

Ανασκόπηση

Οιστρογόνα και καρδιαγγειακό σύστημα κατά την εμμηνόπαυση

Δ.Χ. Γουλής
 Δ. Τσιτλακίδης
 Δ.Γ. Γουλής
 Ι. Παπαδήμας
 Ι.Ν. Μπόντης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν τη συχνότερη αιτία θανάτου των εμμηνοπαυσιακών γυναικών στο Δυτικό κόσμο. Η συχνότητα εμφάνισής τους είναι σαφώς μεγαλύτερη στις μετεμμηνοπαυσιακές από ότι στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Μέρος αυτού του φαινομένου θεωρείται πως οφείλεται στη δράση των ενδογενών οιστρογόνων στο καρδιαγγειακό σύστημα και ειδικότερα στο ενδοθήλιο των αγγείων. Το ενδοθήλιο παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση του καρδιαγγειακού συστήματος, είτε μέσω της ρύθμισης του τόνου των αγγείων είτε μέσω των μηχανισμών της πήξης και της πρόκλησης φλεγμονής. Από την άλλη μεριά, η φαρμακευτική χρήση των οιστρογόνων επηρεάζει τον αγγειακό τόνο και τους δείκτες της φλεγμονής και της ινωδόλυσης στο περιφερικό αίμα, παρεμβαίνοντας στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης. Το αποτέλεσμα αυτής της επιρροής, ευεργετικό ή μη, δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί, παρά την πρόσφατη δημοσίευση των αποτελεσμάτων μεγάλων προοπτικών μελετών.

Όροι ευρετηρίου: οιστρογόνα, εμμηνόπαυση, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, στεφανιαία νόσος, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν τη συχνότερη αιτία θανάτου των εμμηνοπαυσιακών γυναικών στο Δυτικό κόσμο. Η συχνότητα εμφάνισής τους είναι σαφώς μεγαλύτερη στις μετεμμηνοπαυσιακές από ότι στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Μέρος αυτού του φαινομένου θεωρείται πως οφείλεται στη δράση των ενδογενών οιστρογόνων στο καρδιαγγειακό σύστημα και ειδικότερα στο ενδοθήλιο των αγγείων. Το ενδοθήλιο παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση του καρδιαγγειακού συστήματος, είτε μέσω της ρύθμισης του τόνου των αγγείων, είτε μέσω των μηχανισμών της πήξης και της πρόκλησης φλεγμονής. Από την άλλη μεριά, η φαρμακευτική χρήση των οιστρογόνων επηρεάζει τον αγγειακό τόνο, καθώς και τους δείκτες της φλεγμονής και της ινωδόλυσης στο περιφερικό αίμα, παρεμβαίνοντας στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης. Το αποτέλεσμα αυτής της επιρροής, ευεργετικό ή μη, δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί.

ΤΑ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ

Είναι γνωστό ότι οι ωοθήκες αποτελούν την κύρια πηγή οιστρογόνων στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Κατά τη στεροειδογένεση, τα κύττα-

Μονάδα Ενδοκρινολογίας
 Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική και
 Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ

Αλληλογραφία:
 Δημήτριος Γ. Γουλής
 ΓΝΘ «Παπαγεωργίου»
 Α' Μαιευτική και Γυναικολογική
 Κλινική ΑΠΘ,
 Περιφερειακή Οδός, Νέα Ευκαρπία,
 54603 Θεσσαλονίκη
 Τηλ.: 2310 693131
 E-mail: dimitrios.goulis@otenet.gr
 Κατατέθηκε: 30/1/07
 Εγκρίθηκε: 1/5/07

ρα της έσω θήκης παράγουν ανδρογόνα, τα οποία μέσω της αρωματοποίησης μετατρέπονται σε οιστρογόνα στα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας των ωοθυλακίων.

Μετά την εμμηνόπαυση, η κύρια πηγή οιστρογόνων είναι εξωγοναδική. Το μεγαλύτερο μέρος τους παράγεται στο λιπώδη ιστό με τη μετατροπή της Δ-ανδροστενιδιόνης σε οιστρόνη και επηρεάζεται από την ηλικία και το βάρος των γυναικών. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες το κυρίαρχο οιστρογόνο είναι η οιστρόνη, η οποία είναι ασθενέστερη της 17β-οιστραδιόλης, ασκώντας το 50-70% της δράσης της. Η αρωμάτιση, εκτός από το λιπώδη ιστό, εκφράζεται στο ενδοθήλιο και στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με τη βιοδιαθεσιμότητα και τη λειτουργικότητα των οιστρογονικών υποδοχέων, καθορίζει τη δράση των οιστρογόνων στους ιστούς¹.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ

Τα οιστρογόνα επιδρούν στην κυτταρική λειτουργία μέσω γενομικών και μη γενομικών μηχανισμών. Οι γενομικοί μηχανισμοί είναι βραδείς, αλλά πιο αποτελεσματικοί σε σχέση με τους μη γενομικούς. Αντίθετα, οι μη γενομικοί μηχανισμοί δεν επηρεάζονται από τις αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων και ενεργοποιούνται ταχύτατα μετά από τη σύνδεση των οιστρογόνων με υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης.

Οι διαφορές στην έκφραση των γονιδίων υπό την επίδραση των οιστρογόνων εξαρτώνται από την ενεργοποίηση των οιστρογονικών υποδοχέων (γενομική δράση). Οι οιστρογονικοί υποδοχείς (Estrogen Receptors – ER) ανήκουν στην ευρύτερη οικογένεια των υποδοχέων του κυτταρικού πυρήνα. Στην ίδια κατηγορία ανήκουν οι υποδοχείς της προγεστερόνης, των ανδρογόνων και των γλυκοκορτικοειδών. Οι υποδοχείς αυτοί είναι δύο ειδών (ERα και ERβ), βρίσκονται στον πυρήνα του κυττάρου και λειτουργούν ως μεταγραφικοί παράγοντες^{2,3}. Τα δύο γονίδια, ERα και ERβ, βρίσκονται σε διαφορετικά χρωμοσώματα και η γενετική τους αντιστοιχία ποικίλει από 53% έως 96%, ανάλογα με την τοποθεσία τους. Οι δομικές διαφορές των υποδοχέων συμβάλουν στην ικανότητά τους να συνδέονται με διαφορετικούς συνδέτες και να εξασφαλίζουν την κυτταρική τους εξειδίκευση^{1,4}.

Το κυτταρικό περιβάλλον καθώς και η φωσφορυλίωση των οιστρογονικών υποδοχέων παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξειδικευμένη απάντηση του ιστού-στόχου των οιστρογόνων⁵. Το γεγονός αυτό αποτέλεσε το σημαντικότερο στοιχείο για την ανάπτυξη των εκλεκτικών μετατροπέων των οιστρογονικών υποδοχέων (Selective Estrogen Receptor Modulators – SERMs). Το μεγάλο πλεονέκτημα των SERMs είναι ότι συμπεριφέρονται είτε ως αγωνιστές είτε ως ανταγωνιστές οιστρογόνων στους διάφορους ιστούς, ανάλογα με τους καταλύτες

που συμμετέχουν στην εκάστοτε διαδικασία⁶.

Οι ERα και ERβ εκφράζονται στα κύτταρα του ενδοθηλίου⁷ και στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων^{8,9}. Ο ERα έχει αποδειχθεί πως παίζει σημαντικό ρόλο στην προστατευτική δράση των οιστρογόνων κατά την αθηρωματική διαδικασία¹⁰. Σε μία μελέτη βρέθηκε ότι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με βαριές αθηρωματικές αλλοιώσεις στα αγγεία τους είχαν ελαττωμένη έκφραση του ERα υποδοχέα⁸. Άλλες μελέτες έδειξαν πως ο υποδοχέας ERβ βρέθηκε τόσο σε υγιή αγγεία όσο και σε αγγεία με αθηρωματικές αλλοιώσεις^{9,11,12}. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι οι γενετικοί πολυμορφισμοί των οιστρογονικών υποδοχέων μπορεί να επηρεάσουν την ευαισθησία ενός ιστού στη δράση των οιστρογόνων. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ).

Στους μη γενομικούς μηχανισμούς, εκτός από τους μεμβρανικούς υποδοχείς, συμμετέχουν διάλυτοι ιόντων ασβεστίου και καλίου, G-πρωτεΐνες καθώς και ένζυμα, όπως η τυροσινική κινάση¹³. Οι μη γενομικοί μηχανισμοί δράσης των οιστρογόνων είναι πολύ σημαντικοί για το καρδιαγγειακό σύστημα επειδή ρυθμίζουν την ταχεία διαστολή τόσο των στεφανιαίων όσο και άλλων αγγείων. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της έκκρισης αγγειοκινητικών μορίων, όπως το μονοξείδιο του αζώτου (Nitric Oxide – NO) από το ενδοθήλιο και τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, καθώς και μέσω ενεργοποίησης των διαύλων ασβεστίου και καλίου. Χαρακτηριστικό παράδειγμα δράσης των οιστρογόνων μέσω μη γενομικών μηχανισμών αποτελεί η ταχεία έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος¹⁴.

ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑ

Η αθηρωμάτωση αποτελεί χρόνια υπερπλαστική φλεγμονή των αγγειακών χιτώνων που επηρεάζεται από ορμονικούς, μεταβολικούς και γενετικούς παράγοντες. Οξειδωμένα μόρια LDL-χοληστερόλης παγιδεύονται στο αγγειακό ενδοθήλιο και προκαλούν τοπική φλεγμονώδη αντίδραση. Αυτό έχει ως συνέπεια τη συσσώρευση μακροφάγων και T-λεμφοκυττάρων καθώς και την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs), κυτοκινών και ιντερλευκίνης 1 και 6 (IL-1 και IL-6). Το τελικό αποτέλεσμα είναι η ανάπτυξη και τελικά η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας με τις γνωστές δυσμενείς επιδράσεις¹⁵.

Μελέτες έχουν δείξει ότι τα οιστρογόνα προστατεύουν τα αγγεία είτε καθυστερώντας την εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας, είτε ρυθμίζοντας την έκκριση αντιφλεγμονωδών, μεταβολικών και πηκτικών παραγόντων^{4,16-18}. Αντίθετα, η ανεπάρκεια των οιστρογόνων επάγει την επασβέστωση των αθηρωματικών πλακών. Έχει αποδειχθεί ότι σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν έλαβαν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (Θεραπεία Ορμονικής Υποκατάστασης – ΘΟΥ), βρέ-

θηκαν περισσότερες αθηρωματικές αλλοιώσεις στα στεφανιαία αγγεία από ό,τι σε ηλικιακά αντίστοιχες γυναίκες που έλαβαν ΘΟΥ¹⁹. Άλλη μελέτη έχει δείξει πως το χρονικό διάστημα από την εγκατάσταση της εμμηνόπαυσης μέχρι την έναρξη της ΘΟΥ αποτελεί σημαντικό παράγοντα για τη δράση της τελευταίας²⁰. Όσο περισσότερο καθυστερεί η έναρξη της ΘΟΥ, τόσο μεγαλύτερες αλλοιώσεις παρατηρούνται στα αγγεία των γυναικών. Αξίζει να σημειωθεί πως ο μηχανισμός επασβέστωσης των αγγείων είναι παρόμοιος με το μηχανισμό σχηματισμού των οστών. Παραδόξως, κατά την εμμηνόπαυση η επασβέστωση των αγγείων είναι αντιοτροφώς ανάλογη με την απομετάλλωση των οστών και την οστεοπόρωση²¹.

Η έκφραση των γονιδίων των ER μπορεί να επηρεασθεί από τη μεθυλίωση του DNA, η οποία αυξάνεται με τη γήρανση και συμβάλει στην αθηρωματική διαδικασία στα αγγεία²². Τα οιστρογόνα ρυθμίζουν την αντίδραση στην αγγειακή βλάβη μέσω της αυξημένης έκφρασης των ER (up-regulation)^{10,16,23-25}. Οι ER βοηθούν στην αναδόμηση του ενδοθηλίου, αυξάνουν την τοπική παραγωγή διαφόρων αυξητικών παραγόντων και αναστέλλουν την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων²⁶. Επίσης, παίζουν σημαντικό ρόλο στον καρδιακό ρυθμό, στην υπερτροφία του μυοκαρδίου¹⁶, καθώς και στην πρόληψη ισχαιμικών επεισοδίων, αναστέλλοντας τη δημιουργία ελευθέρων ριζών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species – ROS)²⁷.

Τι συμβαίνει όμως όταν η αθηρωματική διαδικασία έχει ήδη ξεκινήσει; Φαίνεται ότι η έγκαιρη χορήγηση οιστρογόνων μπορεί να προλαμβάνει ή να καθυστερεί τη δημιουργία αθηρωματικών πλακών, δεν έχει όμως καμία ευεργετική δράση ως προς τις ήδη υπάρχουσες²⁸. Τα οιστρογόνα αντίθετα καθιστούν ασταθείς τις αθηρωματικές πλάκες, καθώς αυξάνουν την παράπλευρη κυκλοφορία και κατά συνέπεια τον κίνδυνο αιμορραγιών. Αυτός πιθανόν είναι ο μηχανισμός μέσω του οποίου η ΘΟΥ αυξάνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων κατά τον πρώτο χρόνο της χορήγησης της^{29,30}.

ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ

Είναι γνωστό πως οι γυναίκες κατά την ανα-παραγωγική τους ηλικία έχουν χαμηλότερα επίπεδα λιπιδίων και LDL-χοληστερόλης από ότι οι άνδρες αντίστοιχης ηλικίας³¹. Αντίθετα, δεν παρουσιάζονται διαφορές στα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες. Μετά από την εμμηνόπαυση παρατηρείται αύξηση των τιμών της ολικής και της LDL-χοληστερόλης, η οποία αναστρέφεται με τη χορήγηση οιστρογόνων από του στόματος³².

Τα οιστρογόνα αναστέλλουν τη λιπογένεση και επηρεάζουν την έκφραση της ορμονοευαίσθητης λι-

πάσης³³. Γνωρίζοντας ότι η έλλειψη των οιστρογόνων προκαλεί αλλαγές στην κατανομή του λίπους στο σώμα και αυξάνει την παχυσαρκία, συμπεραίνουμε ότι η υπο-οιστρογοναιμία προάγει τον πολλαπλασιασμό των λιποκυττάρων^{33,34}. Πράγματι, έχει αποδειχθεί πως η υπο-οιστρογοναιμία αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη³⁵, ενώ η αδιπνεκτίνη και η λεπτίνη παραμένουν σταθερές³⁶. Υπάρχουν, επίσης, δεδομένα συμβατά με το ότι τα οιστρογόνα, μέσω της δράσης τους στον υποθάλαμο, επηρεάζουν κεντρικά την ευαισθησία των κυττάρων ως προς τη λεπτίνη^{37,38}.

ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

Η αθηρωμάτωση αποτελεί ως γνωστό μία χρόνια φλεγμονώδη διαδικασία. Είναι γνωστό ότι τα οιστρογόνα ελαττώνουν τα επίπεδα των μορίων προσκόλλησης (VCAM-1 και ICAM-1), καθώς και τη συνάθροιση των λευκοκυττάρων στα αγγεία³⁹. Σε άλλες μελέτες έχει δείχθει ότι στα μονοκύτταρα, στα ουδετερόφιλα και στα T και B λεμφοκύτταρα εκφράζονται οι ER - και κυρίως ο ERα. Αντίθετα, στην υπο-οιστρογοναιμία τα κύτταρα αυτά του ανοσοποιητικού εμφανίζονται πιο ενεργά¹⁸.

Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθεί ότι τα δεδομένα στη βιβλιογραφία είναι αντικρουόμενα. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα οιστρογόνα μειώνουν τα επίπεδα διαφόρων κυτοκινών, όπως οι ιντερλευκίνες 3, 4 και 10 (IL-3, IL-4, IL-10), αυξάνουν όμως την ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) η οποία προάγει την αθηρωμάτωση⁴⁰. Από την άλλη πλευρά, μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της CRP και IL-6 αυξάνονται με τη χορήγηση ΘΟΥ από του στόματος, ενώ η διαδερμική χορήγηση ΘΟΥ δεν έχει επίπτωση σε αυτούς τους δείκτες φλεγμονής^{41,42}. Είναι πολύ πιθανό τα οιστρογόνα να ασκούν ευεργετική δράση μόνο όταν χορηγούνται άμεσα μετά από την εγκατάσταση της εμμηνόπαυσης, προτού ξεκινήσουν οι αθηρωματικές αλλοιώσεις στα τοιχώματα των αγγείων⁴².

ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΠΗΚΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

Οι ER εκφράζονται στα αιμοπετάλια και επηρεάζουν τη μετανάστευση, τη συσσώρευση και την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο αγγειακό τοίχωμα, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα θρόμβωσης⁴³. Αυτό ίσως εξηγεί τα αυξημένα ποσοστά θρομβώσεων με τη χορήγηση ΘΟΥ που καταγράφησαν σε μελέτες, όπως η HERS^{29,44} και η WHI^{30,45}. Πρέπει βέβαια να αναφερθεί, ότι στις μελέτες αυτές η χορήγηση ΘΟΥ ήταν από του στόματος, καθώς με τη διαδερμική χορήγηση τα ποσοστά δεν επιβεβαιώθηκαν^{46,47}. Το κάπνισμα, η δόση των οιστρογόνων, το κληρονομικό ιστορικό για τον παράγοντα V (Leiden), καθώς και πιθανές μεταλλάξεις στο γονίδιο της προθρομβίνης είναι παράγοντες που

επίσης αυξάνουν την πιθανότητα θρόμβωσης, ανεξάρτητα από τη χορήγηση ΘΟΥ^{47,48}. Είναι επίσης γνωστό, ότι τα οιστρογόνα επηρεάζουν το ινωδογόνο και τους παράγοντες πήξης V, VII, IX και X, ενώ παράλληλα ελαττώνουν τα επίπεδα της αντιθρομβίνης III και της πρωτεΐνης S^{43,49}.

ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

Η Στεφανιαία Νόσος (ΣΝ) είναι μια πολυπαραγοντική νόσος, η έκφραση της οποίας καθορίζεται από την αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων⁵⁰. Στις γυναίκες του Δυτικού κόσμου, ανεξάρτητα από την ηλικία, η ΣΝ αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου⁵¹. Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν συχνότερη εμφάνιση της ΣΝ σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες από ότι σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας⁵²⁻⁵⁵.

Μεταξύ των παραγόντων κινδύνου για εμφάνιση ΣΝ αναφέρονται και παράγοντες από το γεννητικό σύστημα, όπως η ηλικία έναρξης της εμμηνοπαύσης, οι διαταραχές στην έμμηνο ρύση και ο αριθμός των αμβλώσεων⁵⁶. Σε πρόσφατες μελέτες αποδείχθηκε πως, σε γυναίκες με μικρότερη ηλικία εμμηνοπαύσης, η πιθανότητα εμφάνισης ΣΝ είναι μεγαλύτερη, ανεξάρτητα από παράγοντες όπως η αρτηριακή πίεση, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα και η παχυσαρκία^{35,52,57}. Επιπρόσθετα, σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη φάνηκε ότι η πιθανότητα εμφάνισης ΣΝ μειώνεται κατά 2% ανά έτος παράτασης της ηλικίας εμμηνοπαύσης⁵⁸. Φαίνεται πως ο συνολικός χρόνος έκθεσης των γυναικών στα ενδογενή οιστρογόνα είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας ως προς την εμφάνιση ΣΝ. Αυτό τουλάχιστον δείχθηκε σε κάποιες μελέτες, όπου όσο μειωνόταν ο χρόνος έκθεσης των γυναικών στα ενδογενή οιστρογόνα, τόσο αυξανόταν ο αριθμός των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου (ΕΜ)^{56,59}.

Αξίζει να σημειωθεί πως οι νεαρές σε ηλικία γυναίκες, ανεξάρτητα από τον τρόπο ζωής τους, εμφανίζουν μικρότερη πιθανότητα ΣΝ από ότι οι άνδρες της ίδιας ηλικίας. Αυτή βέβαια η διαφορά σχεδόν εκμηδενίζεται μετά από την εμμηνοπαύση^{60,61}. Στο γεγονός αυτό μάλλον βασίζεται η υπόθεση περί προστατευτικού ρόλου των οιστρογόνων ως προς τη ΣΝ. Παράλληλα, υπάρχουν στοιχεία ότι υψηλά επίπεδα ανδρογόνων σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας ευθύνονται για αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΣΝ⁶², ενώ στους άνδρες συμβαίνει το εντελώς αντίθετο⁶³.

ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

Τα ποσοστά θνητότητας από ΑΕΕ είναι χαμηλά σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, καθώς κυμαίνονται σε 4-12 ανά 100.000 γυναίκες ανά έτος. Τα ποσοστά αυτά αυξάνονται σημαντικά μετά από την εμμη-

νόπαυση. Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) που οφείλονται σε φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση είναι συχνότερα από ότι τα ΑΕΕ που οφείλονται σε εγκεφαλική αιμορραγία στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ο μηχανισμός σχηματισμού αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες, οι οποίες ευθύνονται για τα ΑΕΕ, είναι ο ίδιος, όπως σε όλα τα αγγεία. Συνεπώς και ο ρόλος των οιστρογόνων, προστατευτικός ή μη, είναι ο ίδιος. Η πιθανότητα ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ανάμεσα σε χρήστες αντισυλληπτικών με συνδυασμό οιστρογόνου-προγεσταγόνου (Combined Oral Contraceptives – COCs) είναι αυξημένη^{64,65}. Το ίδιο ισχύει και για γυναίκες που έκαναν χρήση COCs στο παρελθόν, ανεξάρτητα από το χρονικό διάστημα που διήρκεσε η χρήση⁶⁵. Ωστόσο, στις μελέτες αυτές τα στοιχεία δεν είναι επαρκή και τα μεθοδολογικά προβλήματα είναι αρκετά. Είναι κοινά αποδεκτό ότι παράγοντες όπως το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση και οι ημικρανίες αυξάνουν την πιθανότητα ΑΕΕ σε γυναίκες χρήστες COCs⁶⁶.

ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Μετά από τα αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της ΘΟΥ, το ενδιαφέρον στράφηκε σε εναλλακτικές θεραπείες, με σκοπό την ελάττωση των ανεπιθύμητων ενεργειών και την καλύτερη εφαρμογή των ευεργετικών ιδιοτήτων των οιστρογόνων.

Τα SERMs, με κύριο εκπρόσωπο τη ραλοξιφαίνη, ήταν η πρώτη εναλλακτική θεραπεία που εφαρμόστηκε. Στη μελέτη MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial) η χορήγηση ραλοξιφαίνης δεν είχε σημαντικά οφέλη ως προς τα καρδιαγγειακά επεισόδια. Ωστόσο, στην ομάδα του υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, η ραλοξιφαίνη εμφάνισε λιγότερα επεισόδια σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η μελέτη RUTH (Raloxifene Use for The Heart Study) που βρίσκεται σε εξέλιξη αναμένεται να δώσει κάποιες απαντήσεις.

Μια άλλη εναλλακτική θεραπεία αποτελούν τα STEAR (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulators) με κύριο εκπρόσωπο την τιμπολόνη. Η δομή των STEAR μοιάζει με αυτή της προγεστερόνης. Η διαφορά είναι ότι τα STEAR μεταβολίζονται σε οιστρογονικά και ανδρογονικά παράγωγα. Η τιμπολόνη ελέγχει αποτελεσματικά τα αγγειοκινητικά συμπτώματα της εμμηνοπαύσης και διατηρεί την οστική πυκνότητα χωρίς να επιδρά στο ενδομήτριο και τους μαστούς^{67,68}. Ωστόσο, δεν υπάρχουν συστηματικά δεδομένα για το ρόλο της στο καρδιαγγειακό σύστημα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι δεδομένο πως τα οιστρογόνα, υπό προϋποθέσεις, ασκούν σημαντική προστατευτική δράση ως προς

το καρδιαγγειακό σύστημα. Η εξατομικευμένη δόση, ο σωστός συνδυασμός οιστρογόνου-προγεστερόνου, η έγκαιρη έναρξη χορήγησης της ΘΟΥ, το κατάλληλο καρδιαγγειακό και λιπιδαιμικό profile και ο τακτικός αιματολογικός και απεικονιστικός έλεγχος των γυναικών, αποτελούν τις σημαντικότερες από αυτές τις προϋποθέσεις.

Πρόφατες μεγάλες μελέτες έδειξαν πως η χορήγηση ΘΟΥ σε εμμηνόπαυσιακές γυναίκες αύξησε την πιθανότητα εμφάνισης ΣΝ, καρδιαγγειακών επεισοδίων, καθώς και καρκίνου του μαστού. Στη μελέτη HERS²⁹ χορηγήθηκε ΘΟΥ σε εμμηνόπαυσιακές γυναίκες με ΣΝ και παρατηρήθηκε αύξηση των θανατηφόρων καρδιαγγειακών και θρομβοεμβολικών επεισοδίων⁴⁴. Στο πρώτο σκέλος της WHI^{30,45,69} χορηγήθηκαν συζευγμένα οιστρογόνα και προγεστερόνο σε εμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Παρατηρήθηκε αύξηση τόσο των καρδιαγγειακών επεισοδίων, όσο και του καρκίνου του μαστού. Στο δεύτερο σκέλος της μελέτης χορηγήθηκαν οιστρογόνα μόνο σε υστερεκτομηθείσες γυναίκες και παρατηρήθηκε αύξηση στα θρομβοεμβολικά επεισόδια. Με τα αποτελέσματα αυτά, ο προστατευτικός ρόλος των οιστρογόνων απομυθοποιήθηκε και η χρήση τους για την πρόληψη και τη θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων αποθαρρύνθηκε.

Σε κάθε περίπτωση αξίζει να σημειωθεί ότι οι προαναφερθείσες μελέτες χαρακτηρίζονταν από σοβαρά μεθοδολογικά προβλήματα. Στις περισσότερες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν συζευγμένα οιστρογόνα (Conjugated Equine Estrogens – CEE) σε μεγάλες δόσεις, τα οποία αποτελούν συνήθη πρακτική στις ΗΠΑ. Στην Ευρώπη συνήθως χρησιμοποιείται η 17β-οιστραδιόλη σε μικρότερες δόσεις. Ο μέσος όρος ηλικίας των γυναικών που πήραν μέρος στη HERS και στη WHI ήταν 67 και 69 έτη, αντίστοιχα. Γίνεται εύκολα αντιληπτό πως το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την εγκατάσταση της εμμηνόπαυσης μέχρι την έναρξη της ΘΟΥ ήταν πολύ μεγάλο (>10 έτη). Παράλληλα, στη HERS οι γυναίκες είχαν βεβαρημένο καρδιαγγειακό ιστορικό, ενώ στη WHI αυτό δεν λήφθηκε καθόλου υπόψη. Επιπρόσθετα, και στις δύο μελέτες η πλειοψηφία των γυναικών ήταν παχύσαρκες. Επιφυλάξεις εκφράστηκαν και για το αυξημένο ποσοστό εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Το ελλιπές οικογενειακό ιστορικό σε συνδυασμό με την απουσία γονιδιακού ελέγχου προδιάθεσης εμφάνισης καρκίνου του μαστού (BRCA 1 και 2) αποτέλεσαν άλλη μια μεθοδολογική ατέλεια των μελετών. Τέλος, η χορήγηση ΘΟΥ ήταν μόνο από του στόματος και δεν χρησιμοποιήθηκαν άλλες μορφές και οδοί χορήγησης που εμφανίζουν αποδεδειγμένη ευεργετική επίδραση.

Το κύριο ερώτημα που αναζητεί απάντηση στο άμεσο μέλλον είναι το πώς θα μπορούσαμε να εκμεταλλευτούμε τις ευεργετικές ιδιότητες των οιστρογόνων,

αποφεύγοντας τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Το ερώτημα αυτό μπορεί να απαντηθεί μόνο αν αναλυθεί σε επιμέρους ερωτήματα σχετικά με την κατάλληλη δόση, το σωστό συνδυασμό οιστρογόνου-προγεστερόνου, τη διάρκεια, τη μορφή και την οδό χορήγησης τωνσκευασμάτων ΘΟΥ. Ασφαλώς, απαραίτητη προϋπόθεση για τις ρηθές απαντήσεις αποτελεί ο προσεκτικός σχεδιασμός προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών. Στην παρούσα φάση επιβάλλεται η σχολαστική επιλογή των γυναικών στις οποίες θα χορηγηθεί ΘΟΥ με συνεκτίμηση όλων των παραγόντων που συνθέτουν το δίπτυχο «οφέλη-κίνδυνοι», με απόλυτα εξατομικευμένο τρόπο.

Summary

Goulis DC, Tsitlakidis D, Goulis DG, Papadimas J, Bontis JN

Estrogens and cardiovascular disease during menopause
Helen Obstet Gynecol 19(2):163-170, 2007

Cardiovascular disease is the main cause of death among postmenopausal women in the Western world. The disparity between the incidence of cardiovascular disease among women in pre- and post-menopause has been ascribed to the actions of endogenous estrogens on the cardiovascular system, and particularly on the vascular endothelium. The endothelium plays an important role in cardiovascular homeostasis, either through the vascular tonus and its regulation or through coagulation and the inflammatory response. The pharmacological use of estrogen exerts influence on the circulating levels of markers of vascular tonus and inflammation, as well as fibrinolytic markers, and is implicated in the genesis of atherosclerosis. The result of this influence (helpful or not helpful) is still uncertain, despite the publication of some huge prospective studies.

Key words: *estrogens, menopause, hormone replacement therapy, coronary heart disease, cerebrovascular disease.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 2002; 346:340-352.
2. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest* 2006; 116:561-570.
3. Koehler KF, Helguero LA, Haldosen LA, Warner M, Gustafsson JA. Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor beta. *Endocr Rev* 2005; 26:465-478.
4. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340:1801-1811.
5. Smith CL, O'Malley BW. Coregulator function: a

- key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr Rev* 2004; 25:45-71.
6. Shang Y, Brown M. Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs. *Science* 2002; 295:2465-2468.
 7. Venkov CD, Rankin AB, Vaughan DE. Identification of authentic estrogen receptor in cultured endothelial cells. A potential mechanism for steroid hormone regulation of endothelial function. *Circulation* 1996; 94:727-733.
 8. Losordo DW, Kearney M, Kim EA, Jekanowski J, Isner JM. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. *Circulation* 1994; 89:1501-1510.
 9. Liu PY, Christian RC, Ruan M, Miller VM, Fitzpatrick LA. Correlating androgen and estrogen steroid receptor expression with coronary calcification and atherosclerosis in men without known coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1041-1046.
 10. Pare G, Krust A, Karas RH, Dupont S, Aronovitz M, Chambon P, et al. Estrogen receptor-alpha mediates the protective effects of estrogen against vascular injury. *Circ Res* 2002; 90:1087-1092.
 11. Christian RC, Liu PY, Harrington S, Ruan M, Miller VM, Fitzpatrick LA. Intimal estrogen receptor (ER)beta, but not ERalpha expression, is correlated with coronary calcification and atherosclerosis in pre- and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2713-2720.
 12. Hodges YK, Tung L, Yan XD, Graham JD, Horwitz KB, Horwitz LD. Estrogen receptors alpha and beta: prevalence of estrogen receptor beta mRNA in human vascular smooth muscle and transcriptional effects. *Circulation* 2000; 101:1792-1798.
 13. Simoncini T, Genazzani AR. Non-genomic actions of sex steroid hormones. *Eur J Endocrinol*. 2003; 148:281-292.
 14. Nadal A, Rovira JM, Laribi O, Leon-Quinto T, Andreu E, Ripoll C, et al. Rapid insulinotropic effect of 17beta-estradiol via a plasma membrane receptor. *FASEB J* 1998; 12:1341-1348.
 15. Szabo SJ, Sullivan BM, Peng SL, Glimcher LH. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:713-758.
 16. Turgeon JL, Carr MC, Maki PM, Mendelsohn ME, Wise PM. Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: Insights from basic science and clinical studies. *Endocr Rev* 2006; 27:575-605.
 17. Mendelsohn ME. Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature. *Am J Cardiol* 2002; 90:3F-6F.
 18. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev* 2002; 23:90-119.
 19. Christian RC, Harrington S, Edwards WD, Oberg AL, Fitzpatrick LA. Estrogen status correlates with the calcium content of coronary atherosclerotic plaques in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1062-1067.
 20. Witteman JC, Grobbee DE, Kok FJ, Hofman A, Valkenburg HA. Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. *BMJ* 1989; 298:642-644.
 21. Hofbauer LC, Schoppet M. Osteoprotegerin: a link between osteoporosis and arterial calcification? *Lancet* 2001; 358:257-259.
 22. Post WS, Goldschmidt-Clermont PJ, Wilhide CC, Heldman AW, Sussman MS, Ouyang P, et al. Methylation of the estrogen receptor gene is associated with aging and atherosclerosis in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 1999; 43:985-991.
 23. Karas RH, Hodgin JB, Kwoun M, Krege JH, Aronovitz M, Mackey W, et al. Estrogen inhibits the vascular injury response in estrogen receptor beta-deficient female mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:15133-15136.
 24. Iafrati MD, Karas RH, Aronovitz M, Kim S, Sullivan TR, Jr, Lubahn DB, et al. Estrogen inhibits the vascular injury response in estrogen receptor alpha-deficient mice. *Nat Med* 1997; 3:545-548.
 25. Lindner V, Kim SK, Karas RH, Kuiper GG, Gustafsson JA, Mendelsohn ME. Increased expression of estrogen receptor-beta mRNA in male blood vessels after vascular injury. *Circ Res* 1998; 83:224-229.
 26. Spyridopoulos I, Sullivan AB, Kearney M, Isner JM, Losordo DW. Estrogen-receptor-mediated inhibition of human endothelial cell apoptosis. Estradiol as a survival factor. *Circulation* 1997; 95:1505-1514.
 27. Kim JK, Pedram A, Razandi M, Levin ER. Estrogen prevents cardiomyocyte apoptosis through inhibition of reactive oxygen species and differential regulation of p38 kinase isoforms. *J Biol Chem* 2006; 281:6760-6767.
 28. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res* 2002; 53:605-619.
 29. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, 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.

30. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002; 288:980-987.
31. Campos H, Walsh BW, Judge H, Sacks FM. Effect of estrogen on very low density lipoprotein and low density lipoprotein subclass metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3955-3963.
32. Bruschi F, Meschia M, Soma M, Perotti D, Paoletti R, Crosignani PG. Lipoprotein(a) and other lipids after oophorectomy and estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1996; 88:950-954.
33. Palin SL, McTernan PG, Anderson LA, Sturdee DW, Barnett AH, Kumar S. 17Beta-estradiol and anti-estrogen ICI:compound 182,780 regulate expression of lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase in isolated subcutaneous abdominal adipocytes. *Metabolism* 2003; 52:383-388.
34. Mayes JS, Watson GH. Direct effects of sex steroid hormones on adipose tissues and obesity. *Obes Rev* 2004; 5:197-216.
35. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2404-2411.
36. Sieminska L, Wojciechowska C, Niedziolka D, Marek B, Kos-Kudla B, Kajdaniuk D, et al. Effect of postmenopause and hormone replacement therapy on serum adiponectin levels. *Metabolism* 2005; 54:1610-1614.
37. Bednarek-Tupikowska G, Filus A, Kuliczowska-Plaksej J, Tupikowski K, Bohdanowicz-Pawlak A, Milewicz A. Serum leptin concentrations in pre- and postmenopausal women on sex hormone therapy. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22:207-212.
38. Clegg DJ, Brown LM, Woods SC, Benoit SC. Gonadal hormones determine sensitivity to central leptin and insulin. *Diabetes* 2006; 55:978-987.
39. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, Takahashi T, Kumakura H, Takayama Y, et al. Different effects of oral conjugated estrogen and transdermal estradiol on arterial stiffness and vascular inflammatory markers in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2006; 189:436-442.
40. Arnal JF, Gourdy P, Elhage R, Garmy-Susini B, Delmas E, Brouchet L, et al. Estrogens and atherosclerosis. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:113-117.
41. Manson JE, Bassuk SS, Harman SM, Brinton EA, Cedars MI, Lobo R, et al. Postmenopausal hormone therapy: new questions and the case for new clinical trials. *Menopause* 2006; 13:139-147.
42. Davison S, Davis SR. New markers for cardiovascular disease risk in women: impact of endogenous estrogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2470-2478.
43. Bracamonte MP, Miller VM. Vascular effects of estrogens: arterial protection versus venous thrombotic risk. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12:204-209.
44. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000; 132:689-696.
45. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1701-1712.
46. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428-432.
47. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004; 164:1965-1976.
48. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112:3495-3500.
49. Koh KK. Effects of hormone replacement therapy on coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. *Int J Hematol* 2002; 76(Suppl.2):44-46.
50. Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, Takatsu F, Ishihara H, Hirayama H, et al. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. *N Engl J Med* 2002; 347:1916-1923.
51. Wingo PA, Calle EE, McTiernan A. How does breast cancer mortality compare with that of other cancers and selected cardiovascular diseases at different ages in US women? *J Womens Health Gend Based Med* 2000; 9:999-1006.
52. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989; 321:641-646.
53. Rosenberg L, Hennekens CH, Rosner B, Belanger

- C, Rothman KJ, Speizer FE. Early menopause and the risk of myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139:47-51.
54. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316:1105-1110.
55. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1978; 89:157-161.
56. de Kleijn MJ, van der Schouw YT. Reproductive history and cardiovascular disease risk in postmenopausal women: a review of the literature. *Maturitas* 1999; 33:7-36.
57. Mudali S, Dobs AS, Ding J, Cauley JA, Szklo M, Golden SH. Endogenous postmenopausal hormones and serum lipids: the atherosclerosis risk in communities study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1202-1209.
58. Van der Schouw YT, Steyerberg EW, Eijkemans JC, Banga JD. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996; 347:714-718.
59. Saltiki K, Doukas C, Kanakakis J, Anastasiou E, Mantzou E, Alevizaki M. Severity of cardiovascular disease in women: relation with exposure to endogenous estrogen. *Maturitas* 2006; 55:51-57.
60. Isles CG, Hole DJ, Hawthorne VM, Lever AF. Relation between coronary risk and coronary mortality in women of the Renfrew and Paisley survey: comparison with men. *Lancet* 1992; 339:702-706.
61. Barrett-Connor E. An epidemiologist looks at hormones and heart disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4031-4042.
62. Liu Y, Ding J, Bush TL, Longenecker JC, Nieto FJ, Golden SH, et al. Relative androgen excess and increased cardiovascular risk after menopause: a hypothesized relation. *Am J Epidemiol* 2001; 154:489-494.
63. Phillips GB. Is atherosclerotic cardiovascular disease an endocrinological disorder? The estrogen-androgen paradox. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2708-2711.
64. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284:72-78.
65. Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004; 164:741-747.
66. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005; 330:63.
67. Genazzani AR, Edek-Jaszmann LJ, Hart DM, Andolsek L, Kicovic PM, Tax L. Org OD 14 and the endometrium. *Maturitas* 1991; 13:243-251.
68. Ginsburg J, Prelevic G, Butler D, Okolo S. Clinical experience with tibolone (Livial) over 8 years. *Maturitas* 1995; 21:71-76.
69. Gouva L, Tsatsoulis A. The role of estrogens in cardiovascular disease in the aftermath of clinical trials. *Hormones* 2004; 3:171-183.