ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ. ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΚΑΙ ΟΦΕΛΗ

Ι. Γραμματικάκης, Ν. Ευαγγελινάκης, Γ. Σαλαμαλέκης, Δ. Κασσάνος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρά το γεγονός ότι η Θεραπεία Ορμονικής Υποκατάστασης (ΘΟΥ) έχει τύχει ευρείας αποδοχής, νέα δεδομένα που έχουν προκύψει ως προς τα οφέλη και τους κινδύνους που εγκυμονεί, απαιτούν την επανεξέταση της χρήσης της ως θεραπεία πρώτης γραμμής στην αντιμετώπιση χρόνιων καταστάσεων. Για το λόγο αυτό προβήκαμε σε ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων MEDLINE, HealthSTAR και Cochrane Library databases, στηριζόμενοι κυρίως σε προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες καθώς και μεταναλύσεις. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η λήψη ΘΟΥ επενεργεί ευεργετικά στην πρόληψη των οστεοπορωτικών καταγμάτων, του καρκίνου του παχέος εντέρου, ενώ ως προς την άνοια υπάρχουν ισχυρές μόνο ενδείξεις. Από την άλλη πλευρά η ΘΟΥ φαίνεται να αυξάνει την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, των εγκεφαλικών επεισοδίων, του καρκίνου του μαστού (με χρήση άνω των 5 ετών), της θρομβοεμβολικής νόσου και της χολοκυστίτιδος.

Όροι ευρετηρίου: θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, κίνδυνοι, οφέλη, καρκίνος.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) περιλαμβάνει τη χορήγηση οιστρογόνων με ή χωρίς προγεστερόνη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σκοπό την πρόληψη παθήσεων από το καρδιαγγειακό σύστημα, αλλά και της οστεοπόρωσης, ενώ ταυτόχρονα αντιμετωπίζονται και τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης[1]. Η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης όπως π.χ. εξάψεις, ατροφία του ουροποιητικού συστήματος, γίνεται με χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης για βραχύ χρονικό διάστημα, ενώ αντίθετα απαιτείται μακροχρόνια θεραπεία υποκατάστασης προκειμένου να υπάρξει πρόληψη άλλων παθολογικών καταστάσεων. Η μακροχρόνια αυτή χορήγηση αποτελεί αντικείμενο συζήτησης μεταξύ των ερευνητών ιδιαίτερα σε ό,τι αφορά τα οφέλη και τους κινδύνους για τη γυναίκα.

Πολλές μελέτες έχουν γίνει μέχρι σήμερα σχετικά με τη ΘΟΥ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ωστόσο, φαίνεται ότι ακόμα και σύμφωνα με τους αρμόδιους οργανισμούς η ΘΟΥ δεν μπορεί να χορηγείται σε κάθε γυναίκα. Θα πρέπει κάθε περίπτωση να εξατομικεύεται και να λαμβάνονται υπόψιν τα οφέλη, οι κίνδυνοι και οι επιθυμίες της κάθε γυναίκας[2,3]. Η πρώτη σχετική μελέτη έγινε από την WHI[3] ενώ ακολούθησε η μελέτη HERS[4,5,6] (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study).

ΘΟΥ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Οι μέχρι σήμερα μελέτες σχετικά με την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου με χορήγηση ΘΟΥ εμφανίζουν αρκετές διαφορές. Ειδικότερα, μερικές μελέτες διακρίνουν μεταξύ στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικού επεισοδίου, ενώ άλλες θεωρούν και τα δύο αυτά συμβάματα ως ενιαία κατάσταση. Επίσης, πολλές από τις μελέτες χαρακτηρίζονται από περιορισμένα ποιοτικά χαρακτηριστικά. Από τα στοιχεία αυτά προκύπτει ότι ο σχετικός κίνδυνος για στεφανιαία νόσο είναι σημαντικά μειωμένος σε γυναίκες που λαμβάνουν ΘΟΥ, αλλά δε φαίνεται να ισχύει το ίδιο και σε γυναίκες που λάμβαναν στο παρελθόν ΘΟΥ (RR: 0,80%, CI:0,68-0,95)[7-15]. Το ίδιο ισχύει και για τη θνησιμότητα των γυναικών, δηλαδή σημαντικά μειωμένο ποσοστό σε γυναίκες που λαμβάνουν ΘΟΥ, αλλά διαφορετικά αποτελέσματα σε γυναίκες που λάμβαναν ΘΟΥ στο παρελθόν (RR: 0,62%, CI: 95%, 0,40-0,90)[14,16-18]. Επίσης, σε πέντε μελέτες γίνεται αναφορά στη χορήγηση οιστρογόνων και προγεσταγόνων με το σχετικό κίνδυνο για στεφανιαία νόσο να είναι 0,33 έως 1,20[7,11,12,15,19]. Επίσης, δε φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ σχετικού κινδύνου στεφανιαίας νόσου και κοινωνικοοικονομικού επιπέδου των γυναικών που λαμβάνουν ΘΟΥ (RR: 0,97%, CI: 95%, 0,82-1,16)[11,12,14,20].

Αντίθετα, σε μελέτες όπου συσχετίζεται η ΘΟΥ με την καρδιαγγειακή νόσο γενικότερα (στεφανιαία νόσος

Πίνακας 1. Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και ο καρδιαγγειακός κίνδυνος

Λήψη ΘΟΥ	*Σχετικός κίνδυνος (RR)*	*Τύπος έρευνας*
Στεφανιαία νόσος	*95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI)*	
•Επίπτωση		
Τρέχουσα	*0.80 (0.68-0.95)*	*ΠΤΕ, προοπτική*
Τρέχουσα προσαρμοσμένη στο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο	*0.97 (0.82-1.16)*	
Οποτεδήποτε	*0.91 (0.67-1.33)*	*Προοπτική*
Στο παρελθόν	*0.89 (0.75-1.05)*	*Προοπτική*
Όλες οι κατηγορίες	*0.88 (0.64-1.21)*	*ΠΤΕ, προοπτική*
•Θνητότητα		
Τρέχουσα	*0.62 (0.40-0.90)*	*Προοπτική*
Οποτεδήποτε	*0.81 (0.37-1.60)*	*Προοπτική*
Στο παρελθόν	*0.76 (0.53-1.02)*	*Προοπτική*
Όλες οι κατηγορίες	*0.74 (0.36-1.45)*	*Προοπτική*
Καρδιαγγειακά νοσήματα		
•Επίπτωση		
Τρέχουσα	*1.27 (0.80-2.00)*	*Προοπτική*
Οποτεδήποτε	*1.35 (0.92-2.00)*	*Προοπτική*
Στο παρελθόν	*1.26 (0.79-2.08)*	*Προοπτική*
Όλες οι κατηγορίες	*1.28 (0.86-2.00)*	*Προοπτική*
•Θνητότητα		
Τρέχουσα	*0.64 (0.44-0.93)*	*Προοπτική*
Οποτεδήποτε	*0.81 (0.58-1.13)*	*Προοπτική*
Στο παρελθόν	*0.79 (0.52-1.09)*	*Προοπτική*
Όλες οι κατηγορίες	*0.75 (0.42-1.23)*	*Προοπτική*
Εγκεφαλικό επεισόδιο		
•Επίπτωση οποτεδήποτε		
Κάθε τύπος εγκεφ. επεισοδίου	*1.12 (1.01-1.23)*	*Προοπτική*
Θρομβοεμβολικό	*1.20 (1.01-1.40)*	*Προοπτική*
Υπαραχνοειδής αιμ.	*0.80 (0.57-1.04)*	*Προοπτική*
Ενδοκοιλιακή αιμ.	*0.71 (0.25-1.29)*	*Προοπτική*
•Θνητότητα συνολική	*0.81 (0.71-0.92)*	*Προοπτική*
Θρομβοεμβολική νόσος		
Τρέχουσα	*2.14 (1.64-2.81)*	*ΠΤΕ, προοπτική*
Κατά τη διάρκεια του 1ου έτους	*3.49 (2.33-5.59)*	*ΠΤΕ, προοπτική*
Μετά το πρώτο έτος	*1.91 (1.18-3.52)*	*ΠΤΕ, προοπτική*

ΠΤΕ: Προοπτική τυχαιοποιημένη έρευνα

και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) δε φαίνεται να υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του σχετικού κινδύνου καρδιαγειακής νόσου και ΘΟΥ σε γυναίκες που λαμβάνουν ή έλαβαν στο παρελθόν θεραπεία[14,19,21]. Η ομάδα της καρδιαγγειακής νόσου εκτός από τη στεφανιαία νόσο και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια περιλαμβάνει και τον αιφνίδιο θάνατο από ανακοπή. Στην ίδια κατηγορία, οι περισσότερες μελέτες καταγράφουν ελάττωση του ποσοστού του σχετικού κινδύνου στην ομάδα των γυναικών που λαμβάνουν ΘΟΥ (RR:0,64, CI:0,44-0,93)[14,16,17,21-24] (πίνακας 1). Ωστόσο, υπάρχουν και ορισμένες αναφορές για πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Πρόκειται κυρίως για μελέτες με περιορισμένα ποιοτικά χαρακτηριστικά στις οποίες γίνεται διάκριση μεταξύ του σχετικού κινδύνου σε διάφορες επιμέρους ομάδες αμάλογα με το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο[25,26]. Τέλος, στη μεγάλη μελέτη της WHI αναφέρεται αύξηση του σχετικού κινδύνου για μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (RR:1,32, CI:1,02-1,72), ενώ αντίθετα δεν αναφέρεται αυξημένος κίνδυνος για θάνατο από στεφανιαία νόσο ή αγγειοπλαστική σε γυναίκες που λαμβάνουν

Πίνακας 2. Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και οστεοπόρωση

Λήψη ΘΟΥ	*Σχετικός κίνδυνος (RR) ή απόκλιση από τη βασική γραμμή 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI)*	*Τύπος έρευνας*
Κατάγματα άκρων		
Τρέχουσα	*0.73 (0.56-0.94)*	*Μεταανάλυση (22 ερευνών)*
Κατάγματα ισχίου		
Τρέχουσα	*0.64 (0.32-1.04)*	*Προοπτική*
Οποτεδήποτε	*0.76 (0.56-1.01)*	*Προοπτική*
Κατάγματα καρπού		
Τρέχουσα	*0.39 (0.24-0.64)*	*Προοπτική*
Οποτεδήποτε	*0.44 (0.23-0.84)*	*Προοπτική*
Κατάγματα σπονδύλων		
Οποτεδήποτε	*0.60 (0.36-0.99)*	*Προοπτική*
Μεταβολή οστικής πυκνότητας		
ΟΜΣΣ	*6.98 (5.53-8.43)*	*Μεταανάλυση (18 ερευνών)*
Αυχένας μηριαίου	*4.07 (3.30-4.84)*	*Μεταανάλυση (8 ερευνών)*
Ωλένη	*4.53 (3.68-5.36)*	*Μεταανάλυση (14 ερευνών)*

ΘΟΥ με οιστρογόνα[3].

Σχετικά τώρα με τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ο σχετικός κίνδυνος είναι σημαντικά αυξημένος στις γυναίκες που λαμβάνουν είτε έλαβαν κατά το παρελθόν ΘΟΥ (RR:1,12, CI:1,01-1,40)[7,21,27,28]. Επιπρόσθετα, τα αγγειακά εγκεφαλικά έμφρακτα παρατηρούνται σε μεγαλύτερο ποσοστό συγκριτικά με υπαραχνοειδή ή εγκεφαλική αιμορραγία[27-30]. Επίσης, η θνησιμότητα από ΑΕΕ παρατηρείται ελαφρώς μειωμένη, ενώ σύμφωνα με την WHI ο κίνδυνος μη θανατηφόρου ΑΕΕ αυξάνει στις γυναίκες με ΘΟΥ[7,14,17,18,22,31-34]. Αντίθετα, η μελέτη HERS δεν αναφέρει αύξηση του ποσοστού των ΑΕΕ[6].

ΘΟΥ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Σύμφωνα με τις μελέτες της WHI, της HERS αλλά και των περισσότερων άλλων ερευνητών, η ΘΟΥ με οιστρογόνα αυξάνει κατά δύο φορές τον κίνδυνο για θρομβοεμβολική νόσο (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή), ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους χορήγησης της θεραπείας[3,3,35]. Έτσι, ο κίνδυνος θρομβοεμβολικής νόσου είναι αυξημένος σε γυναίκες που λαμβάνουν ΘΟΥ (RR:2,14%, CI 1,64-2,81) (πίνακας 1). Τα αποτελέσματα αυτά δε φαίνεται να επηρεάζονται ακόμη και σε γυναίκες με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο. Το ποσοστό του κινδύνου είναι 1,5 φλεβικές θρομβώσεις ανά 100.000 γυναίκες, εντός ενός έτους. Η πιθανότητα εκδήλωσης είναι, όπως προαναφέρθηκε, μεγαλύτερη κατά το πρώτο έτος της ΘΟΥ συγκριτικά με τα επόμενα έτη (RR: 3,49, CI:2,33-5,59)[4,36-40]. Επίσης, να σημειωθεί ότι ο κίνδυνος αυτός αυξάνει περισσότερο εάν χορηγηθούν υψηλές δόσεις οιστρογόνων (>0,625 mg συζευγμένων οιστρογόνων)[36-38].

ΘΟΥ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

Η μελέτη της WHI αποτέλεσε την πρώτη αναφορά για μείωση του κινδύνου κατάγματος του ισχίου μετά από χορήγηση οιστρογόνων[3]. Επίσης, ελάττωση αναφέρεται και στα κατάγματα των σπονδύλων καθώς και σε άλλα οστεοπορωτικά οστά. Αντίθετα, στη μελέτη HERS δεν αναφέρεται ελάττωση του αριθμού των καταγμάτων[5,41]. Το ποσοστό ελάττωσης των καταγμάτων του ισχίου και άλλων οστών –πλην των σπονδύλων- κυμαίνεται στο 27% (RR: 0.73%, 95% CI 0.56-0.94)[42] (πίνακας 2). Ωστόσο, σε πολλές μελέτες επρόκειτο για άτομα με προϋπάρχουσα οστεοπόρωση ή ακόμα και περιπτώσεις με δευτεροπαθή οστεοπόρωση. Αντίθετα, σε περιπτώσεις πρωτογενούς πρόληψης όπου η ΘΟΥ χορηγείται στα αρχικά στάδια της μετεμμηνόπαυσης, παρατηρείται ποσοστό ελάττωσης των καταγμάτων μετά από θεραπεία διάρκειας 4,5 ετών (RR: 0.29%, 95% CI 0.01-0.90). Τέλος, σύμφωνα με μελέτες το ποσοστό ελάττωσης των καταγμάτων εμφανίζεται στατιστικά σημαντικότερο σε περιπτώσεις που χορηγείται μόνο ΘΟΥ, ενώ αντίθετα δε φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας που λαμβάνει ΘΟΥ και βιταμίνη D συ-

Πίνακας 3. Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και κακοήθειες

Λήψη ΘΟΥ	*Σχετικός κίνδυνος (RR) 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI)*	*Τύπος έρευνας*
Καρκίνος μαστού		
•Επίπτωση		
Τρέχουσα	*1.21-1.40*	*Μεταανάλυση*
Οποτεδήποτε	*0.85-1.14*	*Μεταανάλυση*
Μετά από 5 χρόνια	*1.23-1.35*	*Μεταανάλυση*
•Θνητότητα		
Τρέχουσα	*1.14*	*Προοπτική*
Οποτεδήποτε <5 χρόνια	*0.5-1.0*	*Προοπτική*
Οποτεδήποτε >5 χρόνια	*0.55-1.45*	*Προοπτική*
Καρκίνος ενδομητρίου		
•Επίπτωση οποτεδήποτε	*2.3 (2.1-2.5)*	*Μεταανάλυση*
•Θνητότητα οποτεδήποτε	*2.7 (0.9-8.0)*	*Μεταανάλυση*
Καρκίνος παχέος εντέρου		
•Επίπτωση τρέχουσα	*0.66 (0.59-0.74)*	*Μεταανάλυση*
•Επίπτωση οποτεδήποτε	*0.80 (0.74-0.86)*	*Μεταανάλυση*

γκριτικά με την ομάδα placebo[43]. Άλλες τώρα μελέτες αναφέρουν ποσοστό ελάττωσης των καταγμάτων του ισχίου μεταξύ 20-35% σε γυναίκες που έλαβαν ΘΟΥ[44-46] (πίνακας 2). Τέλος, φαίνεται ότι η ΘΟΥ αυξάνει και την οστική πυκνότητα[47].

ΘΟΥ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Σχετικά με την επίδραση της ΘΟΥ στο μαστό οι περισσότερες μελέτες (14/18 αναδρομικές και 7/8 μετααναλύσεις) δεν αναφέρουν αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού μετά από χρήση ΘΟΥ στο παρελθόν (RR: 0.85-1.14)[48-55] (πίνακας 3). Αντίθετα, σε άλλες μετααναλύσεις ο κίνδυνος για καρκίνο του μαστού είναι αυξημένος σε γυναίκες που λαμβάνουν οιστρογόνα (RR: 1,21-1,40)[49-51]. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνει περισσότερο όσο μεγαλύτερη είναι η χρονική περίοδος χορήγησης της ΘΟΥ (RR: 1,23-1,35)[48-51,55]. Η WHI αναφέρει αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού (RR: 1.26, 95% CI: 1.00-1.59) σε γυναίκες που λαμβάνουν οιστρογόνα και προγεστερόνη για πάνω από 5,2 έτη[3]. Τα τελευταία δεδομένα αναφέρουν αύξηση του κινδύνου ανάλογη με τη διάρκεια της ΘΟΥ. Αντίθετα, στη μελέτη HERS δεν αναφέρεται αύξηση του κινδύνου[5].

ΘΟΥ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

Ο κίνδυνος του ενδομητρίου είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες που λαμβάνουν μη συζευγμένα οιστρογόνα συγκριτικά με εκείνες που δε λαμβάνουν ΘΟΥ (πίνακας 3). Ο αυξημένος κίνδυνος συσχετίζεται με τη μεγάλη διάρκεια χορήγησης, ενώ ο κίνδυνος παραμένει αυξημένος ακόμα και μετά από 5 χρόνια διακοπής της θεραπείας. Οι γυναίκες που λαμβάνουν μη συζευγμένα οιστρογόνα διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από εκείνες που λαμβάνουν συνθετικά οιστρογόνα. Αντίθετα, η θνησιμότητα από καρκίνο του ενδομητρίου δε φαίνεται να αυξάνει μετά από ΘΟΥ (RR: 2.7%, 95% CI: 0.9-8.0). Τέλος, τόσο η μελέτη της WHI όσο και η μελέτη HERS δεν αναφέρουν αύξηση του καρκίνου του ενδομητρίου μετά από καθημερινή συνδυασμένη θεραπεία[3,5].

ΘΟΥ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Σύμφωνα με σχετικές μετααναλύσεις η ΘΟΥ μειώνει κατά 20% τον καρκίνο του παχέος εντέρου σε γυναίκες που έλαβαν τη θεραπεία στο παρελθόν συγκριτικά με γυναίκες που δεν έχουν λάβει ποτέ ΘΟΥ (RR: 0.80%, 95% CI: 0.74-0.86), ενώ το ποσοστό αυτό φτάνει στο 34% σε γυναίκες που λαμβάνουν ΘΟΥ (RR: 0.66%, 95% CI: 0.59-0.74)[56] (πίνακας 3). Η διάρκεια της ΘΟΥ δε φαίνεται να επηρεάζει το σχετικό κίνδυνο. Τα ίδια αποτελέσματα αναφέρονται και στη μελέτη της WHI[3], σε αντίθεση με τη μελέτη HERS, όπου δεν καταγράφεται μείωση του αντίστοιχου ποσοστού[5].

ΘΟΥ ΚΑΙ ΧΟΛΟΚΥΣΤΙΤΙΔΑ

Ο σχετικός κίνδυνος για χολοκυστίτιδα σε γυναίκες που λαμβάνουν ΘΟΥ για μικρό χρονικό διάστημα είναι 1,8

Πίνακας 4: ΘΟΥ σε 10.000 γυναίκες: Οφέλη και παρενέργειες ανά έτος

	Σχετικός κίνδυνος (RR) 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI)	Λόγος κινδύνου (Hazard ratio) διάστημα 95% εμπιστοσύνης (CI)
Οφέλη		
Κατάγματα ισχίου	0.76 (0.56-1.01)	0.66 (0.33-1.33)
Κατάγματα καρπού	0.44 (0.23-0.84)	ΜΠ
Κατάγματα σπονδύλων	0.60 (0.36-0.99)	0.66 (0.32-1.34)
Περιστατικά καρκίνου παχέος εντέρου	0.80 (0.74-0.86)	0.63 (0.32-1.24)
Αμφίβολα οφέλη		
Περιστατικά άνοιας	0.66 (0.53-0.82)	ΜΠ
Παρενέργειες		
Στεφανιαία συμβάματα	0.91 (0.67-1.33)	1.29 (1.02-1.63)
Εγκεφαλικά επεισόδια	1.12 (1.01-1.23)	1.41 (0.86-2.31)
Θρομβοεμβολικά επεισόδια	2.14 (1.64-2.81)	2.11 (1.26-3.55)
Θρομβοεμβολικά επεισόδια κατά τον πρώτο χρόνο	3.49 (2.33-5.59)	ΜΠ
Περιστατικά καρκίνου μαστού (<5 χρόνια ΘΟΥ)	1.0 to 1.14	ΜΠ
Περιστατικά καρκίνου μαστού (>5 χρόνια ΘΟΥ)	1.23 to 1.35	1.26 (1.00-1.59)
Περιστατικά χολοκυστίτιδας (<5 χρόνια ΘΟΥ)	1.8 (1.6-2.0)	ΜΠ
Περιστατικά χολοκυστίτιδας (>5 χρόνια ΘΟΥ)	2.5 (2.0-2.9)	ΜΠ

ΜΠ: Μη προσδιορίσιμα

(95% 1,6-2,0) (πίνακας 4), συγκριτικά με γυναίκες που δεν έχουν λάβει ποτέ ΘΟΥ. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνει μετά από πενταετή ΘΟΥ, ενώ παραμένει υψηλός ακόμη και μετά από δεκαετή χρήση υποκατάστασης. Αντίθετα, ο κίνδυνος ελαττώνεται από 1,4-1,7 στις γυναίκες που έκαναν ΘΟΥ στο παρελθόν εξακολουθεί όμως να κυμαίνεται σε υψηλά επίπεδα. Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες τα αναφερθέντα αποτελέσματα αμφισβητούνται[57-61]. Έτσι η μελέτη HERS αναφέρει αύξηση των χειρουργικών επεμβάσεων του χολαγγειακού συστήματος σε γυναίκες που λαμβάνουν ΘΟΥ και οι οποίες παρακολουθήθηκαν για 6,8 χρόνια, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (RR: 1.44, 95% CI 1.10-1.90)[5]. Αντίθετα, η μελέτη της WHI δεν αναφέρει παρόμοια αποτελέσματα.

ΘΟΥ ΚΑΙ ΆΝΟΙΑ, ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΝΗΜΗΣ

Η ΘΟΥ δε φαίνεται να επιφέρει ουσιαστικά οφέλη σε ασυμπτωματικές γυναίκες, ενώ αντίθετα παρατηρείται βελτίωση των μνημονικών λειτουργιών και άλλων διαταραχών, π.χ. της αϋπνίας, σε εμμηνοπαυσιακές συμπωματικές γυναίκες. Τόσο η μελέτη WHI όσο και η HERS δεν αναφέρουν επίδραση της ΘΟΥ στη μνήμη και στην άνοια[62,63]. Αντίθετα, άλλες μελέτες περιγράφουν ελάττωση του κινδύνου άνοιας (RR: 0.66, 95% CI: 0.53-0.82)[64-71] (πίνακας 4).

ΘΟΥ: ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΚΑΙ ΟΦΕΛΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πρόληψη των οστεοπορωτικών καταγμάτων με τη χορήγηση ΘΟΥ περιγράφεται τόσο από τη μελέτη WHI όσο και από πολλές άλλες σχετικές μελέτες. Επίσης, πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου αναφέρεται στις περισσότερες μελέτες μεταξύ των οποίων και αυτή της WHI. Σχετικά τώρα με την επίδραση της ΘΟΥ στην άνοια μόνο σε ορισμένες μελέτες καταγράφεται θετική HERS επίδραση. Όμως, οι μελέτες αυτές χαρακτηρίζονται από σημαντικούς μεθοδολογικούς περιορισμούς.

Επίσης, από τις περισσότερες μελέτες δε φαίνεται να υπάρχει προληπτική δράση για τη στεφανιαία νόσο, γεγονός που αρχικά συνδέθηκε με τη μακροχρόνια χορήγηση ΘΟΥ. Στα ίδια συμπεράσματα καταλήγει και η WHI. Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, η θρομβοεμβολική νόσος, ο καρκίνος του μαστού και τέλος, η χολοκυστίτιδα φαίνεται ότι αυξάνονται με τη ΘΟΥ. Ειδικότερα, ο κίνδυνος θρόμβωσης είναι μεγαλύτερος κατά τον πρώτο χρόνο χορήγησης της ΘΟΥ, ενώ ο κίνδυνος για καρκίνο του μαστού και χολοκυστίτιδα αυξάνει με τη διάρκεια χορήγησης της ΘΟΥ. Σχετικά με τα υπάρχοντα στοιχεία η θνησιμότητα των γυναικών δε φαίνεται να αυξάνει με τη ΘΟΥ.

Η μελέτη της WHI είχε ως αποτέλεσμα να αναθεωρηθούν τα δεδομένα σχετικά με την πρόληψη διαφόρων καταστάσεων. Ειδικότερα, η ευεργετική επίδραση της ΘΟΥ στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση αντισταθμίζεται από

τις σοβαρές επιπτώσεις της ΘΟΥ στο μαστό και στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ωστόσο, τα ερωτήματα σχετικά με τις αναφορές αυτές εξακολουθούν να παραμένουν. Τα αποτελέσματα της WHI βασίζονται στη χορήγηση καθημερινά συζευγμένων ζωικών οιστρογόνων και οξικής μεδροξυπρογεστερόνης σε γυναίκες με μήτρα. Ένα μικρότερο ποσοστό γυναικών της μελέτης με υστερεκτομή που λαμβάνουν οιστρογόνα εξακολουθεί να ερευνάται χωρίς ωστόσο να έχουν προκύψει στατιστικά σημαντικά στοιχεία που να αντικρούουν τα υπάρχοντα δεδομένα.

Ο ρόλος των προγεσταγόνων, η δόση και το είδος των χορηγούμενων οιστρογόνων εξετάζονται από πολλούς ερευνητές χωρίς όμως ακόμα να έχουν αποσαφηνιστεί. Επίσης, αρκετές μελέτες αναφέρουν ότι η χορήγηση μη συζευγμένων οιστρογόνων έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του κινδύνου ορισμένων καταστάσεων, αλλά ταυτόχρονα συνεπάγεται και την αύξηση του σχετικού κινδύνου για άλλες καταστάσεις, όπως π.χ. καρκίνου των ωοθηκών[72,73]. Επίσης, τα στοιχεία της WHI δεν ταξινομούνται με βάση διάφορους παράγοντες κινδύνου, όπως π.χ. η ηλικία.

Οι γυναίκες που λαμβάνουν ΘΟΥ διαφέρουν από τις υπόλοιπες που δε λαμβάνουν ΘΟΥ σε κάποια δεδομένα που πιθανότατα μεταβάλλουν το σχετικό κίνδυνο. Ειδικότερα, οι γυναίκες που λαμβάνουν ΘΟΥ είναι συνήθως ευκατάστατες, αδύνατες, περισσότερο μορφωμένες, γυμνάζονται συχνότερα και τέλος καταναλώνουν αλκοόλ συχνότερα[21,74,75]. Οι παράγοντες αυτοί συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων και καρκίνο του μαστού[21,75-77]. Επίσης, οι γυναίκες αυτές επισκέπτονται συχνότερα το γιατρό τους για κάποιο άλλο νόσημα, με συνέπεια να μειώνεται ο κίνδυνος εκδήλωσης και άλλων παθολογικών καταστάσεων. Πρόκειται για άτομα που συμμορφώνονται καλά στη μακροχρόνια χορήγηση της ΘΟΥ γεγονός που από μόνο του συμβάλλει στην καλύτερη υγεία[78,79]. Συχνά οι γυναίκες που λαμβάνουν ΘΟΥ έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων, κατάσταση η οποία συνδυάζεται με αυξημένο κίνδυνο για οστεοπόρωση και ελαττωμένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, ενώ συχνά η ΘΟΥ διακόπτεται όταν οι γυναίκες αρρωστήσουν από κάποιον άλλο λόγο, με αποτέλεσμα να αλλοιώνονται ο υπολογιζόμενος κίνδυνος και τα πιθανά οφέλη.

Ακόμη, πολλές αλλαγές έχουν γίνει σχετικά με το είδος, τη δόση και τη διάρκεια της χορήγησης των οιστρογόνων, ενώ συζητείται και η σημασία της συγχορήγησης προγεσταγόνων.

Συμπερασματικά παρά το γεγονός ότι πολλά κενά υπάρχουν ακόμη σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους από τη χορήγηση ΘΟΥ στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, φαίνεται ότι η ΘΟΥ προστατεύει από την οστεοπόρωση και τον καρκίνο του παχέος εντέρου, ενώ αντίθετα αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, καρδιαγγειακά νοσήματα, χολοκυστίτιδα.

SUMMARY

Although postmenopausal hormone replacement therapy (HRT) is widely used in the United States, new evidence about its benefits and harms requires reconsideration of its use for the primary prevention of chronic conditions. To assess the benefits and harms of HRT we conducted a review of the relevant articles –prospective randomized trials and metaanalyses- in MEDLINE, HealthSTAR και Cochrane Library databases. From our review it is clearly indicated that benefits of HRT include prevention of osteoporotic fractures and colorectal cancer, while prevention of dementia is not clearly stated. Harms include CHD, stroke, thromboembolic events, breast cancer with 5 or more years of use and cholecystitis.

Key words: hormone replacement therapy, harms, benefits, cancer.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Keating NL, Cleary PD, Rossi AS, Zaslavsky AM, Ayanian JZ. Use of hormone replacement therapy by postmenopausal women in the United States. Ann Intern Med. 1999; 130:545-553.*
2. *US Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins.1996;*
3. *Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA. 2002; 288:321-333.*
4. *Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA. 1998; 280:605-613.*
5. *Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. JAMA. 2002; 288:58-66.*
6. *Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. JAMA. 2002; 288:49-57.*
7. *Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. Ann Intern Med. 2000; 133:933-941.*
8. *Hernandez Avila M, Walker AM, Jick H. Use of replacement estrogens and the risk of myocardial infarction. Epidemiology. 1990; 1:128-133.*
9. *Heckbert SR, Weiss NS, Koepsell TD, et al. Duration of estrogen replacement therapy in relation to the risk of incident myocardial infarction*

in postmenopausal women. Arch Intern Med. 1997; 157:1330-1336.
10. *Mann RD, Lis Y, Chukwujindu J, Chanter DO. A study of the association between hormone replacement therapy, smoking and the occurrence of myocardial infarction in women. J Clin Epidemiol. 1994; 47:307-312.*
11. *Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S. A case-control study of myocardial infarction in relation to use of estrogen supplements. Am J Epidemiol. 1993; 137:54-63.*
12. *Sidney S, Petitti DB, Quesenberry CP Jr. Myocardial infarction and the use of estrogen and estrogenprogestogen in postmenopausal women. Ann Intern Med. 1997; 127:501-508.*
13. *Pfeffer RI, Whipple GH, Kurosaki TT, Chapman JM. Coronary risk and estrogen use in postmenopausal women. Am J Epidemiol. 1978; 107:479-497.*
14. *Sourander L, Rajala T, Raiha I, Makinen J, Erkkola R, Helenius H. Cardiovascular and cancer morbidity and mortality and sudden cardiac death in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy (ERT) [published correction appears in Lancet. 1999; 353:330]. Lancet. 1998; 352:1965-1969.*
15. *Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM. Estrogen replacement therapy, II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. Obstet Gynecol. 1979; 54:74-79.*
16. *Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. N Engl J Med. 1997; 336:1769-1775.*
17. *Cauley JA, Seeley DG, Browner WS, et al. Estrogen replacement therapy and mortality among older women: the Study of Osteoporotic Fractures. Arch Intern Med. 1997; 157:2181-2187.*
18. *Folsom AR, Mink PJ, Sellers TA, Hong CP, Zheng W, Potter JD. Hormonal replacement therapy and morbidity and mortality in a prospective study of postmenopausal women. Am J Public Health. 1995; 85:1128-1132.*
19. *Thompson SG, Meade TW, Greenberg G. The use of hormonal replacement therapy and the risk of stroke and myocardial infarction in women. J Epidemiol Community Health. 1989; 43:173-178.*
20. *Croft P, Hannaford PC. Risk factors for acute myocardial infarction in women: evidence from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. BMJ. 1989; 298:165-168.*
21. *Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50: the Framingham Study. N Engl J Med. 1985; 313:1038-1043.*
22. *Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. Circulation. 1987; 75:1102-1109.*
23. *Wingard DL, Garland C. Postmenopausal estrogen use and mortality: results from a prospective study in a defined, homogeneous community. Am J Epidemiol. 1988; 128:606-614.*
24. *Wolf PH, Madans JH, Finucane FF, Higgins M, Kleinman JC. Reduction of cardiovascular disease related mortality among postmenopausal women who use hormones: evidence from a national cohort. Am J Obstet Gynecol. 1991; 164:489-494.*
25. *Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. Prev Med. 1991; 20:47-63.*
26. *Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. Annu Rev Public Health. 1998; 19:55-72.*
27. *Pfeffer RI. Estrogen use, hypertension and stroke in postmenopausal women. J Chronic Dis. 1978; 31: 389-398.*
28. *Pedersen AT, Lidegaard O, Kreiner S, Ottesen B. Hormone replacement therapy and risk of non-fatal stroke. Lancet. 1997; 350:1277-1283.*
29. *Petitti DB, Sidney S, Quesenberry CP Jr, Bernstein A. Ischemic stroke and use of estrogen and estrogen/progestogen as hormone replacement therapy. Stroke. 1998; 29:23-28*
30. *Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Risk factors for cerebral hemorrhage in the era of wellcontrolled hypertension: Melbourne Risk Factor Study Group (MERFS). Stroke. 1996; 27:2020-2025.*
31. *Petitti DB, Perlman JA, Sidney S. Noncontraceptive estrogens and mortality: long-term follow-up of women in the Walnut Creek Study. Obstet Gynecol. 1987; 70:289-293.*
32. *Finucane FF, Madans JH, Bush TL, Wolf PH, Kleinman JC. Decreased risk of stroke among postmenopausal hormone users: results from a national cohort. Arch Intern Med. 1993; 153:73-79.*
33. *FungMM,Barrett-Connor E, Bettencourt RR. Hormone replacement therapy and stroke risk in older women. J Womens Health. 1999; 8:359-364.*
34. *Rodriguez C, Calle EE, Patel AV, Tatham LM, Jacobs EJ, Thun MJ. Effect of body mass on the association between estrogen replacement therapy and mortality among elderly US women. Am J Epidemiol. 2001; 153:145-152.*
35. *Miller J, Chan BKS, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2002; 136:680-690.*
36. *Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. Lancet. 1996; 348:977-980.*
37. *Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. Lancet. 1996; 348:981-983.*
38. *Perez-Gutthann S, Garcia Rodriguez LA, Castellsague J, Duque Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. BMJ. 1997; 314:796-800.*
39. *Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, Perez-Gutthann S. Hormone replacement therapy and the risk of hospitalization for venous thromboembolism: a populationbased study in southern Europe.AmJ Epidemiol. 1998; 147:387-390.*
40. *Hoibraaten E, Abdelnoor M, Sandset PM. Hormone replacement therapy with estradiol and risk of venous thromboembolism: a population-based casecontrol study. Thromb Haemost. 1999; 82:1218-1221.*
41. *Cauley JA, Black DM, Barrett-Connor E, et al. Effects of hormone replacement therapy on clinical fractures and height loss: the Heart*

and Estrogen/ Progestin Replacement Study (HERS).AmJ Med. 2001; 110:442-450.
42. *Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. JAMA. 2001; 285:2891-2897.*
43. *Komulainen MH, Kroger H, Tuppurainen MT, et al. HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial. Maturitas. 1998; 31:45-54.*
44. *Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PW, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women: the Framingham Study. N Engl J Med. 1987; 317:1169-1174.*
45. *Naessen T, Persson I, Adami HO, Bergstrom R, Bergkvist L. Hormone replacement therapy and the risk for first hip fracture: a prospective, population-based cohort study. Ann Intern Med. 1990; 113:95-103.*
46. *Grodstein F, Stampfer MJ, Falkeborn M, Naessen T, Persson I. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease and hip fracture in a cohort of Swedish women. Epidemiology. 1999; 10:476-480*
47. *Cranney A. Hormone replacement therapy for postmenopausal osteoporosis. In: Abstracts of the National Institutes of Health Consensus Development Conference on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy Program; March 27-29, 2000; Bethesda, Md.*
48. *Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med. 1992; 117:1016-1037.*
49. *Sillero-Arenas M, Delgado-Rodriguez M, Rodigues-Canteras R, Bueno-Cavanillas A, Galvez- Vargas R. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 1992; 79:286-294.*
50. *Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: results from epidemiologic studies. Am J Obstet Gynecol. 1993; 168:1473-1480.*
51. *WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. Lancet. 1997; 349:1202-1209.*
52. *Armstrong BK. Oestrogen therapy after the menopause: boon or bane? Med J Aust. 1988; 148:213-214.*
53. *Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. Arch Intern Med. 1991; 151:67-72.*
54. *Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. BMJ. 1997; 315:149-153.*
55. *Steinberg KK, Smith SJ, Thacker SB, Stroup DF. Breast cancer risk and duration of estrogen use: the role of study design in meta-analysis. Epidemiology. 1994; 5:415-421.*
56. *Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. Am J Med. 1999; 106:574-582.*
57. *Kakar F, Weiss N, Strite S. Non-contraceptive estrogen use and the risk of gallstone disease in women. Am J Public Health. 1988; 78:564-566.*
58. *Everson R, Byar D, Bischoff A. Estrogen predisposes to cholecystectomy but not to stones. Gastroenterology. 1982; 82:4-8.*
59. *Jorgensen T. Gallstones in a Danish population: fertility period, pregnancies, and exogenous female hormones. Gut. 1988; 29:433-439.*
60. *Scragg R, McMichael A, Seamark R. Oral contraceptives, pregnancy and endogenous oestrogen in gallstone disease: a case-control study. BMJ. 1984; 288:1795-1799.*
61. *Diehl A, Stern M, Ostrower V, Friedman P. Prevalence of clinical gallbladder disease in Mexican- American, Anglo, and Black women. South Med J. 1980; 73:438-443.*
62. *Ditkoff EC, Crary WG, Cristo M, Lobo RA. Estrogen improves psychological function in asymptomatic postmenopausal women. Obstet Gynecol. 1991; 78:991-995.*
63. *Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. Psychoneuroendocrinology. 1988; 13:345-357.*
64. *Amaducci LA, Fratiglioni L, Rocca WA, et al. Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case-control study of an Italian population. Neurology. 1986; 36:922-931.*
65. *Broe GA, Henderson AS, Creasey H, et al. A casecontrol study of Alzheimer's disease in Australia. Neurology. 1990; 40:1698-1707.*
66. *Graves AB, White E, Koepsell TD, et al. A casecontrol study of Alzheimer's disease. Ann Neurol. 1990; 28:766-774.*
67. *Harwood DG, Barker WW, Loewenstein DA, et al. A cross-ethnic analysis of risk factors for AD in white Hispanics and white non-Hispanics. Neurology. 1999; 52:551-556.*
68. *Henderson VW, Paganini-Hill A, Emanuel CK, Dunn ME, Buckwalter JG. Estrogen replacement therapy in older women: comparisons between Alzheimer's disease cases and nondemented control subjects. Arch Neurol. 1994; 51:896-900.*
69. *Heyman A, Wilkinson WE, Stafford JA, Helms MJ, Sigmon AH, Weinberg T. Alzheimer's disease: a study of epidemiological aspects. Ann Neurol. 1984; 15:335-341.*
70. *Mortel KF, Meyer JS. Lack of postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of dementia. J Neurol Psychiatry Clin Neurosci. 1995; 7:334-337.*
71. *Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer disease. Arch Intern Med. 1996; 156:2213-2217.*
72. *Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. JAMA. 2002; 288:334-341.*
73. *Riman T, Dickman P, Nilsson S, et al. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. J Natl Cancer Inst. 2002; 94:497-504.*
74. *Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. NEngl J Med. 1995; 332:1589-1593*
75. *Matthews KA, Kuller LH, Wing RR, Meilahn EN, Plantinga P. Prior to use of estrogen replacement therapy, are users healthier than nonusers? Am J Epidemiol. 1996; 143:971-978.*
76. *Persson I, Bergkvist L, Lindgren C, Yuen J. Hormone replacement therapy and major risk factors for reproductive cancers, osteoporosis,*

and cardiovascular diseases: evidence of confounding by exposure characteristics. J Clin Epidemiol. 1997; 50:611-618.
77. Derby CA, Hume AL, McPhillips JB, BarbourMM, Carleton RA. Prior and current health characteristics of postmenopausal estrogen replacement therapy users compared with nonusers. Am J Obstet Gynecol. 1995; 173:544-550.
78. Barrett-Connor E. Heart disease in women. Fertil Steril. 1994; 62(suppl 2):127S-132S.
79. Horwitz RI, Viscoli CM, Berkman L, et al. Treatment adherence and risk of death after a myocardial infarction. Lancet. 1990; 336:1002-1003.

Ι. Γραμματικάκης, Ν. Ευαγγελινάκης, Γ. Σαλαμαλέκης, Δ. Κασσάνος,
Γ΄ Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν».