατά 30 % . Μελέτες έδειξαν πως η μείωση του κινδύνου σπονδυλικού κατάγματος είναι ανεξάρτητη της BMD στην αρχή της μελέτης, καθώς η μείωση του σχετικού κινδύνου αφορά τόσο γυναίκες με οστεοπόρωση όσο και γυναίκες με οστεοπενία, καθώς ο κίνδυνος νέων σπονδυλικών καταγμάτων σε γυναίκες με οστεοπενία μειούται κατά 47% (98). Αυτό είναι πολύ σημαντικό, καθώς σήμερα ξέρουμε ότι τα περισσότερα κατάγματα συμβαίνουν σε γυναίκες με οστεοπενία.

Ο κίνδυνος εμφάνισης οστεοπόρωσης στην ΟΜΣΣ, μετά από 5 χρόνια θεραπείας με *ραλοξιφαίνη* σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπενία είναι μόλις 0.13 και ο κίνδυνος εμφάνισης οστεοπενίας στην ΟΜΣΣ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με φυσιολογικό BMD στην ΟΜΣΣ, μετά από τη λήψη αγωγής με *ραλοξιφαίνη* για διάστημα 5 ετών, είναι μόλις 0.23. Για το ισχίο ο σχετικός κίνδυνος είναι ακόμα μικρότερος, 0.11 (99).

Φαίνεται λοιπόν πως η μακροχρόνια λήψη *ραλοξιφαίνης* είναι αρκούτως αποτελεσματική, τόσο στην πρόληψη οστεοπενίας, όσο και στην πρόληψη εμφάνισης οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που βρίσκονται ήδη

σε οστεοπενία και ότι σε κάθε περίπτωση μειώνεται ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης σπονδυλικού κατάγματος.

3β. SERMS και μαστός

Ο πρώτος SERM που δοκιμάστηκε κλινικά στην θεραπεία του καρκίνου του μαστού ήταν η *ταμοξιφένη*, καθώς η *ταμοξιφένη* στο μαστό έχει ανταγωνιστική δράση, δρα δηλαδή ως *αντι-οιστρογόνο*. Χορηγούμενη ως συμπληρωματική της επέμβασης θεραπεία, ελαττώνει την υποτροπή και τη συχνότητα θανάτου σε όλες τις ηλικίες που μελετήθηκαν και ανεξαρτήτως του σταδίου της νόσου, σε γυναίκες με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς (100). Σε μια μεγάλη ανασκόπηση 55 τυχαιοποιημένων μελετών (101) που αφορούσαν 37,000 γυναίκες, κατεδείχθη μείωση της υποτροπής κατά 47% μετά από 5ετη θεραπεία και δεκαετή επιβίωση 26%. Καλύτερα αποτελέσματα παρατηρούνται μετά από 5 χρόνια θεραπείας (101), αφού μετά την 5ετία δεν φαίνεται να αυξάνεται η θετική επίδραση του φαρμάκου. Γυναίκες με αρνητικούς οιστρογονικούς υποδοχείς είχαν μικρό όφελος, καθώς μόνο το 5% των καρκίνων με αρνητικούς υποδοχείς θα απαντήσουν στην θεραπεία.

Στην μελέτη *BCPT* (94) για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού, παρατηρήθηκε μείωση της επίπτωσης του καρκίνου με θετικούς υποδοχείς κατά 69%, ενώ συνολικά ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού μειώθηκε κατά 49%, ενώ στην μελέτη *IBIS-I* (95), στην οποία συμμετείχαν 7,139 γυναίκες ηλικίας 35 με 70 ετών, με παράγοντες κινδύνου για τη νόσο, διαπιστώθηκε μείωση του καρκίνου του μαστού κατά 32% συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, μετά από αγωγή για 5 έτη.

Κατά τη διάρκεια πάντως της αγωγής με *ταμοξιφένη* ενδέχεται κάποιοι όγκοι να μετατραπούν σε ορμονο-ανεξάρτητους παρά την παρουσία οιστρογονικών υποδοχέων, είτε η νόσος να εξελίσσεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με *ταμοξιφένη* και μόλις αυτή διακοπεί να παρατηρείται ύφεση. Μόλις εμφανισθεί το φαινόμενο της *αντίστασης στην ταμοξιφένη* η αγωγή πρέπει να διακοπεί και να χορηγηθεί άλλος *SERM* (100).

Ήδη έχει αναφερθεί η τετραετής μελέτη *MORE* στη δράση της ραλοξιφαίνης στην πρόληψη σπονδυλικών καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Η μελέτη αυτή ακολουθήθηκε από την μελέτη *CORE* (*Continuous Outcome Relevant to Evista- CORE*). Αυτή ήταν μια διπλή- τυφλή, τυχαιοποιημένη

μελέτη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, που περιελάμβανε 5,213 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση και σχεδιάστηκε για να προσδιορίσει την δράση της μακροχρόνιας θεραπείας με ραλοξιφαίνη στην επίπτωση διηθητικού καρκίνου του μαστού. 3,510 γυναίκες από τη μελέτη *MORE* έλαβαν για επιπλέον διάστημα 4 ετών ραλοξιφαίνη σε δόση 60 mg/ημέρα και οι υπόλοιπες 1,703 γυναίκες έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Μετά από 8 λοιπόν έτη θεραπείας με ραλοξιφαίνη (μελέτες *MORE* και *CORE*) ο κίνδυνος εμφάνισης νεοδιαγνωσθέντων περιστατικών διηθητικού καρκίνου του μαστού μειώθηκε κατά 66%. Ο κίνδυνος εμφάνισης οιστρογονοεξαρτώμενου (ER+) διηθητικού καρκίνου του μαστού (του συχνότερου τύπου καρκίνου του μαστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) μειώθηκε κατά 76% (102). Στην επίπτωση του μη οιστρογονοεξαρτώμενου καρκίνου του μαστού δεν υπήρχε διαφορά ανάμεσα σε ραλοξιφαίνη και εικονικό φάρμακο.

Η μελέτη *STAR (Study of Tamoxifen And Raloxifene- STAR)* η οποία ακολούθησε κατέδειξε ότι η *ραλοξιφαίνη* είναι το ίδιο αποτελεσματική με την *ταμοξιφένη* στην μείωση του κινδύνου για εμφάνιση διηθητικού καρκίνου του μαστού ενώ εμφανίζει χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων (103).

Συγκεκριμένα, 19,747 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, τυχαιοποιήθηκαν στην λήψη *ραλοξιφαίνης* (60 mg/ημέρα) ή *ταμοξιφένης* 20 mg/ημέρα. Σε διάστημα τεσσάρων ετών εμφανίστηκαν 163 περιπτώσεις διηθητικού καρκίνου του μαστού στην ομάδα της *ταμοξιφένης* έναντι 168 στην ομάδα της *ραλοξιφαίνης* (4.3/1000 έναντι 4.41/1000 αντίστοιχα, RR 1.02). Στην ομάδα του μη-διηθητικού καρκίνου του μαστού τα ποσοστά εμφάνισης ήταν 57 για την *ταμοξιφένη* έναντι 80 για την *ραλοξιφένη* (επίπτωση 1.51/1000 έναντι 2.11/1000 αντίστοιχα, RR 1.40). Εμφανίστηκαν 36 περιπτώσεις καρκίνου της μήτρας στην ομάδα της *ταμοξιφένης* έναντι 23 στην ομάδα της *ραλοξιφαίνης* (RR 0.62) ενώ σημαντικά λιγότερα ήταν και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια στην ομάδα της *ραλοξιφαίνης* (RR 0.70). Δεν ευρέθησαν διαφορές στον συνολικό αριθμό θανάτων, 101 στην ομάδα της *ταμοξιφαίνης* έναντι 96 στην ομάδας της *ραλοξιφαίνης*).

Πρόσφατη (Απρίλιος 2010) υπό δημοσίευση μετά-ανάλυση (104) επιβεβαιώνει τα αρχικά ευρήματα της αποτελεσματικότητας της ραλοξιφαίνης στην πρόληψη της εμφάνισης διηθητικού καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές

γυναίκες (ραλοξιφαίνη; ταμοξιφένη; RR 1.24), ενώ ταυτόχρονα σημειώνει μικρότερες αποκλίσεις στην εμφάνιση μη διηθητικού καρκίνου του μαστού συγκρινόμενη με τη χρήση ταμοξιφένης, για διάστημα 5 ετών (RR 1.22).

3γ. SERMS και ουροποιογεννητικό σύστημα

Έχει ήδη αναφερθεί η αγωνιστική δράση της ταμοξιφένης στο ενδομήτριο, καθώς η ταμοξιφένη ασκεί διεγερτική επίδραση στα καρκινικά κύτταρα του ενδομητρίου. Η *ταμοξιφένη* έχει συσχετισθεί με αύξηση του καρκίνου του ενδομητρίου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (94). Στην ίδια μελέτη, κατάδεικνύεται αύξηση των κολπικών υγρών συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Σε θεραπεία με *ταμοξιφένη* σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού, τα κολπικά επιχρίσματα εμφάνισαν οιστρογονική δράση συγκριτικά με την ατροφία που παρατηρήθηκε στην ομάδα ελέγχου (105).

Αντίθετα, η *ραλοξιφαίνη*, φαίνεται να ασκεί ασήμαντη οιστρογονική δράση στο ενδομήτριο. Η χορήγηση *ραλοξιφαίνης* για 3 χρόνια σε 969 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, δεν αύξησε τα ιστολογικά ευρήματα, τα ποσοστά πάχυνσης του πάχους του ενδομητρίου άνω των 5 mm ή τη συχνότητα κολπικής αιμόρροιας (106). Παρόμοια ευρήματα κατέδειξε η μελέτη *MORE*, καθώς δεν αυξήθηκε ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου ή αιμόρροιας μετά από 3 έτη αγωγής με *ραλοξιφαίνη* (97). Το ποσοστό εγκατάλειψης της θεραπείας με *ραλοξιφαίνη* εξαιτίας αιμόρροιας είναι μικρότερο στις περισσότερες μελέτες συγκριτικά με την θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και δεν διαφέρει συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

3δ. SERMS και καρδιαγγειακό

Στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων (αρτηριών και φλεβών), όπως και στα κύτταρα του μυοκαρδίου, έχουν βρεθεί ΥΟ και κυρίως Υοβ. Σε *in vitro* πειράματα έχει καταδειχθεί η αντιαθηρωματογόνος δράση των οιστρογόνων. Τα οιστρογόνα προκαλούν αύξηση της HDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων και ελάττωση της LDL χοληστερόλης, ενώ τροποποιούνται οι παράγοντες πήξης. Αυξάνεται η διαστολή των στεφανιαίων αγγείων και αναστέλλεται ο πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. Εντούτοις, η καρδιοπροστατευτική δράση της ορμονικής θεραπείας (ΟΘ) σε γυναίκες με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο δεν

επιβεβαιώθηκε από αριθμό τυχαιοποιημένων μελετών (107), ενώ ανάλυση αποτελεσμάτων της *WHI* κατέδειξε αύξηση καρδιαγγειακών επεισοδίων ΣΝ και ΑΕΕ σε υγιείς εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (64,108).

Οι *SERMS* προκαλούν επίσης ελάττωση της LDL χοληστερόλης, αλλά σε αντίθεση με τα οιστρογόνα, η *ραλοξιφαίνη* και η *τορεμιφένη* δεν προκαλούν αύξηση των τριγλυκεριδίων. Οι *SERMS* τροποποιούν κατά παρόμοιο τρόπο με την (ΟΘ) τους παράγοντες πήξης χωρίς να αυξάνουν την CRP. Η *ραλοξιφαίνη* έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες *in vitro*, δρώντας στο αγγειακό τοίχωμα και ελαττώνοντας την παραγωγή μορίων συγκόλλησης, αλλά έχουν καταγραφεί αντιφατικά αποτελέσματα αναφορικά με την αγγειοδιαστολή σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μετά από μακροχρόνια χορήγηση *ραλοξιφαίνης* (109). Αναφορικά με την μελέτη *MORE*, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε επεισόδια ΣΝ και ΑΕΕ σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (110), αν και πρέπει να τονιστεί ότι μια ομάδα 1,103 γυναικών με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά την έναρξη της μελέτης δεν εμφάνισε σημαντική διαφορά σε καρδιαγγειακά επεισόδια κατά τον πρώτο χρόνο, ενώ εμφάνισε σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου στο τέλος της μελέτης (110).

Πάντως η καρδιοπροστατευτική δράση των *SERMS* δεν μπορεί να τεκμηριωθεί και θεωρείται πως τα *SERMS* ασκούν μάλλον ουδέτερη δράση στην επίπτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Τεκμηριωμένος αντίθετα θεωρείται ο κίνδυνος για εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή του φαρμάκου.

Η μελέτη *BCPT* (94) έδειξε αύξηση της επίπτωσης των θρομβοεμβολικών επεισοδίων μετά από χορήγηση *ταμοξιφένης* και ειδικότερα στην ηλικιακή ομάδα >50 ετών, τόσο για φλεβική θρόμβωση (σχετικός κίνδυνος 1.71), όσο και για πνευμονική εμβολή (3.19).

Στην μελέτη *MORE* καταγράφεται αύξηση του κινδύνου εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (σχετικός κίνδυνος 3.1) μετά από χορήγηση *ραλοξιφαίνης* για 3 έτη (97), ενώ ο κίνδυνος είναι συγκρίσιμος με την ορμονική θεραπεία (ΟΘ). Πάντως ήδη αναφέρθησαν τα συμπεράσματα της μελέτης *STAR* σύμφωνα με τα οποία η χορήγηση *ραλοξιφαίνης* συνδυάζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων συγκρινόμενη με την χορήγηση *ταμοξιφένης* (RR 0.70) (103, 104).

3 ε. SERMS και Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ)

Έχει ήδη αναφερθεί η παρουσία ΥΟ σε περιοχές του εγκεφάλου και μάλιστα του ΥΟα κυρίως στον υποθάλαμο και του ΥΟβ σε περιοχές που σχετίζονται με την μνήμη και την αντίληψη, όπως και η γενικότερη πολύπλευρη επίδραση των οιστρογόνων στην λειτουργία και διαφοροποίηση του νευρικού ιστού.

Σε πειραματικές μελέτες έχειδειχθεί ότι η ταμοξιφένη αυξάνει τη συχνότητα των συνάψεων στον ιππόκαμπο και η ραλοξιφαίνη ενισχύει την ανάπτυξη των νευριτών (111), αν και η μελέτη *MORE* δεν έδειξε ιδιαίτερα οφέλη από την χρήση της ραλοξιφαίνης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στις γνωστικές λειτουργίες (112).

Οι *SERMS* πάντως δρουν ως αντι-οιστρογόνα στον υποθάλαμο ή έχουν ουδέτερη δράση, για αυτό και η χρήση ταμοξιφένης και τορεμιφένης έχει συνδυαστεί με αύξηση των εξάψεων κατά 17%, ενώ η χρήση ραλοξιφαίνης αυξάνει τη συχνότητα των αγγειοκινητικών εκδηλώσεων σε ποσοστό 18% (97).

Φαίνεται λοιπόν από όλα τα ανωτέρω η μεγάλη σπουδαιότητα και η σημασία που αποδίδεται στους *SERMS*, τόσο σαν ένα όπλο στην θεραπευτική φαρέτρα της αντιμετώπισης των επιπλοκών της εμμηνόπαυσης, όσο και σαν ένα εργαλείο που θα μας βοηθήσει να καταλάβουμε καλύτερα τις διεργασίες που καθορίζουν τις λειτουργίες και την τροποποίηση της συμπεριφοράς των οιστρογόνων σε μοριακό επίπεδο, μέσα από την αλληλεπίδραση των μορίων με τους οιστρογονικούς υποδοχείς και την επίδραση που αυτοί έχουν στην μεταγραφή της γονιδιακής πληροφορίας

Λόγω της τροποποιημένης και εκλεκτικής δράσης τους ανάλογα με τον ιστό-στόχο, είτε ως αγωνιστές είτε δρώντας ανταγωνιστικά των οιστρογόνων, οι *SERMS* μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε για την πρόληψη και θεραπεία νόσων που σχετίζονται με οιστρογονική ένδεια, όπως η οστεοπόρωση, είτε για την πρόληψη και θεραπεία νόσων όπως ο καρκίνος του μαστού, όπου η ανταγωνιστική των οιστρογόνων δράση είναι επιθυμητή, αντίστοιχα. Οι μεγαλύτερες παρενέργειες των *SERMS* είναι η επιδείνωση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων (που όμως είναι ο κύριος λόγος για τον οποίο οι γυναίκες θα καταφύγουν στην θεραπεία) και η αύξηση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ενώ η ταμοξιφένη δρα διεγερτικά στο ενδομήτριο και έχει συνδυαστεί με αυξημένα ποσοστά αιμορραγιών. Η επίδραση των φαρμάκων σε καρδιαγγειακό και κεντρικό

νευρικό, όπου φαίνεται πως η όποια θεωρητική θετική δράση των *SERMS* δεν επιβεβαιώνεται κλινικά λόγω της ουδέτερης ή ασθενούς δράσης των φαρμάκων στους ιστούς στόχους, βρίσκεται σε διερεύνηση. Υπό έρευνα βρίσκεται η ανάπτυξη των φαρμάκων αυτών που θα βελτιστοποιήσουν την δράση τους μέσω της εκλεκτικής τροποποιημένης επίδρασής τους στους οιστρογονικούς υποδοχείς, στο επιθυμητό επίπεδο.

4. ΑΣΒΕΣΤΙΟ ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

Το ασβέστιο αποτελεί το σημαντικότερο μεταλλικό στοιχείο του σκελετού. Το 99% της συνολικής ποσότητας ασβεστίου στον οργανισμό βρίσκεται στα οστά. Η αντοχή των οστών εξαρτάται κυρίως από την περιεκτικότητά τους στο στοιχείο αυτό.

Η πρόσληψη ασβεστίου εξαρτάται από την καθημερινή πρόσληψη ασβεστίου από τις τροφές αλλά και από ικανότητα του εντέρου να το απορροφά. Τροφές πλούσιες σε ασβέστιο είναι τα γαλακτοκομικά, οι σαρδέλες, μερικά λαχανικά και οι ξηροί καρποί. Η ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου κυμαίνεται από 300 μέχρι 1500 mg την ημέρα. Οι γυναίκες προσλαμβάνουν λιγότερο ασβέστιο από τους άντρες, αν και στους ηλικιωμένους, η διαφορά πρόσληψης εξομαλύνεται. Γενικά, με την πάροδο της ηλικίας η πρόσληψη ασβεστίου μειώνεται, καθώς μειώνεται η απορρόφησή του.

Η απορρόφηση του ασβεστίου γίνεται ενεργητικά στο λεπτό έντερο υπό τη δράση της βιταμίνης D και συγκεκριμένα της ενεργού μορφής της 1,25 (OH)₂ βιταμίνη D. Η ομοιοστασία του ασβεστίου καθορίζεται γενικά από τη δράση διαφόρων ορμονών, όπως η **βιταμίνη D**, η **παραθορμόνη (PTH)** και η **καλσιτονίνη**. Οι ορμόνες αυτές ρυθμίζουν την πρόσληψη ασβεστίου, την ανταλλαγή του στα οστά και την αποβολή του με τα ούρα.

Το ασβέστιο κυκλοφορεί στο πλάσμα είτε ελεύθερο (ιονισμένο), είτε δεσμευμένο με πρωτεΐνες (λευκωματίνες), είτε δεσμευμένο με φωσφορικά και διττανθρακικά ιόντα. Η βιολογική του δράση ασκείται αποκλειστικά από το ελεύθερο (ιονισμένο) κλάσμα του.

Η έκκριση της **παραθορμόνης** από τους παραθυρεοειδείς αδένες ρυθμίζεται κυρίως από το ιονισμένο ασβέστιο του αίματος. Δρα στους νεφρούς οδηγώντας τελικά σε αύξηση της επαναρρόφησης ασβεστίου και άρα αύξηση της στάθμης του ασβεστίου στο αίμα (όπως και σε διέγερση της σύνθεσης της ενεργού μορφής της βιταμίνης D) και στα οστά, όπου σε μεν φυσιολογικές συγκεντρώσεις οδηγεί σε σύνθεση οστού (δράση σε οστεοβλάστες), αλλά σε υπερέκκριση οδηγεί σε καταστροφή οστού και απελευθέρωση αλάτων ασβεστίου. Η υπερέκκριση της παραθορμόνης οφείλεται σε ένδεια ασβεστίου και θα οδηγήσει σε αυξημένη απορρόφηση ασβεστίου από τα οστά (τις αποθήκες ασβεστίου) ενώ αντίστροφα, η επάρκεια ασβεστίου θα αναστείλει την οστική απορρόφηση (και μάλιστα θα δράσει

οστεοσυνθετικά μέσω της οστεοβλαστικής δράσης της μικρής ποσότητας παραθορμόνης).

Η **βιταμίνη D** οδηγεί σε αύξηση της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου, ελάττωση της νεφρικής αποβολής του και δράση υπέρ του οστικού σχηματισμού στα οστά. Ανεπάρκεια της βιταμίνης D θα οδηγήσει σε ανεπαρκή μετάλλωση των οστών και εμφάνιση οστεομαλακίας. Μεγάλο ποσοστό ηλικιωμένων εμφανίζει χαμηλά ποσοστά βιταμίνης D, γεγονός που επιτείνει την κακή απορρόφηση ασβεστίου.

Η **καλσιτονίνη** προκαλεί αύξηση της νεφρικής αποβολής ασβεστίου (και πιθανή ελάττωση της εντερικής απορρόφησης) όπως και ελάττωση της κινητοποίησης ασβεστίου από τα οστά (μειωμένη απορρόφηση) και τελικά ελάττωση των επιπέδων ασβεστίου στο πλάσμα.

Τόσο τα παιδιά και οι νέοι, όσο και οι ενήλικες, θα πρέπει να διατηρούν θετικό ισοζύγιο ασβεστίου. Αυτό θα έχει θετική επίδραση στην διαμόρφωση της κορυφαίας οστικής πυκνότητας, τόσο σε κορίτσια (113) όσο και σε άρρενες (114), όπως και στη μείωση της απώλειας οστού κατά τη ενήλικη ζωή και την πρόκληση οστεοπόρωσης αργότερα (115). Επιπρόσθετα, χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου στην παιδική και την εφηβική ηλικία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων στην ενήλικη ζωή (116). Επιτακτική φυσικά είναι και η αναπλήρωση ασβεστίου κατά την κύηση και την γαλουχία, καθώς ασβέστιο από την μητέρα θα μεταφερθεί στο έμβρυο (το 80% του ασβεστίου εναποτίθεται στο έμβρυο κατά το τρίτο τρίμηνο κύησης), όπως και στην παραγωγή γάλακτος.

Μια μετα-ανάλυση 33 μελετών που αφορούσε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έως και 50 ετών, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση συμπληρώματος ασβεστίου σε δόση 1000 mg ημερησίως μπορεί να προλάβει την απώλεια οστικής μάζας σε όλα τα σημεία του σκελετού (117).

Η μέση πρόσληψη ασβεστίου που απαιτείται για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι ακόμα μεγαλύτερη από τις προεμμηνοπαυσιακές, προκειμένου να διατηρηθεί θετικό ισοζύγιο ασβεστίου. Η κακή απορρόφηση ασβεστίου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οφείλεται στην μειωμένη εντερική απορροφητική ικανότητα που η ένδεια οιστρογόνων επιφέρει, στην μειωμένη ποσότητα βιταμίνης D, αλλά και σε ενδεχόμενη πρωτοπαθή βλάβη του εντέρου. Η πρόσληψη ασβεστίου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν ορμονική θεραπεία, ενισχύει την θετική οιστρογονική δράση (118). Αν και η χορήγηση ασβεστίου από

μόνο του δεν φαίνεται να ελαττώνει τα οστεοπορωτικά κατάγματα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (119), η χορήγηση ασβεστίου συμπληρωματικά της θεραπείας υποκατάστασης οδηγεί σε μείωση της εμφάνισης νέων καταγμάτων σε ασθενείς με γνωστά σπονδυλικά κατάγματα (120). Επίσης, η χορήγηση βιταμίνης D σε δόσεις υποκατάστασης σε ηλικιωμένους ασθενείς, οδήγησε σε μείωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων. Σε άνδρες και γυναίκες άνω των 65 ετών στους οποίους χορηγήθηκαν 500 mg ασβεστίου και 700 mg βιταμίνης D για τρία χρόνια, παρατηρήθηκε αύξηση της οστικής πυκνότητας και μείωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (121). Η χορήγηση της βιταμίνης D για μείωση της οστικής απώλειας και αύξηση της οστικής πυκνότητας, έχει νόημα σε περιπτώσεις μειωμένης εντερικής απορρόφησης, όπως στους ηλικιωμένους άντρες και τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, και προϋποθέτει την επαρκή πρόσληψη ασβεστίου. Δεν συντρέχει λόγος χρησιμοποίησης της βιταμίνης D σε νέα άτομα που δεν εμφανίζουν πρόβλημα απορρόφησης

Πίνακας 1. Ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου (προτεινόμενη/ συνήθης).

<u>Ασβέστιο (mg την ημέρα)</u>		
Ηλικία (έτη)	Προτεινόμενη πρόσληψη	Συνήθης πρόσληψη
1-12	800	800
13-19	1200	800
γυν 20-40	1000	700
άνδ 20-60	1000	700
εγκυμοσύνη	1200	700
θηλασμός	1200	1200
γυν >40 με ΟΘ	1000	700
γυν >40 χωρίς ΟΘ	1200	700
ανδ/γυν >60	1200	700

Αναφέρθηκε ήδη η ανασταλτική δράση της **καλσιτονίνης** στην οστική απορρόφηση. Αν και συχνά συνταγογραφούμενο σκεύασμα στην θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, και μάλιστα με τη μορφή της καλσιτονίνης

σολομού που είναι αρκετά ισχυρότερη της ανθρώπινης (αν και η μορφή των ρινικών ψεκασμών έχει μειωμένη δραστηριότητα), η χορήγησή της συνοδεύεται με ασάφεια και αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητά της (122).

Η μελέτη PROOF (123) περιλάμβανε 1108 γυναίκες και αφορούσε την επίδραση της καλσιτονίνης στην μείωση των σπονδυλικών και των μη σπονδυλικών καταγμάτων. Έδειξε μια μικρή ελάττωση του κινδύνου σπονδυλικού κατάγματος κατά 21 % (RR 0.79, CI 95%: 0.62-1.00, $p < 0.05$) και μια ακόμα μικρότερη ελάττωση του κινδύνου μη σπονδυλικού κατάγματος (RR 0.8, CI: 95%: 0.59- 1.09, $p < 0.16$).

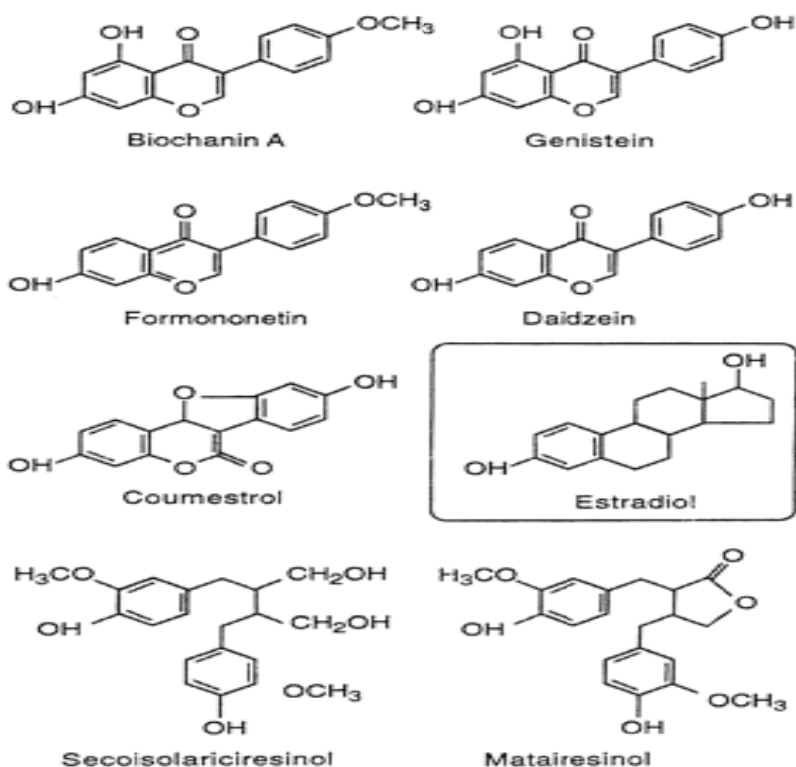
Η ίδια μελέτη κατέδειξε μια πολύ μικρή μόνο αύξηση στην πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης κατά 0.71% (CI 95%: -0.44- 1.86%). Η πραγματική αύξηση της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης θα μπορούσε να είναι ακόμα μικρότερη, καθώς η εμφάνιση ή επιδείνωση των αποτιτανώσεων (οστεόφυτα) στην περιοχή αυτή του σκελετού περί τη μέση ηλικία, αποτελεί σοβαρό παράγοντα υπερεκτίμησης της οστικής μάζας, κάτι που δεν ελήφθη υπόψη.

5. ΦΥΤΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ

Τα φυτοοιστρογόνα είναι φυτικές ουσίες όμοιες δομικά και λειτουργικά με την 17-β οιστραδιόλη, όντας ικανές να ασκήσουν οιστρογονική δράση (σχήμα 1). Όπως και τα ενδογενή οιστρογόνα, τα φυτοοιστρογόνα ασκούν την λειτουργική τους δράση μέσω της σύνδεσης τους με τους οιστρογονικούς υποδοχείς (ER). Γυναίκες που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες τροφών πλούσιες σε φυτοοιστρογόνα έχουν αυξημένα ποσοστά της SHBG (124), μειωμένα ποσοστά αγγειοκινητικών συμπτωμάτων και κολπικής ξηρότητας, όπως και αυξημένη οστική πυκνότητα (125). Μελέτες έχουν δείξει πως η κατανάλωση σόγιας, μιας τροφής πλούσιας σε φυτοοιστρογόνα, ασκεί θετική δράση στο λιπιδαιμικό προφίλ, μειώνοντας την συνολική χοληστερόλη, την LDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια (126, 127).

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν προτείνει την υψηλή κατανάλωση τροφών πλούσιων σε φυτοοιστρογόνα μεταξύ Ασιατικών πληθυσμών σαν μια κύρια αιτία πρόληψης καρδιοαγγειακών παθήσεων ή συγκεκριμένων τύπων ορμονοεξαρτώμενων καρκίνων, όπως του καρκίνου του μαστού (128).

Η υψηλή κατανάλωση παραγόντων σόγιας ή θαλάσσιων φυτικών ινών (τροφές εξαιρετικά πλούσιες σε φυτοοιστρογόνα) στους Ιαπωνικούς πληθυσμούς σε σχέση με τους Δυτικούς, έχει συσχετισθεί με την χαμηλότερη επίπτωση εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε αυτούς τους πληθυσμούς (20/100,000 έναντι 118/100,000) (129). Η διαφορά αυτή αμβλύνεται κατά πολύ μεταξύ Ιαπώνων μεταναστριών στις ΗΠΑ, καθώς μετά από μια δεκαετία παραμονής Ιαπώνων μεταναστριών στις ΗΠΑ, τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε αυτούς τους πληθυσμούς είναι σχεδόν όμοια με των γηγενών πληθυσμών (από 20/100,000 έχουν γίνει 103/100,000) (130).



Σχήμα 1. Χημικές δομές φυτοοιστρογόνων και οιστραδιόλης.

Η σημαντικότερη διαφορά στις διατροφικές συνήθειες μεταξύ Ιαπωνικών και Δυτικών πληθυσμών, έχει καταδειχθεί πως είναι ακριβώς η κατανάλωση προϊόντων σόγιας· αν και πρόσφατες μετα- αναλύσεις καταδεικνύουν μια μείωση όχι μεγαλύτερη του 20%, στην επίπτωση του καρκίνου του μαστού, λόγω της αυξημένης κατανάλωσης τέτοιων προϊόντων (131, 132).

Μελέτες συσχετίζουν την διαιτητική λήψη φυτοοιστρογόνων με μείωση αγγειο-κινητικών συμπτωμάτων και εξάψεων, αν και η ακριβής επίπτωση της μείωσης αυτής είναι αμφιλεγόμενη (133).

Μια μελέτη στις ΗΠΑ 939 υγιών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που χωρίστηκαν σε διάφορες ομάδες με βάση την ημερήσια διαιτητική πρόσληψη φυτοοιστρογόνων, κατέδειξε πως η σχέση μεταξύ λήψης φυτοοιστρογόνων και καρδιαγγειακού κινδύνου είναι αντίστροφη, καθώς η λήψη φυτοοιστρογόνων σε μεγάλες δόσεις ασκεί ρόλο καρδιοπροστατευτικό (*The FRAMINGHAM HEART STUDY*). Πιο συγκεκριμένα φάνηκε αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στο ποσό των καταναλωμένων φυτοοιστρογόνων και της αρτηριακής υπέρτασης, της σχέσης

ανάμεσα στην περίμετρο μέσης και ισχίων και στο επίπεδο των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα (134).

Μια αναδρομική μελέτη 403 υγιών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών στις οποίες υπολογίστηκε το ποσό των προσλαμβανόμενων φυτοοιστρογόνων που ελάμβαναν διαιτητικά, με βάση ένα ερωτηματολόγιο πρόσληψης τροφής (*food-frequency questionnaire*) κατέδειξε θετική συσχέτιση ανάμεσα στην πρόσληψη φυτοοιστρογόνων και την πρόληψη αρτηριοσκλήρυνσης και αρτηριακής εκφύλισης, μέσω δράσης των φυτοοιστρογόνων στο αγγειακό τοίχωμα, ιδιαίτερα των πιο ηλικιωμένων γυναικών (135).

Τα φυτοοιστρογόνα κατηγοριοποιούνται σε τρεις ομάδες, τις ισοφλαβόνες, τις λιγνάνες και τα κουμεστάνια. Οι κυριότερες διαιτητικές ισοφλαβόνες είναι η γενιστεΐνη, η δαιδζαΐνη, η βιοχανίνη και η κουμεστρόλη.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των φυτοοιστρογόνων στη ύφεση της κλιμακτηριακής συμπτωματολογίας εξετάσθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη, στην οποία συμπεριλήφθησαν 180 γυναίκες, ηλικίας 45- 65 ετών, με απουσία εμμήνου ρύσεως για διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών και πλούσια αγγειοκινητική συμπτωματολογία. Η λήψη 80 mg ισοφλαβονών από εκχυλίσματα σόγιας (που αντιστοιχούν σε 60 mg γενιστεΐνης) προκαλεί ύφεση της συμπτωματολογίας συγκριτικά με το placebo, ιδιαίτερα εάν είχε μεσολαβήσει διάστημα >12 μηνών από την τελευταία έμμηνο ρύση και σε BMI ≥ 27 (136). Η μελέτη κατέδειξε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φυτοοιστρογόνων (και ιδίως της γενιστεΐνης) στην ύφεση των αγγειοκινητικών κλιμακτηρικών συμπτωμάτων.

6. ΦΥΤΟ- SERMS

Η καταγραφή των πιθανών παρενεργειών και των δυνητικών κινδύνων που η ορμονική θεραπεία επιφέρει, καθιστούν επιτακτική την ανάγκη διερεύνησης νέων ασφαλέστερων μεθόδων ορμονικής υποκατάστασης. Οι εκλεκτικοί τροποποιημένοι ρυθμιστές των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMS) κινούνται προς αυτή την κατεύθυνση, καθώς προσπαθούν να αξιοποιήσουν την αλληλεπίδραση των μορίων σύνδεσης με τους οιστρογονικούς υποδοχείς και την επίδραση που αυτοί έχουν στην μεταγραφή της γονιδιακής πληροφορίας, ασκώντας εκλεκτική τροποποιημένη δράση ανάλογα με τον ιστό- στόχο.

Αναφέρθηκε η θετική αγωνιστική δράση που ασκούν τα μόρια αυτά στο οστό, καθώς και η επιθυμητή ανταγωνιστική δράση στο μαστό.

Η ραλοξιφαίνη τουλάχιστον ασκεί ασθενέστατη δράση στο ενδομήτριο καθώς δεν αυξάνει τα ποσοστά πάχυνσης του ενδομητρίου, ενώ τα ποσοστά των γυναικών που εγκαταλείπουν την θεραπεία λόγω αιμόρροιας είναι συγκρίσιμα με το εικονικό φάρμακο και πάντως μικρότερα από την ορμονική θεραπεία. Η μεγαλύτερη παρενέργεια είναι τα αγγειοκινητικά συμπτώματα που η χρήση των *SERMS* επιφέρει, λόγω της ανταγωνιστικής δράσης που αυτά ασκούν στον υποθάλαμο, ενώ, όπως αναφέρθηκε, τριπλασιάζονται οι πιθανότητες εμφάνισης θρομβοεμβολικής νόσου.

Τα τελευταία χρόνια, στην προσπάθεια συνδυασμού της εκλεκτικής δράσης των *SERMS* και της όσο το δυνατό μεγαλύτερης ασφάλειας στη χρήση τους, έχει αναπτυχθεί μια νέα κατηγορία φαρμάκων, τα οποία ασκούν εκλεκτική τροποποιημένη δράση ανάλογα με τον ιστό στόχο και είναι φυτικής προέλευσης, φάρμακα που ονομάζονται *φυτο- SERMS*.

Οι *φυτο-SERMS*, μια καινούργια κατηγορία *SERMS*, είναι μείγμα των επεξεργασμένων φυτοοιστρογόνων με κύριο συστατικό το DT56a που είναι συνδυασμός λιγνανίων και κουμεστανίων.

Στην αγορά κυκλοφορεί με την εμπορική ονομασία *Femarelle* μια κάψουλα που περιέχει 322 mg DT56a (σαν ενεργό παράγωγο σόγιας).

Κλινικές μελέτες έχουν καταδείξει την δράση του *Femarelle* σαν εκλεκτικός τροποποιητής των οιστρογονικών υποδοχέων, δηλαδή σαν *SERM*. Για να οριστεί μια ουσία σαν *SERM* πρέπει να πληρεί κάποια κριτήρια. Πρέπει να τεκμηριώνεται η δράση της σαν αγωνιστής ή ανταγωνιστής των οιστρογόνων σε κάποιους ιστούς-

στόχους, δηλαδή να δρα αγωνιστικά ή ανταγωνιστικά των οιστρογόνων στους δεδομένους ιστούς, όπως τα οστά, ο μαστός ή το ενδομήτριο. Πρέπει να τεκμηριώνεται πως η δράση αυτή επάγεται μέσω της σύνδεσης του δεδομένου μορίου με τους οιστρογονικούς υποδοχείς (ΥΟ), όπως κατεδείχθη με την δράση των *SERM* στο αντίστοιχο κεφάλαιο. Η αναστολή της δραστηριότητας του μορίου μέσω της χορήγησης μιας ουσίας που θα δεσμεύσει τους οιστρογονικούς υποδοχείς (ΥΟ), δηλαδή ενός *SERM*, όπως η ραλοξιφαίνη, θα αποδείξει τη δράση αυτή. Τέλος, η ίδια η ουσία, θα πρέπει να μπορεί να δεσμεύει τους οιστρογονικούς υποδοχείς (ΥΟ), αναστέλλοντας την δράση των οιστρογόνων στους ιστούς αυτούς, όταν χορηγούνται παράλληλα.

Αριθμός μελετών έχει δείξει ότι η δράση του *Femarelle* εκπληρώνει τα παραπάνω κριτήρια με τρόπο τέτοιο ώστε να μπορεί να τεκμηριωθεί η δράση του σαν *SERM*.

Ο μηχανισμός δράσης του *Femarelle* στο οστό και η ασφάλεια του στο ενδομήτριο, καταδείχθη μέσω μιας μελέτης στην οποία μετρήθηκε η δραστηριότητα της creatine kinase (CK) σαν δείκτης οιστρογονικής ανταπόκρισης σε οστό και ενδομήτριο και συγκρινόμενος με την δράση της 17β- οιστραδιόλης (E2) και του placebo στους αντίστοιχους ιστούς, σε θηλυκά ποντίκια που είχαν υποστεί ωοθηκεκτομή (*ovariectomized/ OVX*) ή που δεν είχαν υποστεί ωοθηκεκτομή (*non-ovariectomized/ non- OVX*). Η δραστηριότητα της CK θεωρήθηκε ένας έμμεσος δείκτης της οιστρογονικής συμμετοχής στην διαδικασία της οστικής ανακατασκευής, όπως και ένας άμεσος δείκτης της θέσης που κατέχουν οι οιστρογονικοί υποδοχείς στην ρύθμιση της διαδικασίας αυτής, καθώς μελέτες έχουν καταδείξει την επαγωγή της δραστηριότητας της CK από τα οιστρογόνα, τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*, σε κύτταρα τα οποία περιέχουν οιστρογονικούς υποδοχείς (ER+) (137, 138).

Πιο συγκεκριμένα, *OVX* ποντίκια έλαβαν E2, *Femarelle* ή placebo (ομάδα αναφοράς) και μετρήθηκε η δραστηριότητα της CK στον επιφυσιακό χόνδρο, στην οστική διάφυση, στα αγγεία και στο ενδομήτριο.

Η θεραπεία με *Femarelle* συνοδεύτηκε με αύξηση στην δραστηριότητα της CK σε επίφυση και οστική διάφυση, όπως και στα αγγεία ενώ, σε αντίθεση με την χορήγηση E2, δεν κατέδειξε καμιά μεταβολή στο ενδομήτριο (139, 140). Η χορήγηση ραλοξιφαίνης σαν *SERM*, η οποία μπλόκαρε τους οιστρογονικούς υποδοχείς στα οστά, συνοδεύτηκε με μη μεταβολή της δράσης της CK σε αυτά,

μπλόκαρε δηλαδή την αγωνιστική δράση του *Femarelle* επιβεβαιώνοντας τον τρόπο δράσης του μέσω των οιστρογονικών υποδοχέων (ΥΟ).

Η δράση του *Femarelle*, της E2 και του placebo, συγκρίθηκε ως προς την δράση τους στο οστό OVX και *non*- OVX ποντικών, μέσω της μέτρησης του trabecular bone volume- TBV), της πάχυνσης του φλοιού και του εύρους ανάπτυξης (growth plate width), όπως και της δραστηριότητας της CK σε οστό και ενδομήτριο (141).

OVX ποντίκια εμφάνισαν εξεσημασμένη μείωση όλων των άνωθεν οστικών παραμέτρων και έγιναν φανερά οστεοπορωτικά συγκρινόμενα με τα *non*- OVX. Μετά από τη χορήγηση είτε *Femarelle*, είτε E2 σε OVX ποντίκια, αυτά εμφάνισαν συγκρινόμενες οστικές παραμέτρους με τα *non*- OVX ποντίκια της ομάδας αναφοράς, προλαμβάνοντας την οστική απώλεια που οι συγκεκριμένοι δείκτες περιγράφουν. Και εδώ η χορήγηση *Femarelle* δεν προκάλεσε ενεργοποίηση της CK στο ενδομήτριο, δηλαδή δεν κατέγραψε οιστρογονική επίδραση στο ενδομήτριο.

Για να διερευνηθεί ο μηχανισμός μέσω του οποίου ενισχύεται η οστική πυκνότητα στο οστό μετά από τη χρήση *Femarelle*, εξετάστηκε η οστεοβλαστική δραστηριότητα *in vitro* σε οστικές καλλιέργειες προ- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, μέσα από τη δράση τριών δεικτών: της DNA σύνθεσης, της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) και της CK. Η χορήγηση του *Femarelle* οδήγησε σε αύξηση και των τριών αυτών δεικτών, τόσο στις προ- όσο και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, δείχνοντας την οστεοβλαστική δράση που η ουσία ασκεί. Να σημειωθεί ότι η χορήγηση ενός *SERM*, όπως η ραλοξιφαίνη, προκάλεσε και εδώ αναστολή της οστεοβλαστικής δράσης του *Femarelle*, τόσο στην ομάδα των προ- όσο και στην ομάδα των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (142).

Πρέπει να επισημανθεί ότι το DT56a, και σε αντίθεση με τη χορήγηση E2, διατηρεί την επαγωγή της DNA σύνθεσης και της CK σε κατάσταση υπεργλυκαιμίας (143), προτείνοντας την υιοθέτηση του DT56a σαν ένα αποτελεσματικό παράγοντα οστικής ανακατασκευής σε περιπτώσεις διαβητικών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.

Μια άλλη μελέτη χρησιμοποίησε το ίδιο «μετεμμηνοπαυσιακό» μοντέλο των (OVX) ποντικών, στα οποία επίσης συγκρίθηκε η δράση που ασκούν *Femarelle*, E2 (σε διάφορες δόσεις) και placebo σε γεννητικό σύστημα. Σε αντίθεση με την χορήγηση E2, η χορήγηση *Femarelle* δεν συνοδεύτηκε από καμία μεταβολή στο ενδομήτριο των (OVX) ποντικών. Η χορήγηση *Femarelle* για 14 ημέρες επέφερε

πάντως κερατινοποίηση του κολπικού επιθηλίου, αν και σε μικρότερο βαθμό από την χορήγηση E2 για το ίδιο διάστημα (144).

Για να διερευνηθεί *in vitro* η δράση που το *Femarelle* ασκεί στο μαστό, χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο της κυτταρικής σειράς MCF-7. Τα MCF-7 είναι οιστρογονοεξαρτώμενα καρκινικά κύτταρα. Καλλιιεργήθηκαν για 96 ώρες σε περιβάλλον οιστρογονικής ένδειας (medium estrogen- depleted) και κατόπιν έγινε επιπολασμός με E2 ή *Femarelle* για 72 ώρες. Σε αντίθεση με την E2, το *Femarelle* δεν προκάλεσε πολλαπλασιασμό της καρκινικής σειράς, καταδεικνύοντας έτσι την ανταγωνιστική δράση που ασκεί στον μαστό (145).

Ο Yoles μελέτησε την δραστηριότητα της CK μετά από την ταυτόχρονη χορήγηση E2 και *Femarelle*, τόσο *in vivo* σε επιφυσιικό χόνδρο και οστική διάφυση, υπόφυση, θύμο αδένα και μήτρα, είτε σε OVX, είτε σε *non- OVX* ποντίκια, όσο και *in vitro*, σε καλλιέργειες οστεοβλαστών προ- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, όπως και σε καλλιέργειες κυττάρων λείων μυϊκών ινών ανθρώπινης ομφαλικής αρτηρίας (146). Τα αποτελέσματα έδειξαν μια προνομιακή συνένωση των οιστρογονικών υποδοχέων με το *Femarelle* έναντι της E2 σε οστό, θύμο αδένα και υπόφυση, επιβεβαιώνοντας έτσι την αγωνιστική δράση του μορίου σε αυτούς τους ιστούς- στόχους, ενώ δεσμεύοντας τους οιστρογονικούς υποδοχείς στην μήτρα, το *Femarelle* ανέστειλε την δράση της E2 εκεί, επιβεβαιώνοντας την ανταγωνιστική του δράση.

Η δράση του *Femarelle* σε ισχίο και σπονδυλική στήλη έχει εκτιμηθεί σε μια διπλή- τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 98 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και στις οποίες χορηγήθηκε *Femarelle*, είτε στην συνιστώμενη δόση των 644 mg ημερησίως, είτε σε χαμηλή δόση 322 mg ημερησίως, με τη συγχορήγηση και στις δύο ομάδες σκευάσματος ασβεστίου (147). Μετά από τη συνεχή χορήγηση για διάστημα 12 μηνών, εκτιμήθηκε η οστική πυκνότητα σε οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) και ισχίο με τη χρήση DEXA. Ανά τρίμηνο εκτελούνταν πνευλική υπερηχογραφία για έλεγχο του ενδομητρίου και εργαστηριακός έλεγχος (και ορμονολογικός έλεγχος FSH, LH), όπως και η συμπλήρωση ενός ερωτηματολογίου από την ασθενή η οποία καλούταν να αξιολογήσει την εμφάνιση και ένταση πιθανών εμμηνοπαυσιακών εκδηλώσεων και συμπτωμάτων. Η οστική πυκνότητα (BMD) παρουσίασε αύξηση 3.6% σε ΟΜΣΣ και 2.0% σε ισχίο στην ομάδα που έλαβε 644 mg ημερησίως, ενώ στην ομάδα χαμηλής δόσης, η BMD εμφάνισε μικρή μείωση σε ισχίο και ΟΜΣΣ. Σε

καμία ομάδα δεν παρουσιάστηκε αύξηση του ενδομητρίου ή μεταβολή στα επίπεδα FSH, LH. Η μη μεταβολή στα ορμονικά επίπεδα δείχνει ότι παρά την αγωνιστική δράση που ασκεί η ουσία στα οστά, το *Femarelle* δεν αναγνωρίζεται σαν οιστρογόνο στον άξονα υπόφυση- επινεφρίδια, ασκεί δηλαδή ανταγωνιστική δράση (147).

Η δράση που ασκεί το *Femarelle* σε ένα ευρύ φάσμα εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων μελετήθηκε σε μια κλινική μελέτη όπου υγιείς γυναίκες (n= 80) μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε την συνιστώμενη δόση των 644 mg ημερησίως, είτε μειωμένη δόση των 322 mg ημερησίως συνδυαστικά με ασβέστιο για διάστημα 12 μηνών (148). Κατά την ένταξη των γυναικών στην μελέτη, όπως και επί τρίμηνο μέχρι την συμπλήρωση των 12 μηνών, ελήφθη λεπτομερές ιστορικό των γυναικών και εκτίμηση της κλιμακτηριακής συμπτωματολογίας τους, όπως εξάψεις, αρθραλγίες/ μυαλγίες και κεφαλαλγίες. Επίσης, τόσο στην αρχή όσο και κάθε τρεις μήνες μέχρι την συμπλήρωση του 12μηνου, διενεργήθη υπερηχογράφημα πυέλου και καταγραφή του πάχους του ενδομητρίου, όπως και καταγραφή των ορμονικών επιπέδων και των λιπιδίων ορού.

Η καταγραφή των αποτελεσμάτων έδειξε σημαντική μείωση των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων σε ποσοστό 75%, σε αμφότερες τις ομάδες, που διατηρήθηκε καθ' όλη την διάρκεια της θεραπείας (12 μήνες). Δεν παρατηρήθηκε, σε αμφότερες τις ομάδες, καμία μεταβολή στο πάχος του ενδομητρίου ή στα επίπεδα της TSH, της E2 και της FSH. Η μη μεταβολή των ορμονικών επιπέδων δείχνει επίσης ότι ο οργανισμός δεν αναγνωρίζει το *Femarelle* ως οιστρογόνο (148).

Αναφέρθηκε η εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων σαν μια παρενέργεια, τόσο των ορμονικής θεραπείας όσο και της θεραπείας με *serms*. Η ύπαρξη θρομβοφιλίας, όπως εκφράζεται από τον κληρονομούμενο παράγοντα Leiden και άλλους παράγοντες, πολλαπλασιάζει μέχρι και έως 20 φορές τον σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης θρομβοεμβολικού επεισοδίου, αποτελώντας αντένδειξη για την λήψη ορμονικής θεραπείας.

Για να εκτιμηθεί η δράση του *Femarelle* στο σύστημα πήξης χρησιμοποιήθηκε η συσκευή PFA-100, σαν ευρύ διαγνωστικό τεστ της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. Η συσκευή έχει αποδειχτεί ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο στην διάγνωση ανωμαλιών της αιμόστασης. Μετρά τον χρόνο που απαιτείται ώστε το αίμα να

μπλοκάρει μια μεμβράνη επικαλυμμένη με κολλαγόνο και επινεφρίνη (CEPI) και αναφέρει τον χρόνο κλεισίματος (*closure time- CT*) σε δευτερόλεπτα.

Γυναίκες (n=98) με εμμηνοπαυσιακή συμπτωματολογία υπεβλήθησαν σε μέτρηση (*CT*) με τη χρήση της συσκευής PFA-100. Από τις γυναίκες αυτές, επτά (n=7) εμφάνισαν ελαττωμένο χρόνο απόκρισης (*T*) και υπεβλήθησαν σε συμπληρωματικό έλεγχο θρομβοφιλίας. Όλες εμφάνισαν παθολογία αιμόστασης (παράγοντα Leiden n=4, ανεπάρκεια πρωτεΐνης S n=1, μετάλλαξη στην προθρομβίνη- mutant prothrombin n=1 και αυξημένα αντισώματα αντικαρδιολιπίνης n=1). Τόσο οι γυναίκες με φυσιολογικό χρόνο (*CT*) (n=25), όσο και αυτές με μειωμένο αρχικό χρόνο (*CT*) και παθολογικό έλεγχο θρομβοφιλίας (n=7), υπεβλήθησαν σε επαναληπτικό έλεγχο χρόνου (*CT*) μετά από 8 εβδομάδες αγωγής με *femarelle*. Σε όλες τις γυναίκες, είτε με φυσιολογικό είτε με ελαττωμένο αρχικό χρόνο αιμόστασης, αυτός είχε παραμείνει ίδιος με την αρχική τιμή. Ο αναλλοίωτος χρόνος (*CT*), ακόμα και μεταξύ των θρομβοφιλικών ασθενών, καταδεικνύει την ασφάλεια της αγωγής σε ασθενείς με αυξημένο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ασθενείς με αντένδειξη στην λήψη ΟΘ ή αγωγής με *SERMS*) και σίγουρα χρήζει ιδιαίτερης προσοχής και διερεύνησης (149).

Μια άλλη μελέτη από το πανεπιστήμιο της Πίζα (150) εκτίμησε το νευροενδοκρινικό αποτέλεσμα της *DT56a* χορήγησης, μέσω της αξιολόγησης της συγκέντρωσης αλλοπρεγνανολόνης, ενός ενδογενούς νευροστεροειδούς με αγχολυτική δράση, σε μετωπιαίο και βρεγματικό λοβό εγκεφάλου, ιππόκαμπο, υποθάλαμο και υπόφυση, όπως και μέσω του υπολογισμού των επιπέδων της β-ενδορφίνης, ενός ενδογενούς οπιοειδούς που εμπλέκεται στον μηχανισμό του πόνου και που σχετίζεται με την συναισθηματική κατάσταση, στις ίδιες νευροανατομικές δομές και στο πλάσμα.

Πέντε ομάδες OVX ποντικών τυχαιοποιήθηκαν στην λήψη *DT56a* σε δόσεις 6 mg/kg/day, 12 mg/kg/day, 60 mg/kg/day καθώς και 120 mg/kg/day, όπως και E2 σε δόση 0.05 mg/kg/day, για διάστημα 14 ημερών. Μια ομάδα γόνιμων και μια ομάδα OVX ποντικών που δεν έλαβαν αγωγή χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδες αναφοράς.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χορήγηση *DT56a* αυξάνει τα επίπεδα της αλλοπρεγνανολόνης σε όλες τις νευρικές δομές καθώς και στον ορό, με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Ιδίως σε μετωπιαίο λοβό και υπόφυση, καταγράφηκαν πολύ υψηλές τιμές του νευροστεροειδούς, ακόμα και μετά από χορήγηση 12 ή 60 mg/kg/day, φτάνοντας σε επίπεδα συγκρίσιμα με τη χορήγηση E2.

Παρομοίως, τα επίπεδα της β- ενδορφίνης αυξήθηκαν με δόσοεξαρτώμενο τρόπο, ιδιαίτερα σε κάποιες νευρικές δομές, όπως ο ιππόκαμπος και ο υποθάλαμος, όπου και τα επίπεδα ήταν συγκρίσιμα με την ομάδα στην οποία χορηγήθηκε E2.

Τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής κατέδειξαν την θετική δράση που ασκεί η χορήγηση *DT56a* στην νευροστεροειδογένεση και την οιστρογονική δράση σε περιοχές που σχετίζονται με την διάθεση και τον έλεγχο της ομοιόστασης (150).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εμμηνόπαυση, ένα φυσικό γεγονός στη ζωή της γυναίκας, χαρακτηρίζεται από την σταδιακή απώλεια της ωοθηκικής λειτουργίας και την πτώση των οιστρογονικών επιπέδων (151). Συνδέεται με την εμφάνιση μιας συμπτωματολογίας που μπορεί να περιλαμβάνει την ύπαρξη εξάψεων, νυχτερινών επιδρώσεων και διαταραχών του ύπνου, την ύπαρξη κάποιου βαθμού ακράτειας ούρων, μειωμένης libido και σεξουαλικών διαταραχών, διαταραχών μνήμης, ανησυχίας ή ακόμα και κατάθλιψης (152). Οι εξάψεις μπορεί να εμφανίζονται σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 75% των γυναικών μέσης ηλικίας και αποτελούν το χαρακτηριστικότερο γνώρισμα της εμμηνοπαυσιακής συμπτωματολογίας (153, 154, 155). Επιπλέον, το ένα τρίτο των γυναικών που έχουν υπερβεί το 60ο έτος της ηλικίας και τα δύο τρίτα που έχουν υπερβεί τα 75 έτη, παραπονιούνται για την ύπαρξη ουρογεννητικών συμπτωμάτων που αποτελούν μια σοβαρή υποβάθμιση της ποιότητας της κοινωνικής ή σεξουαλικής τους ζωής (156). Επιπλέον, η εμμηνόπαυση επιταχύνει την οστική απώλεια, οδηγώντας σε οστεοπόρωση. Η μετα-εμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση και τα οστεοπορωτικά κατάγματα αποτελούν μια σοβαρή απειλή στον γηραιότερο πληθυσμό, εμφανίζοντας μάλιστα αυξητική τάση (157). Η πιθανότητα που έχει μια γυναίκα 50 ετών να εμφανίσει κάποια στιγμή στη ζωή της κάταγμα ισχίου υπερβαίνει το 20% στις ανεπτυγμένες χώρες, ενώ στον εμμηνοπαυσιακό πληθυσμό η αντίστοιχη πιθανότητα εμφάνισης κατάγματος υπερβαίνει το 40% (158).

Η πιο αποτελεσματική θεραπεία για την αντιμετώπιση των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων και την πρόληψη της οστεοπόρωσης είναι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) (159, 160). Ανησυχίες, παρά ταύτα, για τις πιθανές συνέπειες που η χρήση, για μεγάλο διάστημα, θεραπειών ορμονικής υποκατάστασης επιφέρει, έχουν περιορίσει τη χρήση της. Η μελέτη WHI (Women's Health Initiative) ανέφερε ότι η αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών, όπως αγγειοθρομβωτικά συμβάματα, στεφανιαίας νόσου και καρκίνου του μαστού, που η μακροχρόνια χρήση οιστρογονικής θεραπείας επιφέρει, υπερβαίνει τα οφέλη που η θεραπεία έχει (161). Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει επιτακτική η αναζήτηση εναλλακτικών θεραπειών, που θα είχαν σαν στόχο την μείωση της εμφάνισης των αγγειοκινητικών ή κλιμακτηριακών συμπτωμάτων χωρίς επιβάρυνση του μαστού ή του πηκτικού μηχανισμού (162, 163, 164, 165, 166).

Αν και τα αποτελέσματα είναι κάποιες φορές αντικρουόμενα (167, 168), τα φυτοοιστρογόνα φαίνεται να εμφανίζουν μια θετική δράση επί της κλιμακτηριακής συμπτωματολογίας και της οστικής πυκνότητας (169, 170, 171). Το DT56a (Tofupill/ Femarelle) είναι ένα μοναδικό ενζυμικό παράγωγο σόγιας. Στην πραγματικότητα, είναι ένα σύμπλεγμα ουσιών που παράγονται από την ενζυμική επεξεργασία της σόγιας, με αποτέλεσμα την παραγωγή ενός αποστάγματος που είναι οκτώ φορές πιο δραστικό από την αρχική, ακατέργαστη ουσία (172). Μελέτες έχουν επίσης καταδείξει την δράση του DT56a σαν SERM (139). Μελέτες έχουν καταδείξει την αποτελεσματικότητα του DT56a στην αύξηση της οστικής πυκνότητας σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (147) και στην ανακούφιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων των εξάψεων και των νυχτερινών εφιδρώσεων, χωρίς να εμφανίζεται κάποια επίδραση στα ορμονικά επίπεδα ή στο πάχος του ενδομητρίου (148).

Ο σκοπός της παρούσης μελέτης είναι να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της δράσης του DT56a, συγκρινόμενο με την κλασική Θεραπεία Ορμονικής Υποκατάστασης στην αντιμετώπιση των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, όπως επίσης και να διερευνηθεί η δράση του στην οστική πυκνότητα, στο λιπιδαιμικό προφίλ και στην πάχυνση του ενδομητρίου σε συμπτωματικές μετα-εμμηνοπαυσιακές Ελληνίδες γυναίκες.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Εκατό (100) μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες μελετήθηκαν προδρομικά στα ιατρεία εμμηνόπαυσης της 2ης και της 3ης Μαιευτικής Γυναικολογικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, στα νοσοκομεία ΑΡΕΤΑΙΕΙΟΝ και ΑΤΤΙΚΟΝ αντίστοιχα. Τελικά στην μελέτη εντάχθηκαν 89 γυναίκες, ενώ 11 γυναίκες απερρίφθησαν καθώς δεν πληρούσαν τους όρους αυτής. Η απόφαση εισόδου στην μελέτη προϋπέθετε την παρουσία κλιμακτηριακής συμπτωματολογίας. Οι γυναίκες αυτές τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε Femarelle (644 mg/ ημ, DT56a, Se-cure Pharmaceuticals, Yavne, Israel), είτε κλασική Θεραπεία Ορμονικής Υποκατάστασης (17 β-estradiol 1mg plus norethisterone acetate 0.5 mg, Activelle, Novo- Nordisc, Copenhagen, Denmark). 36 συμπτωματικές γυναίκες οι οποίες δεν συναίνεσαν στην λήψη φαρμακευτικής αγωγής, χρησιμοποιήθηκαν σαν ομάδα

ελέγχου (control group). Το δείγμα ήταν επαρκές για να τεκμηριώσει στατιστική διαφορά με μέγεθος επίδρασης 0.8 και στατιστική ισχύ μελέτης 80 % ($\alpha = 0.05$, two-tailed). Πριν από την είσοδο στην μελέτη οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε πλήρες γυναικολογικό έλεγχο, ο οποίος περιελάμβανε αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση, λήψη τεστ κατά Παπανικολάου και διακολπικού υπερηχογραφήματος, ψηλάφηση μαστού και διενέργεια μαστογραφίας, όπως επίσης και βιοχημικό έλεγχο που περιελάμβανε έλεγχο θυρεοειδικής, ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, καθώς και έλεγχο του πηκτικού μηχανισμού. Επίσης, διενεργήθηκε μέτρηση της οστικής πυκνότητας.

Τα κριτήρια εισόδου στην μελέτη ήταν η απουσία εμμηνορρυσίας για διάστημα τουλάχιστον 12 μηνών, επίπεδα FSH >25 mIU/ ml και οιστραδιόλης (E2) <50 pg/ ml, πάχος ενδομητρίου ≤ 5 mm, η απουσία ατομικού ιστορικού κακοήθειας, ισχαιμικής καρδιοπάθειας, θρομβοεμβολικής νόσου, σακχαρώδους διαβήτη, δυσλιπιδαιμίας υπό αγωγή και θυρεοειδοπάθειας μη φαρμακολογικά ρυθμιζόμενης. Από την μελέτη επίσης εξαιρέθηκαν γυναίκες που ελάμβαναν ήδη ΘΟΥ, τιβολόνη ή ραλοξιφαίνη σε διάστημα λιγότερο από 6 μήνες από την έναρξη της μελέτης. Όλες οι ασθενείς υπέβαλαν έγγραφη συγκατάθεση εισόδου στην μελέτη. Το πρωτόκολλο της μελέτης έλαβε έγκριση από την επιτροπή βιοηθικής των νοσοκομείων ΑΤΤΙΚΟΝ και ΑΡΕΤΑΙΕΙΟΝ.

Ανθρωπομετρικές μετρήσεις

Για κάθε ασθενή ελήφθη πλήρες ατομικό αναμνηστικό που περιλάμβανε την ηλικία, το διάστημα που η ασθενής βρισκόταν σε εμμηνόπαυση, το μαιευτικό της ιστορικό, την εκπαίδευσή της, καθώς και πληροφορίες που είχαν να κάνουν με την κατανάλωση αλκοόλ ή καπνού. Έγινε μέτρηση του σωματικού βάρους της ασθενούς, με ελαφρύ ρουχισμό, καθώς και του ύψους της σε όρθια στάση. Υπολογίσθηκε έτσι ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) σύμφωνα με την εξίσωση $BMI = \text{σωματικό βάρος (kg)} / \text{ύψος (m}^2\text{)}$. Ελήφθησαν δυο μετρήσεις αρτηριακής πίεσης με την ασθενή σε καθιστή θέση και ο υπολογισμός του μέσου όρου για να περιληφθεί στην μελέτη.

Βιοχημικές μετρήσεις

Οι ασθενείς απείχαν από την κατανάλωση τροφής ή καπνού για διάστημα 12 ωρών. Οι αιμοληψίες πραγματοποιήθηκαν από 08,30 μέχρι 09,30 και οι οροί αποθηκεύτηκαν σε θερμοκρασία -80°C μέχρι την ανάλυσή τους. Τόσο κατά την είσοδο στην μελέτη, όσο και μετά από διάστημα 12 μηνών, εξετάσθηκαν οι κάτωθι παράμετροι: ολική χοληστερόλη (TC), LDL- χοληστερόλη (LDLc), HDL- χοληστερόλη (HDLc), τριγλυκερίδια (TG), απολιποπρωτεΐνη A1 (ApoA1), απολιποπρωτεΐνη B (ApoB) και ασβέστιο ορού (Ca). Η ολική χοληστερόλη, η HDL- χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια υπολογίστηκαν ενζυματικά με ένα αυτοαναλυτή (COBAS – MIRA, Roche Diagnostics Limited, Lewes, East Sussex, UK). Η ApoA1 και ApoB καθορίστηκαν με την χρήση ανοσονεφελομετρίας (ABX Diagnostics BP7290 – 34187 Montpellier, France). Ο αθηρογόνο δείκτης πλάσματος AIP υπολογίστηκε με την ακόλουθη εξίσωση: $\text{AIP} = \log [\text{TG (mmol/l)} / \text{HDLc (mmol/l)}]$.

Μετρήσεις οστικής πυκνότητας

Η οστική πυκνότητα (BMD) υπολογίστηκε με την χρήση της απορροφησιομετρίας ακτίνων X διπλής ενέργειας (Dual Energy X-ray Absorptiometry - DXA) εφαρμοζόμενη σε μηρό και οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης, κατά την είσοδο στην μελέτη και μετά από 12 μήνες. Ο συντελεστής μεταβλητότητας ήταν 1.1 %. Σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες το T score είναι ο δείκτης που θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για διαγνωστική χρήση. Το T score ορίζεται ως ο αριθμός των σταθερών αποκλίσεων συγκριτικά με το μέσο όρο της οστικής πυκνότητας νεαρών γυναικών της ίδιας εθνικότητας (173, 174).

Γυναικολογικές και ψυχομετρικές μετρήσεις

Τα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα εκτιμήθηκαν με την χρήση της κλίμακας Kurperman, τόσο κατά την είσοδο στην μελέτη όσο και μετά από 12 μήνες. Η κλίμακα Kurperman (175) περιλαμβάνει τα κοινά συμπτώματα της κλιμακτηριακής συμπτωματολογίας. Αγγειοκινητικές διαταραχές, όπως εξάψεις και διαταραχές ύπνου, ψυχολογικά συμπτώματα όπως αίσθημα ανησυχίας και νευρικότητας ή αισθήματα κατάθλιψης, έλλειψη συγκέντρωσης, αίσθημα αδυναμίας και κόπωσης, μυαλγίες, κεφαλαλγίες και αίσθημα παλμών, ζάλη, ουρογεννητική ατροφία,

μειωμένη libido και σεξουαλικές δυσλειτουργίες. Για κάθε ένα από τα ανώτερα συμπτώματα δόθηκε μια βαθμολογία 0, 1, 2 και 3 για καθόλου, ήπια, μέτρια και έντονη, αντίστοιχα, βαρύτητα.

Επίσης, τόσο στην αρχή όσο και μετά από 12 μήνες, πραγματοποιήθηκε μαστογραφία με κατάλληλο μαστογράφο (Senographe 600T or 700T, GE Medical Systems). Όλες οι μαστογραφίες ελήφθησαν με την χρήση συνδυασμού οθόνης υψηλής ανάλυσης- φιλμ και κάτω από μέγιστη πίεση ρυθμισμένη από τους τεχνολόγους της GE στα 20 daN. Οι μαστογραφίες συνίσταντο στην λήψη αμφίπλευρων κεφαλουριαίων και πλάγιων τομών. Η μαστογραφική πυκνότητα εκτιμήθηκε με την χρήση των τροποποιημένων κριτηρίων Wolfe (176).

Με την ασθενή σε λιθοειδή θέση και την ουροδόχο κύστη άδεια, τόσο στην αρχή όσο και μετά 12 μήνες, πραγματοποιήθηκε σε όλες τις ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη διακολπικό υπερηχογράφημα (TVUS) και αμφίχειρη γυναικολογική εκτίμηση. Με την χρήση του υπερηχογραφήματος εκτιμήθηκε το πάχος του ενδομητρίου (ET). Αυτό υπολογίστηκε με την μέτρηση της μεγαλύτερης πάχυνσης της διπλής στοιβάδας του ενδομητρίου (και με την εξαίρεση τυχόν ανηχοϊκής ενδομήτριας συλλογής υγρού), σε επιμήκη τομή και κάθετα στην άξονα της μήτρας. Η υπερηχογραφική εξέταση πραγματοποιήθηκε με την χρήση ενός υπερήχου Ultramark -9 HDI και μιας ενδοκολπικής κεφαλής 6.5 MHZ (advanced technology laboratories, Bothell, WA, USA).

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με την χρήση SPSS version 17.0 για Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Η μέτρηση Fischer (Fischer's exact test) χρησιμοποιήθηκε για να εξεταστούν οι συσχετίσεις ανάμεσα σε κατηγορικούς παράγοντες (categorical factors) και σε θεραπευτικά σκέλη και η ανάλυση διακύμανσης (analysis of variance -ANOVA) χρησιμοποιήθηκε για να εξεταστούν οι διαφορές στις μετρήσεις των ποσοτικών παραγόντων (quantitative factors) ανάμεσα στα θεραπευτικά σκέλη κατά την είσοδο στην μελέτη (αρχικές τιμές). Το ζητούμενο ήταν οι μεταβολές ανάμεσα στις αρχικές και τις τελικές τιμές: οποιαδήποτε αλλαγή στην κατηγοριοποίηση, με βάση τους παράγοντες κατηγοριοποίησης, εξετάστηκε με βάση την μέτρηση Fischer (στατιστική σημασία θα υποδηλώνει ή συνεπάγεται συσχέτιση ανάμεσα στην αρχική και την τελική

κατηγοριοποίηση). Μεταβολές ανάμεσα σε ποσοτικές μετρήσεις υπολογίστηκαν σαν το αποτέλεσμα της τελικής μείον της αρχικής τιμής και εξετάσθηκαν μέσω των κατά ζεύγη t-test (paired T-test) αναφορικά με άτομα του ίδιου θεραπευτικού σκέλους και μέσω της ανάλυση συνδιακύμανσης (analysis of Co-Variance-ANCOVA) ανάμεσα στις διαφορετικές θεραπευτικές ομάδες. Το τελευταίο χρησιμοποιήθηκε για να διερευνηθούν μεταβολές μετά από τροποποιήσεις σχετικά με τις αρχικές τιμές και τα χρόνια που η κάθε ασθενής βρίσκεται σε εμμηνόπαυση. Σε κάθε περίπτωση, σαν όριο στατιστικής σημαντικότητας ελήφθη υπόψη το p-value <0,05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο πίνακας 1 απεικονίζει τις αρχικές τιμές βασικών δημογραφικών και ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών όπως συγκρίνονται ανάλογα με την θεραπευτική ομάδα. Ο πληθυσμός της μελέτης περιλαμβάνει νέες, πρόσφατα εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, χωρίς να παρατηρούνται σημαντικές διαφορές ανάλογα με την θεραπευτική ομάδα.

Πίνακας 1. Αρχικές τιμές δημογραφικών και ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, σύμφωνα με το θεραπευτικό σκέλος

παράγων	Mean (S.D.) / N (%)			ANOVA / Fischer's exact n-
	Χωρίς θεραπεία (n=36)	ΘΟΥ (n=26)	DT56a (n=27)	
Ηλικία (έτη)	50.56 (5.798)	51.50 (4.123)	48.71 (4.753)	0.169
Έτη εμμηνόπαυσης	2.39 (5.856)	3.75 (3.349)	1.24 (2.332)	0.137
Τοκετοί*	2 (0 to 3)	2 (0 to 4)	2 (0 to 3)	0.329*
Συστολική Α.Π (mmHg)	121.00 (11.172)	120.22 (14.066)	119.00 (18.244)	0.902
Διαστολική Α.Π. (mmHg)	75.67 (8.879)	75.93 (10.745)	74.47 (11.018)	0.898
Εκπαίδευση	όχι	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.356
	πρωτοβάθμια	5 (14.7%)	4 (11.4%)	
	δευτεροβάθμια	21 (61.8%)	23 (65.7%)	
	τριτοβάθμια	8 (23.5%)	8 (22.9%)	

Άσκηση	< 1 ώρα την εβδο	22 (61.1%)	20 (55.6%)	9 (52.9%)	0.549
	1-3 ώρες την εβδο	10 (27.8%)	12 (33.3%)	8 (47.1%)	
	> 3 ώρες την εβδο	4 (11.1%)	4 (11.1%)	0 (0.0%)	
Αλκοόλ	καθόλου	22 (61.1%)	25 (69.4%)	9 (52.9%)	0.813
	περιστασιακά	11 (30.6%)	9 (25.0%)	7 (41.2%)	
	καθημερινά	3 (8.3%)	2 (5.6%)	1 (5.9%)	
Κάπνισμα	όχι	26 (72.2%)	21 (58.3%)	8 (47.1%)	0.208
	ναι	10 (27.8%)	15 (41.7%)	9 (52.9%)	

* Median (Range) αναφέρθηκε αντί για Mean (S.D.); Kruskal-Wallis test για την ισότητα των πληθυσμών p-value αντί για ANOVA

Αναφορικά με τις αλλαγές κατά την διάρκεια της μελέτης, η κατηγοριοποίηση με βάση τις μετρήσεις οστικής πυκνότητας και την μαστογραφία παρέμεινε αμετάβλητη.

ΑΛΛΑΓΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΞΥ ΑΡΧΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΕΛΙΚΗΣ ΕΠΙΣΚΕΨΗΣ (ΟΛΟΙ ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ)

ΑΛΛΑΓΗ ΚΑΤΗΓΟΡΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ (όλοι οι ασθενείς)

Κατηγοριοποίηση σύμφωνα με το οσφυϊκό T-score (κανονικό/ μειωμένο)

Τελικό Αρχικό	Κανονικό	Μειωμένο	Συνολικό
Κανονικό	32	7	39
Μειωμένο	2	29	31
Συνολικό	34	36	70

Fischer's exact test p-value <0.001

Κατηγοριοποίηση σύμφωνα με το οσφυϊκό T-score (κανονικό/ οστεοπορωτικό/ μη οστεοπορωτικό)

Τελικό Αρχικό	Μη Οστεοπορωτικό	Οστεοπορωτικό	Συνολικό
Μη Οστεοπορωτικό	65	1	66
Οστεοπορωτικό	2	2	4
Συνολικό	67	3	70

Fischer's exact test p-value 0.007

Κατηγοριοποίηση σύμφωνα με το οσφυϊκό T-score (κανονικό/ οστεοπενικό/ οστεοπορωτικό)

Τελικό Αρχικό	Κανονικό	Οστεοπενικό	Οστεοπορωτικό	Συνολικό
Κανονικό	32	7	0	39
Οστεοπενικό	2	24	1	27
Οστεοπορωτικό	0	2	2	4
Συνολικό	34	33	3	70

Fischer's exact test p-value <0.001

Κατηγοριοποίηση σύμφωνα με το ισχιακό T-score (κανονικό/ μειωμένο)

Τελικό Αρχικό	Κανονικό	Μειωμένο	Συνολικό
Κανονικό	16	1	17
Μειωμένο	2	28	30
Συνολικό	18	29	47

Fischer's exact test p-value <0.001

Κατηγοριοποίηση σύμφωνα με το ισχιακό T-score (οστεοπορωτικό/ μη οστεοπορωτικό)

Τελικό Αρχικό	Μη Οστεοπορωτικό	Οστεοπορωτικό	Συνολικό
Μη Οστεοπορωτικό	42	1	43
Οστεοπορωτικό	1	3	4
Συνολικό	43	4	47

Fischer's exact test p-value 0.001

Κατηγοριοποίηση σύμφωνα με το ισχιακό T-score (κανονικό/ οστεοπενικό/ οστεοπορωτικό)

Τελικό Αρχικό	Κανονικό	Οστεοπενικό	Οστεοπορωτικό	Συνολικό
Κανονικό	16	1	0	17
Οστεοπενικό	2	23	1	26
Οστεοπορωτικό	0	1	3	4
Συνολικό	18	25	4	47

Fischer's exact test p-value <0.001

Πρέπει να σημειωθεί ότι αναφορικά με την κατηγοριοποίηση με βάση τις μετρήσεις DEXA, οι ασθενείς διατηρούν την κατηγορία τους σε όλη την διάρκεια της μελέτης (Fischer's exact test p-values <0.05, ως εκ τούτου οι αρχικές κατηγοριοποιήσεις εμφάνιζαν υψηλή συσχέτιση με τις τελικές)

Αναφορικά με την κατηγοριοποίηση με βάση τα μαστογραφικά δεδομένα, όλοι οι ασθενείς παρέμεναν στην ίδια κατηγορία σε όλη την διάρκεια της μελέτης.

ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΤΙΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΚΕΛΗ

Διαφορές στην αλλαγή των κατηγορικών χαρακτηριστικών ανάλογα με τα
θεραπευτικά σκέλη

Κατηγοριοποίηση σύμφωνα με το οσφυϊκό T-score, ομάδα αναφοράς

Τελική Αρχική	Κανονική	Οστεοπενική	Οστεοπορωτική	Συνολικά
Κανονική	15	3	0	18
Οστεοπενική	0	7	0	7
Οστεοπορωτική	0	0	1	1
Συνολικά	15	10	1	26

Fischer's exact test p-value <0.001

Κατηγοριοποίηση σύμφωνα με το οσφυϊκό T-score, ομάδα ΘΟΥ

Τελική Αρχική	Κανονική	Οστεοπενική	Οστεοπορωτική	Συνολικά
Κανονική	12	3	0	15
Οστεοπενική	2	13	0	15
Οστεοπορωτική	0	2	1	3
Συνολικά	14	18	1	33

Fischer's exact test p-value <0.001

Κατηγοριοποίηση σύμφωνα με το οσφυϊκό T-score, ομάδα phyto-SERMs

Τελική Αρχική	Κανονική	Οστεοπενική	Οστεοπορωτική	Συνολικά
Κανονική	5	1	0	6
Οστεοπενική	0	4	1	5
Οστεοπορωτική	0	0	0	0
Συνολικά	5	5	1	11

Fischer's exact test p-value 0.026

Κατηγοριοποίηση σύμφωνα με το ισχιακό T-score, ομάδα αναφοράς

Τελική Αρχική	Κανονική	Οστεοπενική	Οστεοπορωτική	Συνολικά
Κανονική	7	1	0	8
Οστεοπενική	0	8	1	9
Οστεοπορωτική	0	1	2	3
Συνολικά	7	10	3	20

Fischer's exact p-value <0.001

Κατηγοριοποίηση σύμφωνα με το ισχιακό T-score, ομάδα ΘΟΥ

Τελική Αρχική	Κανονική	Οστεοπενική	Οστεοπορωτική	Συνολικά
Κανονική	7	0	0	7
Οστεοπενική	2	14	0	16
Οστεοπορωτική	0	0	1	1
Συνολικά	9	14	1	24

Fischer's exact test p-value <0.001

Κατηγοριοποίηση σύμφωνα με το ισχιακό T-score, ομάδα phyto-SERMs

Τελική Αρχική	Κανονική	Οστεοπενική ή	Οστεοπορωτική	Συνολικά
Κανονική	2	0	0	2
Οστεοπενική	0	1	0	1
Οστεοπορωτική	0	0	0	0
Συνολικά	2	1	0	3

Fischer's exact test p-value <0.001

Αναφορικά με την κατηγοριοποίηση σύμφωνα με τις μετρήσεις DEXA, οι ασθενείς ανεξάρτητα με το θεραπευτικό σκέλος το οποίο ακολουθούν, φαίνεται πως διατηρούν την κατηγοριοποίησή τους σε όλη την διάρκεια της μελέτης (Fischer's exact test p -values <0.05), ως εκ τούτου δεν μπορούν να παρατηρηθούν αλλαγές ανάμεσα στα θεραπευτικά σκέλη. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς παρέμειναν στην ίδια κατηγορία αναφορικά με τα μαστογραφικά δεδομένα, οπότε διαφοροποιήσεις ανάμεσα στα θεραπευτικά σκέλη δεν μπορούσαν να παρατηρηθούν.

Αναφορικά με αλλαγές ανάμεσα στις αρχικές και τις τελικές τιμές των ποσοτικών χαρακτηριστικών, τα συμπεράσματα καταγράφονται στους πίνακες 2 και 3. Οι ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία είχαν υψηλότερη μέση τιμή αρχικού ΔΜΣ συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν Θεραπεία Ορμονικής Υποκατάστασης (Bonferroni- corrected p -value 0.001). Το οσφυϊκό T-score μειώθηκε στις γυναίκες που δεν έλαβαν καμία θεραπεία (paired t -test p -value 0.001). Οι γυναίκες που έλαβαν ΘΟΥ παρουσίασαν σημαντική μείωση στην κλίμακα Kupperman (paired t -test p -value 0.032) και επίσης, μια σημαντική μείωση στα επίπεδα ApoB (paired t -test p -value 0.036). Γυναίκες που έλαβαν αγωγή με DT56a παρουσίασαν επίσης μια αξιοσημείωτη μείωση στην κλίμακα Kupperman (paired t -test p -value 0.001). Αναφορικά με τα ειδικότερα συμπτώματα που καθορίζουν την κλίμακα, γυναίκες που έλαβαν θεραπευτική αγωγή (ΘΟΥ ή DT56a) εμφάνισαν μείωση στα αγγειοκινητικά συμπτώματα και τις εξάψεις (HRT αρχικό 2.25 ± 1.24 τελικό 0.25 ± 0.56 , $p < 0.001$; DT56a αρχικό 2.17 ± 0.94 τελικό 0.75 ± 0.69 , $p < 0.001$) όπως επίσης και στις διαταραχές ύπνου (HRT baseline 1.75 ± 0.93 final 0.34 ± 0.47 , $p = 0.01$; DT56a baseline 1.96 ± 1.08 final 0.91 ± 0.82 , $p = 0.02$). Τα υπόλοιπα συμπτώματα της κλίμακας εμφάνισαν στατιστικώς μικρότερη απόκλιση ανάμεσα σε αρχική και τελική τιμή σε οποιαδήποτε από τις θεραπευτικές κατηγορίες.

Πίνακας 2. Αρχικές και τελικές μετρήσεις εμμηνοπαυσιακής συμπτωματολογίας, δείκτη μάζας σώματος, πάχους ενδομητρίου, οστικής πυκνότητας και ασβεστίου ορού, ανάλογα με την θεραπευτική ομάδα.

Παράγων		Mean (S.D.)			ANOVA p-value ^a
		Χωρίς θεραπεία	ΘΟΥ (n=26)	DT56a (n=27)	
Kupperman scoring	αρχική	10.62 (8.265)	8.82 (6.840)	13.64 (3.613)	0.227
	τελική	9.96 (5.853)	3.35 (4.506)	9.63 (8.357)	
	p-value	0.207	0.032	0.001	
BMI (kg/m ²)	αρχική	28.76 (5.850)	24.62	26.91 (3.535)	0.001
	τελική	28.47 (4.492)	25.65 (4.155)	27.647	
	p-value	0.688	0.013	0.343	
Πάχος ενδομητρίου (mm)	αρχική	4.67 (1.981)	4.14 (2.123)	4.22 (1.503)	0.629
	τελική	4.66 (4.306)	3.97 (1.406)	3.32 (1.004)	
	p-value	0.712	0.789	0.598	
Οσφυικό T-score	αρχική	-0.60 (1.025)	-0.84 (1.254)	-0.51 (1.220)	0.084
	τελική	-0.85 (0.888)	-0.99 (1.015)	-0.76 (1.164)	
	p-value	0.001	0.789	0.748	
Ισχιακό T-score	αρχική	-0.96 (1.352)	-1.03 (0.811)	-0.83 (1.412)	0.089
	τελική	-1.37 (1.055)	-0.98 (0.824)	-0.90 (2.404)	
	p-value	0.228	0.506	0.500	
Calcium (mg/dl)	αρχική	9.66 (0.517)	9.58 (0.781)	9.52 (0.813)	0.804
	τελική	9.58 (0.571)	9.62 (0.426)	9.07 (1.063)	
	p-value	0.565	0.263	0.445	

BMI: Δείκτης Μάζας Σώματος;

^a ANOVA ολικό p-value για σύγκριση των αρχικών τιμών ανάμεσα στις θεραπευτικές ομάδες

^b Paired t-test p-value για διαφοροποιήσεις μεταξύ αρχικής και τελικής τιμής μέσα στην ίδια θεραπευτική ομάδα

Πίνακας 3. Αρχικές και τελικές τιμές των λιπιδίων ορού, ανάλογα με την θεραπευτική ομάδα.

παράγων		Mean (S.D.)			ANOVA p-value ^a
		Χωρίς θεραπεία	ΘΟΥ (n=26)	DT56a (n=27)	
TC (mg/dl)	αρχική	234.87 (42.043)	222.08 (42.651)	219.64 (33.958)	0.392
	τελική	221.40 (34.311)	206.00 (42.065)	199.29 (18.830)	
	p-value	0.139	0.137	0.267	
TG (mg/dl)	αρχική	86.96 (36.829)	90.42 (51.709)	91.85 (29.128)	0.930
	τελική	89.83 (33.323)	80.57 (29.882)	97.00 (30.681)	
	p-value	0.500	0.564	0.629	
HDLc (mg/dl)	αρχική	53.90 (13.275)	55.41 (9.437)	60.79 (19.482)	0.315
	τελική	58.11 (16.560)	57.34 (28.425)	52.43 (18.805)	
	p-value	0.956	0.740	0.328	

AIP	αρχική	0.45 (0.552)	0.36 (0.648)	0.40 (0.560)	0.885
	τελική	0.42 (0.526)	0.33 (0.507)	0.62 (0.581)	
	p-value	0.453	0.752	0.377	
LDLc (mg/dl)	αρχική	140.01 (44.505)	143.19 (43.537)	138.21 (31.547)	0.126
	τελική	149.33 (39.110)	131.24 (29.553)	129.50 (23.002)	
	p-value	0.382	0.820	0.401	
ApoA1 (mg/dl)	αρχική	154.40 (19.889)	169.08 (30.476)	147.21 (63.915)	0.141
	τελική	156.46 (28.164)	155.90 (40.610)	141.00 (7.071)	
	p-value	0.170	0.105	0.501	
ApoB (mg/dl)	αρχική	109.16 (24.984)	107.33 (34.001)	84.79 (37.656)	0.133
	τελική	100.04 (22.064)	97.70 (21.133)	106.29 (9.482)	
	p-value	0.145	0.036	0.503	

TC: Ολική χοληστερόλη; TG: Τριγλυκερίδια; HDLc: HDL χοληστερόλη; AIP: Αθηροματογόνος Δείκτης Πλάσματος; LDLc: LDL χοληστερόλη; ApoA1: Απολιποτεΐνη A1; ApoB: Απολιποτεΐνη B

^a ANOVA ολικό p-value για σύγκριση των αρχικών τιμών ανάμεσα στις θεραπευτικές ομάδες

^b Paired t-test p-value για διαφοροποιήσεις μεταξύ αρχικής και τελικής τιμής μέσα στην ίδια θεραπευτική ομάδα

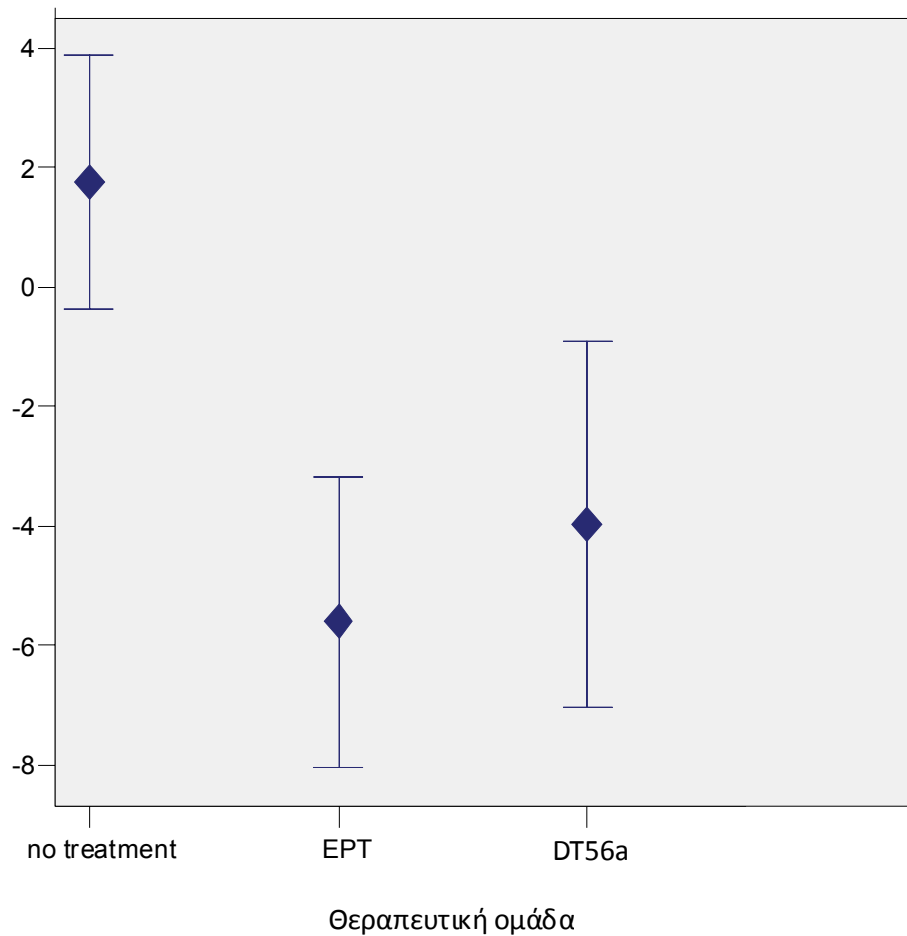
Ο πίνακας 4 παρουσιάζει αποτελέσματα για τις εκτιμώμενες αλλαγές σε μετρήσεις ενδιαφέροντος, ανάμεσα στις θεραπευτικές ομάδες, προσαρμοσμένες ως προς τις αρχικές τιμές και τα χρόνια στην εμμηνόπαυση. Τόσο η θεραπευτική ομάδα που ελάμβανε Θεραπεία Υποκατάστασης, όσο και η ομάδα που ελάμβανε DT56a μείωσαν την τιμή της κλίμακας Kupperman συγκριτικά με την ομάδα που δεν ελάμβανε καμία αγωγή (no treatment vs HRT Bonferroni-corrected p-value <0.001 and no treatment vs phyto-SERMs Bonferroni-corrected p-value 0.013). Μεταβολές σε πάχος ενδομητρίου, οστική πυκνότητα (T score) και λιπιδαιμικό προφίλ δεν καταγράφονται ανάμεσα στα τρία θεραπευτικά σκέλη της μελέτης.

Πίνακας 4. Αλλαγές στις μετρήσεις, προσαρμοσμένες στις αρχικές τιμές και τα χρόνια της εμμηνόπαυσης, ανάλογα με την θεραπευτική ομάδα.

παράγων	Estimated Mean (S.E.M.) ^a			ANCOVA p-value
	Χωρίς θεραπεία (n=36)	ΘΟΥ (n=26)	DT56a (n=27)	
Kupperman scoring	1.762 (1.088)	-5.601(1.236)	-3.982 (1.563)	<0.001
BMI (kg/m²)	-0.002 (0.630)	1.260 (0.427)	0.040 (0.575)	0.160
Πάχος ενδομητρίου	1.315 (0.652)	-0.125 (0.484)	-0.660 (0.719)	0.102
Οσφυϊκό T-score	-0.152 (0.093)	-0.006 (0.083)	-0.109 (0.143)	0.497
Ισχιακό T-score	-0.167 (0.106)	0.039 (0.097)	0.125 (0.289)	0.305
TC (mg/dl)	-9.684 (7.731)	-21.148 (6.857)	-20.278 (12.752)	0.523
TG (mg/dl)	2.753 (5.613)	-6.098 (4.888)	1.734 (9.150)	0.468
HDLc (mg/dl)	-0.446 (5.104)	0.819 (5.370)	1.487 (8.450)	0.975
AIP	0.089 (0.098)	0.028 (0.115)	0.155 (0.189)	0.835
LDLc (mg/dl)	-12.394 (12.583)	-24.112 (9.575)	-7.444 (14.026)	0.589
ApoA1 (mg/dl)	-0.248 (7.904)	-14.343 (7.693)	-1.969 (15.172)	0.450
ApoB (mg/dl)	-9.825 (5.057)	-12.488 (4.959)	-1.692 (10.090)	0.635
Ασβέστιο ορού (mg/dl)	-0.061 (0.156)	0.144 (0.151)	-0.399 (0.250)	0.191

BMI: Δείκτης Μάζας Σώματος; TC: Ολική χοληστερόλη; TG: Τριγλυκερίδια; HDLc: HDL χοληστερόλη; AIP: Αθηροματογόνος Δείκτης Πλάσματος; LDLc: LDL χοληστερόλη; ApoA1: Απολιποπρωτεΐνη A1; ApoB: Απολιποπρωτεΐνη B

^a Estimated means in change (and standard error of the mean, S.E.M.) are reported for factor's mean initial value, years since menopause and baseline BMI



Εικόνα 1. Αλλαγές στο Kupperman scoring για κάθε θεραπευτική ομάδα, με προσαρμογή στις αρχικές τιμές και στα χρόνια σε εμμηνόπαυση (Estimated mean, 95% C.I.)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη κατέδειξε ότι η χρήση του DT56a οδηγεί σε μείωση της εμμηνόπαυσιακής συμπτωματολογίας και μάλιστα σε μείωση που συγκρίνεται με αυτή που επιφέρει η χρήση της Θεραπείας Ορμονικής Υποκατάστασης. Ταυτόχρονα διατηρούνται τα επίπεδα της οστικής πυκνότητας, σε αντίθεση με τις γυναίκες οι οποίες δεν λαμβάνουν καμία αγωγή και οι οποίες καταγράφουν μια μείωση της οστικής πυκνότητας, τουλάχιστον στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Επίσης, η χρήση του DT56a δεν σχετίστηκε με αλλαγές στο λιπιδαιμικό προφίλ, στην μαστογραφία ή στο ενδομήτριο.

Το DT56a είναι ένα μοναδικό ενζυμικό παράγωγο της σόγιας. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει την δράση του σαν τροποποιητής των οιστρογονικών υποδοχέων. Η επαγωγή της δραστηριότητας της creatine kinase (CK) έχει χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης οιστρογονικής δραστηριότητας, καθώς τα οιστρογόνα, τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*, επάγουν την δραστηριότητα της CK σε κύτταρα που περιέχουν ενεργούς οιστρογονικούς υποδοχείς (ER) (137, 138). Το DT56a επάγει την δραστηριότητα της CK τόσο σε σκελετικούς ιστούς (139) όσο και σε αγγεία (142), ενώ δεν ασκεί αντίστοιχη δράση στην μήτρα. Ο εκλεκτικός τροποποιητής των οιστρογονικών υποδοχέων (SERM) ραλοξιφαίνη μπλοκάρει την δραστηριότητα αυτή, τόσο από τα οιστρογόνα όσο και από το DT56a, δείχνοντας προς την κατεύθυνση ενός μηχανισμού δράσης μέσω ενός κοινού υποδοχέα (176, 140). Το DT56a επίσης, οδήγησε σε επαγωγή της δράσης της CK και σε DNA σύνθεση σε καλλιέργειες οστεοκυττάρων (142), ενώ το DT56a- και σε αντίθεση με την οιστραδιόλη- διατήρησε την δράση αυτή και υπεργλυκαιμικό περιβάλλον (143), προτείνοντας την χρήση του σαν αποτελεσματικό παράγοντα οστικής ανάπτυξης σε διαβητικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Στον μαστό το DT56a εμφάνισε ανταγωνιστική δράση, καθώς δεν οδήγησε σε ενεργοποίηση των μαστικών MCF-7 καρκινικών καλλιεργητικών κυτταρικών σειρών και πάλι σε αντίθεση με την δράση των οιστρογόνων (145). Τέλος, το DT56a δεν επέδρασε πάνω στην ενεργοποίηση των θρομβοκυττάρων, όπως μετράται με την χρήση PFA (Platelet Function Analyzer- Αναλυτής θρομβοκυτταρικής λειτουργίας) σε συμπτωματικές θρομβοφιλικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (ή και σε υγιή πληθυσμό), προτείνοντας την απουσία θρομβογενικής δραστηριότητας (149).

Η διαδεδομένη παρουσία της σόγιας στην Ασιατική κουζίνα ίσως προσφέρει μια πιθανή εξήγηση για τις παρατηρούμενες διαφορές στην εμφάνιση και κατάγραφή αγγειοκινητικών συμπτωμάτων εξάψεων και εφιδρώσεων ανάμεσα σε Δυτικούς και Ασιατικούς πληθυσμούς, καθώς μόνο ένα ποσοστό 10%- 20% των Ασιατικών πληθυσμών εμφανίζει παρόμοια συμπτωματολογία- το αντίστοιχο ποσοστό σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες στις Η.Π.Α προσεγγίζει το 80%- 90% (177). Η σόγια αποτελεί κύρια πηγή φυτοοιστρογόνων, τα οποία παρουσιάζουν οιστρογονικές και αντι-οιστρογονικές ιδιότητες. Τα φυτοοιστρογόνα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο κύριες κατηγορίες: τις ισοφλαβόνες και τις λιγνάνες. Η σόγια είναι μια συνήθης πηγή ισοφλαβόνων.

Σε αντιστοιχία με την δική μας μελέτη, η πρόσληψη DT56a από 84 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, είτε σε δόση 644 mg/day (standard dose), είτε σε μειωμένη δόση 322 mg/day, οδήγησε σε αξιοσημείωτη μείωση της εμμηνοπαυσιακής συμπτωματολογίας σε ποσοστό 78% (σε κάθε ομάδα) (148). Η βελτίωση ήταν ορατή ακόμα και 12 μήνες από το πέρας της θεραπείας, ενώ δεν παρατηρήθηκε κάποια αξιόλογη διαφορά στο πάχος του ενδομητρίου. Επιπλέον, μια μετά- ανάλυση βασισμένη σε τυχαιοποιημένες μελέτες όπου συγκρίνονται η θεραπεία με ισοφλαβόνες (όπου χρησιμοποιήθηκαν είτε προϊόντα σόγιας είτε άλλα προϊόντα πλούσια σε ισοφλαβόνες, όπως παράγωγα κόκκινου τριφυλίου έναντι ομάδων αναφοράς που δεν έλαβαν παρόμοια υποστήριξη κατέδειξε μια μείωση της αγγειοκινητικής συμπτωματολογίας(μέγεθος επίδρασης-0.28, 95% διάστημα εμπιστοσύνης -0.39 to -0.18, $P < 0.0001$) (19). Η εκατοστιαία μείωση των εξάψεων βρισκόταν σε άμεση συνάρτηση με τον αριθμό των εξάψεων (μέγεθος συμπτωματολογίας) και τη δοσολογία των ισοφλαβονών ανά μελέτη ($\beta = -0.49$ και -0.26 , αντίστοιχα, $P < 0.0001$). Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι η χορήγηση ισοφλαβονών μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της αγγειοκινητικής συμπτωματολογίας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και ότι τα αποτελέσματα μπορεί να είναι πιο εμφανή σε γυναίκες με έντονη συμπτωματολογία.

Υπάρχουν, πάντως, μελέτες οι οποίες δεν έχουν καταδείξει την αποτελεσματικότητα της χορήγησης φυτοοιστρογόνων στην ύφεση της κλιμακτηριακής συμπτωματολογίας (178). Μια σχετικά πρόσφατη μετα-ανάλυση που περιλαμβάνει 11 μελέτες με παράγωγα ισοφλαβονών σόγιας δεν έδειξε αποτελεσματικότητα στην θεραπεία των εξάψεων (179). Μια διπλή- τυφλή κλινική μελέτη που περιέλαβε 177 ασθενείς με καρκίνο μαστού που έλαβαν είτε δισκία σόγιας είτε εικονικό φάρμακο δεν έδειξε διαφορά στην αντιμετώπιση των εξάψεων μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας. Είναι αξιοσημείωτο ότι στο τέλος της θεραπείας περισσότερες γυναίκες επέλεξαν να συνεχίσουν το εικονικό φάρμακο από τα προϊόντα σόγιας (180). Σύμφωνα με μια πρόσφατη Cochrane μετα-ανάλυση η οποία περιέλαβε τα ευρήματα 30 κλινικών μελετών που διερευνούσαν την αποτελεσματικότητα διαφόρων τύπων φυτοοιστρογόνων στην αντιμετώπιση των εξάψεων, δεν κατάδείχθη σαφής αποτελεσματικότητα στην ύφεση της κλιμακτηριακής συμπτωματολογίας (181)

Όπως και με την κλιμακτηριακή συμπτωματολογία, η πλούσια σε φυτοοιστρογόνα Ασιατική δίαιτα πιθανότατα ευθύνεται για το χαμηλό ποσοστό εμφάνισης

οστεοπόρωσης στους Ασιατικούς πληθυσμούς. Ο ρόλος των φυτοοιστρογόνων στην πρόληψη της οστεοπόρωσης είναι, παρά ταύτα, αμφιλεγόμενος. Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει οφέλη (20,21), ενώ άλλες πάλι, όχι (182). Σε πειραματικές μελέτες, η αποτελεσματικότητα του DT56a ήταν συγκρίσιμη με τα οιστρογόνα σε ωοθηκεκτομημένους (OVX) θηλυκούς αρουραίους, καθώς η χορήγηση DT56a ήταν ικανή (όπως και τα οιστρογόνα) να αναστείλει την μείωση του σπογγώδους οστού που επάγεται από την ωοθηκεκτομή (43). Όπως και με τα οιστρογόνα, η χορήγηση DT56a αποκατέστησε τις οστικές μετρήσεις σε μεγέθη συγκρίσιμα με της ομάδας ελέγχου των ακέραιων αρουραίων (141). Μια κλινική μελέτη που εκτίμησε την αποτελεσματικότητα της χορήγησης DT56a στην οστική πυκνότητα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών έδειξε ότι η δόση των 644 mg/day είχε θετική επίδραση, καθώς οδήγησε σε αύξηση 3.6% σε οσφύ και 2 % σε μηρό. Η δόση των 322 mg/day οδήγησε μείωση 0.6% σε αμφότερες τις θέσεις (171). Μετα από 12 μήνες θεραπείας δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στο ενδομητρικό πάχος (171).

Οι περιορισμοί στη μελέτη μας σχετίζονται με το μικρό μέγεθος των ομάδων-το αποτέλεσμα είναι ότι πιθανές διαφορές που σχετίζονται με την οστική πυκνότητα, το λιπιδαιμικό προφίλ ή την μαστογραφική εκτίμηση μπορεί να μην έχουν αναδειχθεί λόγω έλλειψης στατιστικής ισχύος. Θα πρέπει πάντως να επισημανθεί ότι οι γυναίκες που συμμετείχαν στην μελέτη είχαν φυσιολογικές τιμές οστικής πυκνότητας και δεν είχαν οστεοπενία ή οστεοπόρωση, αποτελούσαν δηλαδή έναν πληθυσμό χαμηλού κινδύνου. Περαιτέρω μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών θα χρειαστούν ώστε να διερευνηθεί η επίδραση στην οστική πυκνότητα σε τέτοιους πληθυσμούς.

Επιπλέον, γυναίκες που δεν ελάμβαναν καμία θεραπεία είχαν μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος (BMI) συγκριτικά με τις ομάδες της κλασικής Θεραπείας Υποκατάστασης και του DT56a. Οι συγκρίσεις, πάντως, έγιναν λαμβάνοντας υπόψη τις αρχικές τιμές του BMI.

Η μελέτη μας είναι η πρώτη η οποία δείχνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με DT56a στην ύφεση της κλιμακτηριακής συμπτωματολογίας και συγκριτικά με την κλασική ορμονική θεραπεία. Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε ότι το DT56a αποδείχθηκε στην μελέτη μας το ίδιο αποτελεσματικό με την κλασική Θεραπεία Υποκατάστασης στην ύφεση της αγγειοκινητικών συμπτωμάτων των εξάψεων και των εφιδρώσεων σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Επιπλέον, γυναίκες που έλαβαν είτε ΘΥ είτε DT56a δεν είχαν καμία μεταβολή στην οστική

πυκνότητα (BMD), σε αντίθεση με γυναίκες που δεν έλαβαν καμία αγωγή (ομάδα ελέγχου) και οι οποίες εμφάνισαν μείωση στην οσφυϊκή οστική πυκνότητα. Καμία μεταβολή δεν παρατηρήθηκε στο πάχος του ενδομητρίου ή στην μαστογραφία μετά από 12 μήνες θεραπείας.

Το DT56a μπορεί να χρησιμεύσει σαν μια αξιόπιστη εναλλακτική λύση στην ορμονική θεραπεία υποκατάστασης για την ανακούφιση της κλιμακτηριακής συμπτωματολογίας σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Γ. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εμμηνόπαυση, ένα φυσικό γεγονός στη ζωή της γυναίκας, χαρακτηρίζεται από την σταδιακή απώλεια της ωοθηκικής λειτουργίας και την πτώση των οιστρογονικών επιπέδων. Συνδέεται με την εμφάνιση μιας συμπτωματολογίας που μπορεί να περιλαμβάνει την ύπαρξη εξάψεων, νυχτερινών εφιδρώσεων και διαταραχών του ύπνου, την ύπαρξη κάποιου βαθμού ακράτειας ούρων, μειωμένης libido και σεξουαλικών διαταραχών, διαταραχών μνήμης, ανησυχίας ή ακόμα και κατάθλιψης

Επιπλέον, η εμμηνόπαυση επιταχύνει την οστική απώλεια, οδηγώντας σε οστεοπόρωση. Η μετα-εμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση και τα οστεοπορωτικά κατάγματα αποτελούν μια σοβαρή απειλή στον γηραιότερο πληθυσμό, εμφανίζοντας μάλιστα αυξητική τάση. Η πιθανότητα που έχει μια γυναίκα 50 ετών να εμφανίσει κάποια στιγμή στη ζωή της κάταγμα ισχίου υπερβαίνει το 20% στις ανεπτυγμένες χώρες, ενώ στον εμμηνοπαυσιακό πληθυσμό η αντίστοιχη πιθανότητα εμφάνισης κατάγματος υπερβαίνει το 40%.

Η πιο αποτελεσματική θεραπεία για την αντιμετώπιση των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων και την πρόληψη της οστεοπόρωσης είναι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ). Ανησυχίες, παρά ταύτα, για τις πιθανές συνέπειες που η χρήση, για μεγάλο διάστημα, θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης επιφέρει, έχουν περιορίσει τη χρήση της.

Η μελέτη WHI (Women's Health Initiative) ανέφερε ότι η αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών, όπως αγγειοθρομβωτικά συμβάματα, στεφανιαίας νόσου και καρκίνου του μαστού, που η μακροχρόνια χρήση οιστρογονικής θεραπείας επιφέρει, υπερβαίνει τα οφέλη που η θεραπεία έχει. Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει επιτακτική η αναζήτηση εναλλακτικών θεραπειών, που θα είχαν σαν στόχο την μείωση της εμφάνισης των αγγειοκινητικών ή κλιμακτηριακών συμπτωμάτων χωρίς επιβάρυνση του μαστού ή του πηκτικού μηχανισμού.

Το DT56a (Tofupill/ Femarelle) είναι ένα μοναδικό ενζυμικό παράγωγο σόγιας. Στην πραγματικότητα, είναι ένα σύμπλεγμα ουσιών που παράγονται από την ενζυμική επεξεργασία της σόγιας, με αποτέλεσμα την παραγωγή ενός αποστάγματος που είναι οκτώ φορές πιο δραστικό από την αρχική, ακατέργαστη

ουσία. Μελέτες έχουν επίσης καταδείξει την δράση του DT56a σαν SERM. Μελέτες έχουν καταδείξει την αποτελεσματικότητα του DT56a στην αύξηση της οστικής πυκνότητας σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες και στην ανακούφιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων των εξάψεων και των νυχτερινών εφιδρώσεων, χωρίς να εμφανίζεται κάποια επίδραση στα ορμονικά επίπεδα ή στο πάχος του ενδομητρίου.

Ο σκοπός της παρούσης μελέτης είναι να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της δράσης του DT56a, συγκρινόμενο με την κλασική Θεραπεία Ορμονικής Υποκατάσταση στην αντιμετώπιση των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, όπως επίσης και να διερευνηθεί η δράση του στην οστική πυκνότητα, στο λιπιδαιμικό προφίλ και στην πάχυνση του ενδομητρίου σε συμπτωματικές μετα-εμμηνοπαυσιακές Ελληνίδες γυναίκες.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Εκατό (100) μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες μελετήθηκαν προδρομικά στα ιατρεία εμμηνόπαυσης της 2ης και της 3ης Μαιευτικής Γυναικολογικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, στα νοσοκομεία ΑΡΕΤΑΙΕΙΟΝ και ΑΤΤΙΚΟΝ αντίστοιχα. Τελικά στην μελέτη εντάχθηκαν 89 γυναίκες, ενώ 11 γυναίκες απερρίφθησαν καθώς δεν πληρούσαν τους όρους αυτής. Η απόφαση εισόδου στην μελέτη προϋπέθετε την παρουσία κλιμακτηριακής συμπτωματολογίας. Οι γυναίκες αυτές τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε DT56a (Femarelle, 644 mg/ ημ) (nr=27), είτε κλασική Θεραπεία Ορμονικής Υποκατάστασης (17 β-estradiol 1mg plus norethisterone acetate 0.5 mg, Activelle) (nr=26). 36 συμπτωματικές γυναίκες οι οποίες δεν συναίνεσαν στην λήψη φαρμακευτικής αγωγής, χρησιμοποιήθηκαν σαν ομάδα ελέγχου (control group).

Τα κριτήρια εισόδου στην μελέτη ήταν η απουσία εμμηνορρυσίας για διάστημα τουλάχιστον 12 μηνών, επίπεδα FSH >25 mIU/ ml και οιστραδιόλης (E2) <50 pg/ ml, πάχος ενδομητρίου $\leq$ 5 mm, η απουσία ατομικού ιστορικού κακοήθειας, ισχαιμικής καρδιοπάθειας, θρομβοεμβολικής νόσου, σακχαρώδους διαβήτη, δυσλιπιδαιμίας υπό αγωγή και θυρεοειδοπάθειας μη φαρμακολογικά ρυθμιζόμενης. Από την μελέτη επίσης εξαιρέθηκαν γυναίκες που ελάμβαναν ήδη ΘΟΥ, τιβολόνη ή ραλοξιφαίνη σε διάστημα λιγότερο από 6 μήνες από την έναρξη της μελέτης. Όλες

οι ασθενείς υπέβαλαν έγγραφη συγκατάθεση εισόδου στην μελέτη. Το πρωτόκολλο της μελέτης έλαβε έγκριση από την επιτροπή βιοηθικής των νοσοκομείων ΑΤΤΙΚΟΝ και ΑΡΕΤΑΙΕΙΟΝ.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ασθενείς που έλαβαν είτε ΘΟΥ, είτε DT56a, κατέδειξαν μια αξιοσημείωτη μείωση στην ένταση των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων (μέση διαφορά στην κλίμακα Kupperman, DT56a group: -3.98, HRT group -5.601, control group +1.76, p -value < 0.001). Αναφορικά με τα ειδικότερα συμπτώματα που καθορίζουν την κλίμακα, γυναίκες που έλαβαν θεραπευτική αγωγή (ΘΟΥ ή DT56a) εμφάνισαν μείωση στα αγγειοκινητικά συμπτώματα και τις εξάψεις (HRT αρχικό 2.25 ± 1.24 τελικό 0.25 ± 0.56 , $p < 0.001$; DT56a αρχικό 2.17 ± 0.94 τελικό 0.75 ± 0.69 , $p < 0.001$) όπως επίσης και στις διαταραχές ύπνου (HRT baseline 1.75 ± 0.93 final 0.34 ± 0.47 , $p = 0.01$; DT56a baseline 1.96 ± 1.08 final 0.91 ± 0.82 , $p = 0.02$). Τα υπόλοιπα συμπτώματα της κλίμακας εμφάνισαν στατιστικώς μικρότερη απόκλιση ανάμεσα σε αρχική και τελική τιμή σε οποιαδήποτε από τις θεραπευτικές κατηγορίες.

Οι διαφορές παραμένουν σημαντικές ακόμα και μετά από την προσαρμογή, ανάμεσα στις θεραπευτικές ομάδες, ως προς τις αρχικές τιμές και τα χρόνια στην εμμηνόπαυση.

Το οσφυϊκό T-score μειώθηκε στις γυναίκες που δεν έλαβαν καμία θεραπεία, σε αντίθεση με τις άλλες θεραπευτικές ομάδες που δεν κατέδειξαν σημαντική μεταβολή (Ομάδα αναφοράς, αρχική τιμή: -0.60, τελική: -0.85, $p = 0.001$; ΘΟΥ, αρχική τιμή: -84, τελική -0.99, $p = 0.79$; DT56a, αρχική τιμή -0.51, τελική: -0.76, $p = 0.75$). Μεταβολές σε πάχος ενδομητρίου, ισχιακή οστική πυκνότητα (T score) και λιπιδαιμικό προφίλ (ολική χοληστερόλη, LDL και HDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, απολιποπρωτεΐνη A1 και απολιποπρωτεΐνη B) δεν καταγράφονται ανάμεσα στα τρία θεραπευτικά σκέλη της μελέτης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη μας είναι η πρώτη η οποία δείχνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με DT56a στην ύφεση της κλιμακτηριακής συμπτωματολογίας και συγκριτικά με την κλασική ορμονική θεραπεία. Συμπερασματικά, μπορούμε να

πούμε ότι το DT56a αποδείχθηκε στην μελέτη μας το ίδιο αποτελεσματικό με την κλασική Θεραπεία Υποκατάστασης στην ύφεση της αγγειοκινητικών συμπτωμάτων των εξάψεων και των εφιδρώσεων σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Επιπλέον, γυναίκες που έλαβαν είτε ΘΥ είτε DT56a δεν είχαν καμία μεταβολή στην οστική πυκνότητα (BMD), σε αντίθεση με γυναίκες που δεν έλαβαν καμία αγωγή (ομάδα ελέγχου) και οι οποίες εμφάνισαν μείωση στην οσφυϊκή οστική πυκνότητα. Καμία μεταβολή δεν παρατηρήθηκε στο πάχος του ενδομητρίου ή στην μαστογραφία μετά από 12 μήνες θεραπείας.

Το DT56a μπορεί να χρησιμεύσει σαν μια αξιόπιστη εναλλακτική λύση στην ορμονική θεραπεία υποκατάστασης για την ανακούφιση της κλιμακτηριακής συμπτωματολογίας σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

INTRODUCTION

Menopause, a natural event in a woman's life is characterized by loss of reproductive function and decline in estrogen levels. Menopause is associated with multiple symptoms such as hot flushes, night sweats, sleep disturbances, urinary incontinence, decreased libido and sexual dysfunction, poor memory, anxiety and depression that may affect the quality of life. Hot flushes have been documented to occur in over 75% of midlife women and constitute the most characteristic and distressing symptom of the climacteric. Moreover, menopause accelerates bone loss leading to osteoporosis. Postmenopausal osteoporosis and osteoporotic fractures comprise a serious threat to the aging population, presenting ever increasing incidence rates. The lifetime probability of hip fractures in women at the age of 50 exceeds 20% in developed countries, while the lifetime probability of any osteoporotic fracture is over 40% in postmenopausal women.

Hormonal therapy refers to the treatment of choice for the alleviation of menopausal symptoms; concerns, however, about its concomitant long-term health risks have limited its use.

The Women's Health Initiative (WHI) trial reported that the overall health risks of long-term estrogen therapy - including increased risk of venothrombotic disease, breast cancer, stroke, and coronary artery disease - exceed its benefits. Alternative treatment options are therefore sought for the alleviation of those climacteric symptoms lacking a stimulating effect on the breast or the clotting system

DT56a (Femarelle) is a unique enzymatic isolate of soybeans. In fact, it represents a composition of substances derived from soy through an enzymatic process resulting in a more potent extract with an efficacy of 8:1 compared to the raw material. Studies have also indicated that it acts as a phyto-SERM. DT56a has been shown to increase bone mineral density in postmenopausal women and to relieve vasomotor symptoms with no effect on sex hormone levels or endometrial thickness.

The purpose of our study was to evaluate the efficacy and safety of DT56a, compared to hormone replacement therapy (HRT), in symptomatic

postmenopausal women. In fact, it was to evaluate the efficacy of DT56a, compared to HRT, in the management of menopausal symptoms, as well as its effect on bone mineral density, lipid profile and endometrial thickness in symptomatic Greek postmenopausal women.

METHODS

89 postmenopausal or perimenopausal women attending the Menopause Clinic in 2 tertiary hospitals were studied in a prospective design. Women with climacteric symptoms were randomly assigned to receive either DT56a (**n=27**) or **oral low dose continuous combined HRT (n=26)**. Symptomatic women not wishing to receive any treatment served as controls (**n=36**). Menopausal symptoms as assessed through the Kupperman index, serum total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, Apolipoprotein A1, Apolipoprotein B, calcium, as well as bone mineral density, endometrial thickness, and mammography were assessed at baseline and at 12 months.

Criteria for inclusion in the study were the absence of menses for at least 12 months, FSH >25mIU/ml, serum estradiol <50 pg/ml, endometrial thickness less than or equal to 5mm, the absence of gynecological malignancy, ischemic heart disease, thromboembolism, diabetes mellitus, pharmacologically treated dyslipidemia, and non-treated thyroid dysfunction. Women who were past users of HRT, tibolone or raloxifene were not included in the study unless they had been off-therapy for at least 6 months. All subjects gave informed consent and the study protocol received approval by the Ethics Committee of Attikon and Aretaieion Hospital.

RESULTS

Patients receiving HRT and DT56a showed a significant decrease in the intensity of menopausal symptoms (mean difference in Kupperman score, DT56a group: -3.98, HRT group -5.601, no treatment group +1.76, p-value < 0.001). As far as Kupperman subscale scores are concerned, women in both treatment arms

showed a significant reduction in hot flushes / night sweats (HRT baseline 2.25 ± 1.24 final 0.25 ± 0.56 , $p < 0.001$; DT56a baseline 2.17 ± 0.94 final 0.75 ± 0.69 , $p < 0.001$) and in sleep disturbances (HRT baseline 1.75 ± 0.93 final 0.34 ± 0.47 , $p = 0.01$; DT56a baseline 1.96 ± 1.08 final 0.91 ± 0.82 , $p = 0.02$). None of the remaining symptoms showed individually a significant difference in any of the two treatment arms. The difference remained significant after adjusting for baseline values, years since menopause and baseline BMI.

Lumbar spine bone mineral density T-score was significantly lower in women receiving no treatment, as opposed to the two treatment arms which showed no significant change (No treatment, baseline: -0.60, final: -0.85, $p = 0.001$; HRT, baseline: -0.84, final -0.99, $p = 0.79$; DT56a, baseline -0.51, final: -0.76, $p = 0.75$). No differences in femoral bone density, endometrial thickness or mammography classification were detected in any of the treatment arms. Likewise, in total, LDL and HDL cholesterol, triglycerides, Apolipoprotein A1 or Apolipoprotein B did not differ between the three groups.

CONCLUSION

In conclusion, DT56a was effective in relieving menopausal symptoms as compared to HRT in postmenopausal women. Women receiving DT56a or HRT did not exhibit any change in bone mineral density, as compared to women not receiving treatment who exhibited a decrease in lumbar spine BMD. No change either in endometrial thickness or mammography classification was recorded after 12 months of treatment.

DT56a may serve as an alternative to hormone replacement therapy for the relief of climacteric symptoms in postmenopausal women. DT56a might constitute an alternative treatment for symptomatic postmenopausal women who do not wish to receive or have contraindications to hormone replacement therapy.

E. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Shoham Z., Kopernik G. Tools for making correct decisions regarding hormone therapy. Part 1: background and drugs. *Fertility and Sterility* 2004; 81: 1447- 57.
2. Zapantis G., Santoro N. The menopausal transition: characteristics and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 33-52.
3. Lamberts SW. The endocrinology of gonadal involution: menopause and andropause. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003; 64:77- 81.
4. Klein N, Illingworth P, Groome N, McNeilly A, Battaglia D, Soules M. Decreased inhibin B secretion is associated with the FSH rise in older, ovulatory women: A study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81: 2742- 2745.
5. Randolph JF, Crawford S, Dennerstein L, Cain K, Harlow SD et al. The value of follicle stimulating hormone concentration and clinical findings as markers of late menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3034-40.
6. Κρεατσάς Γ. Σύγχρονη Γυναικολογία Και Μαιευτική ;1, 17: 342.
7. Hale GE, Zhao X, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS. Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the Staging of Reproductive Aging Workshop staging system 2007; 92: 3060- 67
8. Labrie F. Extragonadal synthesis of sex steroids: intracrinology. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003; 64: 95-107
9. Klein N, Soules M. Endocrine changes of the perimenopause. *Clinic Obstet Gynecol* 1998; 41:912-923.
10. Giustina A, Veldhuis J. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev* 1998; 19: 717-797.
11. Sonders M, Derby C, Jannausch ML, Torrens JI. Insulin resistance, hemostatic factors and hormone interactions in pre- and perimenopausal women: SWAN. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4904-4910.
12. Guthrie J, Dennerstein L, Hopper J, Burger H. Hot flushes, menstrual status and hormone levels in a population- based sample of midlife women. *J Clin Endocrin Metab* 1996; 88: 437-442.

13. Ballinger C, Browning M, Smith A. Hormone profiles and psychological symptoms in perimenopausal women. *Maturitas* 1987; 9:235-251.
14. Shiedler S, DeVane G, Kalra P, Benirshke K, Lasley B. Ovarian- pituitary hormone interactions during the perimenopause. *Maturitas* 1989; 11: 331-339.
15. Hardy R, Kuh D. Reproductive characteristics and the age at inception of the perimenopause in a British National Cohort. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 612-620
16. Weinstein M, Gorrindo T et al. Timing of menopause and patterns of menstrual bleeding. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 782-791.
17. den Tonkelaar I, te Velde E, Looman C. Menstrual cycle length preceding menopause in relation to age at menopause. *Maturitas* 1998;29: 115- 123.
18. Tarlatzis BC, Zepiridis L. Perimenopausal conception. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997: 93-104.
19. Kronenberg F. Hot flushes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 592: 52-86.
20. Joffe H, Soares CN, Cohen LS. Assesment and treatment of hot flushes and menopausal mood disturbance. *Psychiatr Clin North Am* 2003; 26: 563-580.
21. Whiteman MK, Staropoli CA, Benedict JC, Flaws JA. Risk factors for hot flushes in middle women. *J Womans Health* 2003; 12: 459- 472.
22. Daly RC, Danaceau MA, Schmidt PJ. Concordant restoration of ovarian function and mood in perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1842-1846.
23. Romm J. Sexuality during the perimenopause. *Curr Womens Health Rep* 2003; 3: 470- 474.
24. Short M. Menopause, mood and management. *Climacteric* 2003; 6:33-36.
25. Pines A. Hormone therapy and the cardiovascular system. *Maturitas* 2002; 43(Suppl 1): S3-10.
26. Rossi R, Grimaldi T, Origliani G, Fantini G, Modena MG. Menopause and cardiovascular risk. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32:225-238.
27. Baker L, Meldrum KK, Wang M et al. The role of estrogens in cardiovascular disease. *J Surg Res* 2003; 115: 325-344
28. Yki-Jarvinen H. Sex and insulin sensitivity. *Metsbolism* 1984; 33: 1011-1015.
29. Wenker NK. Menopausal hormone therapy and cardiovascular protection: state of the data 2003. *J Am Med Women Assoc* 2003; 58:236-239.

30. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2404-2411.
31. Robinson D, Cardoon L. The menopause and HRT. Urogenital effects of hormone therapy, *Best Pract Res Clin End Metab* 2003; 17: 91-104.
32. Robinson D, Cardozo L. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology* 2003; 62: 45-51.
33. Kaiser FE. Sexual function and the older woman. *Clin Geriatr Med* 2003; 19: 463-472.
34. Raine- Fenning NJ, Muscat- Baron Y. Skin aging and menopause: implications for treatment. *Am J Clin Dermatol* 4: 371- 378.
35. Martens MG. Risk of fracture and treatment to prevent osteoporosis related fracture in postmenopausal women. A review. *J Reprod Med* 48: 425-434.
36. Sherwin BB. Estrogenic effects on memory in women. *Ann NY Acad Sci* 1994; 743: 213- 231.
37. Sherwin BB. Estrogen effects on cognition in menopausal women. *Neurology* 1997; 48:21-26.
38. Kruijver FP, Zhou JN, Pool CW, Hofman MA, Swaab DF. Male to female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2034-2041.
39. Kruijver FP, Fernandez- Guasti A, Fodor M, Kraan EM, Swaab DF. Sex differences in androgen receptors of the human mammary bodies and related to endocrine status rather than to sexual orientation or transsexuality. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 818-827.
40. Allonso- Soleis R, Abreu P, Hernandez G, Fajardo N. Gonadal steroid modulation of neuroendocrine transduction: a transynaptic view. *Cell Mol Neurobiol* 1996; 3: 357-382.
41. Wooley CS, McEwen BS. Role of estradiol and progesterone in regulation of hippocampal dendritic spine density during the estrous cycle in the rat. *J Comp Neurol* 1993; 336: 293- 306.
42. Halbreich U. Possible accelerations of age effects and cognition following menopause. *J Psych Res* 1995; 29:153-163.
43. Carella J. Aging and information processing rate. In Birren J *Handbook of the Psychology of Aging*, 1990. San Diego, CA: Academic Press.

44. Murphy DGM. Sex differences in human brain morphometry and metabolism: an in vivo quantitative magnetic resonance imaging and positron emission tomography study on the effect of aging. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 585-594.
45. Manly JJ, Merchant CA, Jacobs DM et al. Endogenous estrogen levels and Alzheimer's disease among postmenopausal women. *Neurology* 2000; 54: 833-837.
46. Henderson VW, Paganini-Hill A, et al. Estrogen replacement therapy in older women. Comparisons between Alzheimer's disease cases and nondemented control subjects. *Arch Neurol* 1994; 51: 896-900.
47. Tang MX, Jacobs D, et al. Effect of estrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348: 429-432.
48. Mulnard RA. Estrogen as a treatment for Alzheimer disease. *JAMA* 2000; 284:307- 308.
49. Position Statement. Estrogen and progesterone use in in peri- and post menopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007; 14: 168-182.
50. Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, Schneider HPG, Gambacciani M, Panay N. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10: 181-194.
51. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1979; 67: 604- 606.
52. Kalantaridou SN, Bradock DT, Patronas NJ, Nelson LM. Treatment of autoimmune ovarian failure. *Hum Reprod* 1999; 14: 1777-1782.
53. Kalantaridou SN, Nelson LM. Premature ovarian failure. *Endocrin Metabol Clin N Am* ; 27:989-1006.
54. Anasti JN, Kalantaridou SN, Kimzey LM, et al. Bone loss in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 12-15.
55. Kalantaridou SN, Naka KK, Bechlioulis A, et al. Premature ovarian failure, endothelial dysfunction and estrogen- progesterone replacement. *Trends Endocrinol Metabol* 2006, 101-109.
56. Cooper GS, Sandler DP. Age at natural menopause and mortality. *Ann Epidemiol* 1998; 8: 229- 235.

57. Fremont – Smith M, Meigs JV, Graham RM, Gilbert HH. Cancer of endometrium and prolonged estrogen therapy. JAMA 1946; 131: 805-808.
58. Colditz GA, Hackinson SE, Hunter DJ, Willet WC, Mason JE, Stampfer MJ. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. N Eng J Med 1995; 332: 1589- 1593.
59. Pines A, Sturdee DW, Birkhauser M. Press Statement. Breast cancer and hormone replacement therapy: a looking- glass mirror? Climacteric 2007; 10: 356-357.
60. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B. Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280: 605-613.
61. Hlatky MA, Boothroyd D, et al, for the HERS Research Group. Quality of life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study (HERS) trial. JAMA 2002; 287: 591-597.
62. Grady D, Herrington D, et al, for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study follow up (HERS II). JAMA 2002; 288: 49-57.
63. Halley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al, for the HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study follow up (HERS II). JAMA 2002; 288: 58-66.
64. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. JAMA 2002; 288: 872-881.
65. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women: principal results from the Womens Health Initiative randomized control trial. Writing group for the Womens Health Initiative Investigators. JAMA 2002; 288: 321- 333.
66. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei M, LaCroix AZ, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA 2007; 297: 1465- 1477.

67. Manson JE, Allisson MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, et al. WHI and WHI- CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary artery calcification. *N Eng J Med* 2007; 356: 2591.
68. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 16-23.
69. De Gooyer M, Deckers G, et al. Receptor profiling and endocrine interactions of tibolone. *Steroids* 2003; 68: 21-30.
70. De Gooyer M, Overklift Vaupel Kleyn GT, et al. Tibolone: a compound with tissue specific inhibitory effects on sulfatase. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 183: 55-62.
71. Davis SR. The effects of tibolone on mood and libido. *Menopause* 2002; 9: 162-170.
72. Al- Azzawi F, Wahab M, Habiba M, Akkad A, Mason T. Continuous combined hormone replacement therapy compared with tibolone. *Obstet Gynecol*; 93:258-264.
73. Pan HA, Wang ST, Pai MC, Chen CH, et al. Cognitive function variations in postmenopausal women treated with continuous combined HRT or tibolone. A comparison. *J Reprod Med* 2003; 48: 375-380.
74. Meeuwssen IB, Samson MM, et al. The influence of tibolone on quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 41:35- 43.
75. Laan E, van Lunsen RH, Everaerd W. The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women. *Climacteric* 2001; 4:28-41.
76. Ederveen AG, Kloosterboer HJ. Tibolone exerts its protective effect on trabecular bone loss through the estrogen receptors. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 651-657.
77. Berning B, Berning HJ, Frauser BC. Tibolone and its effects on bone; A review. *Climacteric* 2001; 4: 120-136.
78. Prelevic GM, Bartram C, et al. Comparative effects on bone mineral density of tibolone, transdermal estrogen and oral estrogen/ progesterone therapy in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 1996; 10:413-420.
79. Van Gorp T, Neven P. Endometrial safety of hormone replacement therapy: review of literature. *Maturitas* 2002; 42:93- 104.

80. Berning B, Fauser BC. Abscent correlation between vaginal bleeding and estradiol levels or endometrial morphology during tibolone use in early postmenopausal women. *Maturitas* 2000; 35:81-88.
81. Colacuri N, Fomaro F, Palermo M, del Vecchio W. Effects of different types of hormone replacement therapy on mammographic density. *Maturitas* 2001; 40:159-164.
82. Egarter C, Eppel W, Vogel S, Wolf G. A pilot study of hormone replacement therapy with tibolone in women with mastopathic breasts. *Maturitas* 2001; 40: 165-171.
83. Bjamason NH. Bjamason K, Haarbo J, Bennink HJ, Christiansen C. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1752-1756.
84. Von Eckardstein A, Schmiddem K, Hovels A, et al. Lowering of HDL cholesterol in postmenopausal women by tibolone is not associated with changes in cholesterol efflux capacity or paraoxonase activity. *Atherosclerosis* 2001; 159: 433-439.
85. Norris LA, Joyce M, et al. Haemostatic risk factors in healthy postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Maturitas* 2002; 43: 125-133.
86. Christodoulakos G, Panoulis C, Lambrinoudaki I, Dendrinis S, Rizos D, Creatsas G. Effect of hormone replacement therapy and tibolone on serum total homocysteine levels. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 ; 112 (1) :74-9.
87. Erenus M. Effect of tibolone treatment on intramedia thickness and the resistive indices of the carotid arteries. *Fertil Steril* 2003; 79: 268-273.
88. Jordan VC. Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators as multifunctional medicines. *J Med Chem* 2003; 46: 883- 908.
89. Gruber CJ. Production and actions of estrogens. *N Eng J Med* 2002;346: 340-352.
90. McKenna NJ. Nuclear receptor coregulators: cellular and molecular biology. *Endocr Rev* 1999; 20: 321-344.
91. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen- receptor modulators- mechanisms of action and clinical application to practice. *N Eng J*; 348: 618-629.

92. Brozowski AM, Pike AC, et al. Molecular basis of agonism and antagonism in the estrogen receptors. *Nature* 1997; 389: 753- 758.
93. Shang Y. Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs. *Science* 2002; 295: 2465- 2468.
94. Fischer B, Constantino JP, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P- I Study. *J Nat Cancer Inst* 1998; 90: 1371- 1388.
95. IBIS Investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention study(IBIS-I): a randomized prevention trial. *Lancet* 2002; 360: 817- 824.
96. Cranney A, Tugwell P, et al. Meta- analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Enocr Rev* 2002; 23: 524- 528.
97. Etinger B, Black DM, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3- year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637- 645.
98. Kannis JA, Johnell O, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia: a reanalysis of the Multiple Outcome Raloxifene Evaluation trial. *Bone* ; 33: 293- 300.
99. Jolly EE, Bjamason NH, et al. Prevention of osteoporosis and uterine effects in postmenopausal women taking raloxifene for 5 years. *Menopause* 2003; 10: 337-344.
100. Osborne CK. Tamoxifene in the treatment of breast cancer. *N Eng J Med* 1998; 339: 1609-1618.
101. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451- 1467.
102. Yalcin B, Buyukcelik A, Yalcin S, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(7):542; author reply 542-3.
103. Vogel VG. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009 ; 9(1):51-60.

104. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing Breast Cancer. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 2010 Apr 19. [Epub ahead of print].
105. Cosman F, Lindsay R. Selective estrogen receptors modulators: clinical spectrum. *Endocr Rev* 1999; 20: 418-434.
106. Cohen FJ, Watts S, et al. Uterine effects of 3- year raloxifene therapy in postmenopausal women younger than age 60. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 104- 110.
107. Herrington DM, Reboussin DM, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Eng J Med* 2003; 343: 522-529.
108. Manson JE. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Eng J Med* 2003; 349: 523-534.
109. Colacurri N, Manzella D, et al. Endothelial function and menopause: effects of raloxifene administration. *J Clin Endocr Metab* 2003;88:2135-40.
110. Barrett- Connor E. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four- year results from the MORE randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 847- 857.
111. Dhandapani KM, Brann DW. Protective effects of estrogen and selective estrogen receptor modulators in the brain. *Biol Reprod* 2002; 67: 1379-1385.
112. Yaffe K, Krueger K, et al. Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. *N Eng J Med* 2001; 344: 1207- 1213.
113. Cadogan J, Eastell R, et al. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomized controlled intervention trial. *Br Med J* 1997; 315: 1255- 1260.
114. Lloyd T, Andon MB, et al. Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls. *JAMA* 1993; 270: 841- 844.
115. Heaney RP. Calcium in the prevention and treatment of osteoporosis. *J Intern Med* 1992; 231: 169- 180.
116. Fujita T, Okamoto Y, et al. Bone changes and aortic calcification in aging inhabitants of mountains versus seacoast communities in the Kii Peninsula. *J Am Geriatr Soc* 1984; 32: 124- 128.

117. Welten DC, Kemper HG, et al. A meta-analysis of the effect of calcium intake on bone mass in young and middle aged females and males. *J Nutr* 1995; 125: 2802- 2813.
118. Davis JW, Ross PD, et al. Estrogen and calcium supplement use among Japanese- American women: effects upon bone loss when used singly and in combination. *Bone* 1995; 17: 369- 373.
119. Kanis JA, Johnell O, et al. Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *Br Med J* 1992; 305: 1124- 1128.
120. Riggs BL, Seeman E, et al. Effect of the fluoride/ calcium regimen on vertebral fractures occurrence in post- menopausal osteoporosis. *N Eng J Med* 1982; 306: 446- 450.
121. O'Brien KO. Combinent calcium and vitamin D supplementation reduces bone loss and fracture incidence in older men and women. *Nutr Rev* 1998; 56: 148- 150.
122. The osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group. Meta- analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 496- 507.
123. Chesnutt CH, Silverman S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF study group. *Am J Med* 2000; 109: 267- 276.
124. Alberti, K. G. & Zimmet, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabete Med* 1998 15:539–553.
125. Ley, C. J., Lees, B. & Stevenson, J. C. (1992) Sex- and menopause-associated changes in body-fat distribution. *Am. J. Clin. Nutr.* 55: 950–954
126. Walton, C., Godsland, I. F., Proudler, A. J., Wynn, V. & Stevenson, J. C. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women. *Eur. J. Clin. Investig.* 1993 23: 466–473.
127. The Writing Group for the PEPI Trial Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *J. Am. Med. Assoc.* 1995 273: 199–208.

128. Haarbo, J., Marslew, U., Gotfredsen, A. & Christiansen, C. Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism* 1991 40: 1323–1326.
129. Shimizu H, Ross R, Bernstein L, Yatani R, Henderson B, Mack T. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer*. 1991;63:963–6.
130. Department of Health and Human Services US. U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999–2004 incidence and mortality Web-based report. [accessed 2008 7 Oct]. Available from: <http://apps.nccd.cdc.gov/uscs/>.
131. Qin LQ, Xu J, Wang P, Hoshi K. Soyfood intake in the prevention of breast cancer risk in women: a meta-analysis of observational epidemiological studies. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2006;52:428–36.
132. Trock BJ, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:459–71.
133. Washburn, S., Burke, G. L., Morgan, T. & Anthony M. Effect o soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women. *Menopause* 1999 6: 7–13.
134. [de Kleijn MJ](#), [van der Schouw YT](#), et al. Dietary intake of phytoestrogens is associated with a favourable metabolic cardiovascular risk profile in postmenopausal U.S. women: the Framingham study. *J Nutr*. 2002 ; 132(2): 276-82.
135. van der Schouw YT, Pijpe A, et al. Higher usual dietary intake of phytoestrogens is associated with lower aortic stiffness in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 Aug 1;22(8):1316-22.
136. Ferrari A. Soy extract phytoestrogens with high dose of isoflavones for menopausal symptoms. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009 Dec; 35(6):1083-90.
137. D. Somjen, F. Kohen, A. Jaffe, Y. Amir-Zaltzman, E. Knoll, N. Stern. Effect of gonadal steroids and their antagonists on DNA synthesis in human vascular cells, *Hypertension* 32 (1998) 39–45.
138. S. Katzburg, M. Lieberherr, A. Ornoy, B. Klein, D. Hendel, D. Somjen, Isolation and hormone responsiveness of primary cultures of human bone-derived cells: gender and age differences, *Bone* 25 (1999) 667–673.

139. Somjen D, Yoles I. DT56a (Tofupill/Femarelle) selectively stimulates creatine kinase specific activity in skeletal tissues of rats but not in the uterus. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;86:93– 98.
140. D. Somjen, I. Yoles, DT56a (Tofupill®) stimulates creatine kinase specific activity in vascular tissues of rats, *J. Endocrinol. Invest.* 26 (2003) 966–971.
141. Dalia Somjen, Sara Katzburg, Erella Livne, Israel Yoles. DT56a (Femarelle) stimulates bone formation in female rats. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* July 2005, Vol. 112, pp. 981–985.
142. D. Somjen, S. Katzburg, M. Lieberherr, D. Hendel, I. Yoles, DT56a stimulates gender-specific human cultured bone cells in vitro, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 98 (2006) 90–96.
143. D. Somjen, S. Katzburg, O. Sharon, D. Hendel, I. Yoles. DT56a (Femarelle), contrary to estradiol-17, is effective in human derived female osteoblasts in hyperglycemic condition. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 123 (2011) 25–29.
144. Oropeza M Orozco S, Ponce H, Campos MG. Tofupill lacks peripheral estrogen-like actions in the rat reproductive tract. *Reprod Toxicol* 2005;20(2):261-6.
145. I. Yoles, G. Lilling, Pharmacological doses of the natural phyto-SERM DT56a (Femarelle) have no effect on MCF-7 breast cancer cell-line, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 130 (1) (2007) 140–141.
146. Somjen D, Katzburg S, et al. DT56a (Femarelle): a natural selective estrogen receptor modulator (SERM). [J Steroid Biochem Mol Biol.](#) 2007; 104(3-5): 252-8. Epub 2007 Mar 14.
147. I. Yoles, Y. Yogev, Y. Frenkel, R. Nahum, M. Hirsch, M.B. Kaplan, Tofupill® (DT56a)—a new phyto-selective estrogen receptor modulator-like substance for the treatment of postmenopausal bone loss, *Menopause* 10 (2003) 522–52.
148. I. Yoles, Y. Yogev, Y. Frenkel, M. Hirsch, R. Nahum, B. Kaplan. Efficacy and safety of standard versus low dose of femarelle (Tofupill) for the treatment of menopausal symptoms, *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 31 (2004) 123–126.
149. Nachtigall MJ, Jessel RH, Flaumenhaft R, Nachtigall R, Yoles I, Naftolin F, Nachtigall LE. The selective estrogen receptor modulator DT56a (Femarelle)

- does not affect platelet reactivity in normal or thrombophilic postmenopausal women. *Menopause*. 2011 Mar;18(3):285-8.
150. Pluchino N, Merlini S, Cubeddu A, Giannini A, Bucci F, Casarosa E, Cela V, Angioni S, Luisi M, Genazzani AR. Brain-region responsiveness to DT56a (Femarelle) administration on allopregnanolone and opioid content in ovariectomized rats. *Menopause*. 2009 ; 16(5):1037-43.
 151. Grady D. Clinical practice. Management of menopausal symptoms. *N Engl J Med*. 2006; 355(22):2338–2347.
 152. Nachtigall LE. The symptoms of perimenopause. *Clin Obstet Gynecol*. 1998 Dec; 41(4):921-7.
 153. Couzi R, Helzlsouer K, Fetting J. Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 1995;13(11):2737–2744
 154. David W. Sturdee. The menopausal hot flush—Anything new? *Maturitas* 60 (2008) 42–49.
 155. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993; 98: 83-90.
 156. Samsioe G. Medical and surgical strategies for treating urogynecological disorders. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 1996 Mar-Apr; 41(2):136-41.
 157. Johnell O, Kanis JA, Jonsson B, Oden A, Johansson H, De Laet C. The burden of hospitalized fractures in Sweden. *Osteoporos Int* 2005; 16: 222–8.
 158. Mark Brincat, Jean Calleja-Agius, C. Tamer Erel, et al. EMAS position statement: Bone densitometry screening for osteoporosis. *Maturitas* 68 (2011) 98–101.
 159. Deirdre R Pachman, Jason M Jones, Charles L Loprinzi. Management of menopause-associated vasomotor symptoms: Current treatment options, challenges and future directions *International Journal of Women's Health* 2010;2 123–135.
 160. Utian WH, Archer DF, Bachmann GA, et al. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2008; 15(4 Pt 1):584–602.
 161. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. 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(3):321–333.
162. Abbey M, Owen A, Susakawa M et al. Effects of menopause and hormone replacement therapy on plasma lipids, lipoproteins and LDL receptor activity. *Maturitas* 1999;33:259-69.
 163. Dias AR, Melo RN, Gebara OCE et al. Effect of conjugated equine estrogens or raloxifene on lipid profile, coagulation and fibrinolysis factors in postmenopausal women. *Climacteric* 2005;8:63-70.
 164. Bachmann GA, Schaefers M, Uddin A, Utian WH. Lowest effective transdermal 17beta-estradiol dose for relief of hot flushes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007;110(4):771–779.
 165. NIH State-of-the-Science Panel on Management of Menopause-Related Symptoms. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause- related symptoms. *Ann Intern Med*. 2005;142(12 Pt 1):1003–1013
 166. C. Gajdos, V.C. Jordan, Selective estrogen receptor modulators as a new therapeutic drug group: concept to reality in a decade, *Clin. Breast Cancer* 2 (2002) 272–281.
 167. Eden JA. Phytoestrogens for menopausal symptoms: a review. *Maturitas*. 2012 Jun; 72 (2): 157-9. Epub 2012 Apr 18.
 168. Lagari VS, Levis S. Phytoestrogens and bone health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010 Dec; 17(6):546-53.
 169. Howes LG, Howes JB, Knight DC. Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2006; 55(3): 203–211.
 170. Alekel DL, Germain AS, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JW, Toda T. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 844– 852.
 171. Arjmandi BH, Smith BJ. Soy isoflavones' osteoprotective role in postmenopausal women: mechanism of action. *J Nutr Biochem* 2002; 13: 130– 137.
 172. Sparringa R.A., Owens J.D.: Protein utilization during soybean tempe fermentation. *J. Agric. Food Chem*, 1999, 47 (10), 4375.
 173. Blake GM, Fogelman I. An update on dual-energy X-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med* 2010;40:62–73.

174. Bonnick S. Bone density data among technologies and manufacturers in bone densitometry in clinical practice: application and interpretation. 3rd ed. Humana Press; 2010.
175. Kuppermann HS, Wetchler BB. Contemporary therapy of the menopausal syndrome. JAMA 1959; 171: 1627- 1637.
176. Christodoulakos GE, Lambrinoudaki IV, Vourtsi AD, Vlachou S, Creatsa M, Panoulis KP, Botsis D. The effect of low dose hormone therapy on mammographic breast density. Maturitas. 2006 Apr 20; 54(1):78-85. Epub 2005 Sep 29.
177. Oddens BJ. The climacteric cross-culturally: the International Health Foundation South-east Asia study. *Maturitas*. 1994;19(3): 155–156.
178. Tham DM, Gardner CD, Haskell WL. Clinical review 97: Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(7):2223–2235.
179. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. Jama. 2006;295(17):2057–2071.
180. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, et al. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. J Clin Oncol. 2000;18(5):1068–1074.
181. Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. Cochrane Database Syst Rev. 2007(4):CD001395.
182. Dalais FS, Rice GF, Wahlqvist ML, et al. Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women. Climacteric 1998; 1:124– 129.