

Ο ρόλος της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης στην καρδιαγγειακή νόσο

Ερωτήματα και απαντήσεις

Οι ευνοϊκές επιδράσεις της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) στο μεταβολισμό των λιπιδίων, καθώς και σε άλλες παραμέτρους (όπως τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, τη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου, τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης και του ινωδογόνου), έχουν «ενοχοποιηθεί» για τις καρδιοπροστατευτικές της ιδιότητες. Μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι η θεραπεία με οιστρογόνα/προγεσταγόνα μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έως και 50%. Ωστόσο, οι περιορισμοί αυτών των μελετών έκαναν αναγκαία τη διενέργεια μεγαλύτερων τυχαίοποιημένων μελετών, αρκετές από τις οποίες βρίσκονται σε εξέλιξη. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών θα συμβάλουν σημαντικά στην ανάδειξη ή όχι του σημαντικού καρδιοπροστατευτικού ρόλου της ΘΟΥ σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ο ρόλος της ορμονικής θεραπείας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο είναι περισσότερο αμφιλεγόμενος. Αν και τα αποτελέσματα από τις πρώτες επιδημιολογικές μελέτες ήταν ενθαρρυντικά, τα δεδομένα των πρόσφατων τυχαίοποιημένων μελετών (HERS και ERA) αμφισβήτησαν την αξία της χορήγησης ΘΟΥ στη δευτερογενή πρόληψη. Συγκεκριμένα, και στις δύο μελέτες επιβεβαιώθηκε ότι η ΘΟΥ δεν μειώνει τη συνολική επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ούτε αναστέλλει την εξέλιξη της αθηρωματικής διαδικασίας των στεφανιαίων αγγείων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο. Ωστόσο, οι σημαντικοί περιορισμοί που επισημάνθηκαν στις παραπάνω μελέτες καθιστούν αναγκαία τη διενέργεια περαιτέρω μελετών, έτσι ώστε να διευκρινιστεί ο ρόλος της ΘΟΥ στη δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Τα τελευταία χρόνια, οι εκλεκτικοί ρυθμιστές των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMs), με κύριο εκπρόσωπο τη ραλοξιφαίνη, χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση ορισμένων επιπτώσεων της εμμηνόπαυσης. Οι παράγοντες αυτοί ασκούν οιστρογονικές δράσεις στο μεταβολισμό των οστών και των λιπιδίων, αλλά έχουν ελάχιστη επίδραση στους ιστούς της μήτρας και του μαστού. Με ιδιαίτερο ενδιαφέρον αναμένονται τα αποτελέσματα μελετών, όπως η μελέτη RUTH, στις οποίες εκτιμάται η επίδραση της χορήγησης των SERMs στην επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στις γυναίκες αυξάνει σημαντικά μετά την εμμηνόπαυση.¹ Το γεγονός αυτό αποκτά ιδιαίτερη σημασία, αφού στις αναπτυγμένες κοινωνίες οι γυναίκες αναμένεται να περάσουν το ένα τρίτο της ζωής τους σε κατάσταση εμμηνόπαυσης. Η ισχαιμική καρδιοπάθεια παραμένει η

κυριότερη αιτία θανάτου στις γυναίκες σε πολλές βιομηχανοποιημένες χώρες του κόσμου.² Έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον το γεγονός ότι οι γυναίκες πεθαίνουν από στεφανιαία νόσο σε ηλικία μεγαλύτερη κατά 10–15 χρόνια σε σύγκριση με τους άνδρες.^{2,3} Οι καρδιοπροστατευτικές δράσεις των «γυναικείων ορμονών» έχουν ενοχοποιηθεί για αυτή την «καθυστέρηση στην καρδιαγγειακή θνητότητα» που παρατηρείται στις γυναίκες.^{2,3}

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2003, 20(6):574–582
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2003, 20(6):574–582

Χ. Μηλιώνης,¹
Δ. Κιόρτσος,²
Μ. Ελυσάφ¹

¹Ιατρείο Διαταραχών του Μεταβολισμού των Λιπιδίων, Τομέας Παθολογίας,
²Εργαστήριο Φυσιολογίας,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

The role of hormone replacement
therapy in cardiovascular disease:
Questions and answers

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Δευτερογενής πρόληψη
Εμμηνόπαυση
Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης
Πρωτογενής πρόληψη
Στεφανιαία νόσος

Υποβλήθηκε 11.7.2002
Εγκρίθηκε 24.7.2002

2. ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

2.1. Η χορήγηση θεραπειάς ορμονικής υποκατάστασης καθυστερεί την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης;

Μελέτες σε πιθήκους και κουνέλια που υποβλήθηκαν σε ωοθηκεκτομή έδειξαν ότι η χορήγηση θεραπειάς ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ, Hormonal Replacement Therapy, HRT) καθυστερεί την εμφάνιση αθηροσκληρωτικών βλαβών, χωρίς να βελτιώνει τις λιπιδαιμικές παραμέτρους.⁴ Όσον αφορά στους ανθρώπους, στη μελέτη ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), η χορήγηση ΘΟΥ σε 5.436 γυναίκες χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου βελτίωσε το λιπιδαιμικό προφίλ και μείωσε την επίπτωση των θρομβωτικών συμβαμάτων.⁵ Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή στο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα (intima-media thickness, IMT) των καρωτίδων.⁵ Έτσι, στη μελέτη αυτή, το κλινικό όφελος που προέκυψε από τη χορήγηση της ΘΟΥ πιθανόν δεν συσχετιζόταν με την επιβράδυνση της αθηρωματικής διαδικασίας.

2.2. Ποιοι είναι οι πιθανοί υποκείμενοι μηχανισμοί που ευθύνονται για την καρδιοπροστατευτική δράση της θεραπειάς ορμονικής υποκατάστασης;

Η χορήγηση ΘΟΥ μπορεί να τροποποιήσει τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου στις γυναίκες. Συγκεκριμένα, η ΘΟΥ βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ [μειώνει τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης (περίπου κατά 15%), της απολιποπρωτεΐνης Β και της λιποπρωτεΐνης (a), ενώ αυξάνει τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης (περίπου κατά 15%)], μειώνει τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης –διαμέσου της αγγειοδιασταλτικής δράσης του οξειδίου του αζώτου (NO) και της μείωσης του συμπαθητικού τόνου–, προκαλεί μικρή μείωση του σωματικού βάρους και αυξάνει (αν και όχι σε όλες τις μελέτες) την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης.⁶⁻¹¹

Σε γυναίκες στις οποίες παραμένει η μήτρα, η χορήγηση οιστρογόνων σε συνδυασμό με προγεσταγόνο περιορίζει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου. Ωστόσο, η χορήγηση προγεσταγόνων αναιρεί σε άλλοτε άλλο βαθμό τις ευεργετικές δράσεις των οιστρογόνων στο λιπιδαιμικό προφίλ. Στη μελέτη-σταθμό PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions trial), η χορήγηση ΘΟΥ σε 875 γυναίκες [συζευγμένα οιστρογόνα 0,625 mg/ημέρα σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με συνεχή χορήγηση μεδροξυπρογεστερόνης ή κυκλική χορήγηση micronized προγεστερόνης (200

mg/ημέρα για 12 ημέρες κάθε μήνα)] είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης και τη μείωση των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης.⁹ Ωστόσο, η ευεργετική επίδραση στις συγκεντρώσεις της HDL ήταν μικρότερη με την προσθήκη προγεστερόνης. Συγκεκριμένα, η χορήγηση οιστρογόνων ως μονοθεραπεία αύξησε την HDL-χοληστερόλη κατά 5,6 mg/dL, ενώ, αντίθετα, στις γυναίκες στις οποίες συγχορηγήθηκε μεδροξυπρογεστερόνη, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης μόνο κατά 1,2–1,6 mg/dL. Αξίζει να σημειωθεί ότι στις γυναίκες στις οποίες συγχορηγήθηκε micronized προγεστερόνη, η μέση αύξηση της HDL-χοληστερόλης ήταν 4,1 mg/dL.⁹

Η οδός χορήγησης των οιστρογόνων καθορίζει, σε σημαντικό βαθμό, την επίδρασή τους στο λιπιδαιμικό προφίλ. Μελέτες έδειξαν ότι η διαδερμική χορήγηση οιστρογόνων δεν επηρεάζει τις λιπιδαιμικές παραμέτρους, πιθανόν εξαιτίας της αποφυγής του φαινομένου πρώτης διόδου από το ήπαρ.¹² Ωστόσο, σε μια μελέτη, η χορήγηση ποικίλων δόσεων οιστραδιόλης διαδερμικά για σχετικά μεγάλο χρονικό διάστημα είχε ως αποτέλεσμα δοσοεξαρτώμενη μείωση των επιπέδων της ολικής και της LDL-χοληστερόλης μετά τα δύο χρόνια της θεραπείας.¹³ Επιπρόσθετα, η δυσμενής επίδραση των προγεσταγόνων στα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης εξαρτάται από το είδος του προγεσταγόνου.^{9,14} Έτσι, η φυσική προγεστερόνη δεν επηρεάζει τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης, ενώ τη δυσμενέστερη επίδραση ασκούν τα προγεσταγόνα με ανδρογονική δράση.¹⁴

Οι καρδιοπροστατευτικές δράσεις της ΘΟΥ δεν περιορίζονται στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Πράγματι, μελέτες έδειξαν ότι η ΘΟΥ έχει ευεργετικές επιδράσεις στο ενδοθήλιο, μειώνει τα επίπεδα του ινωδογόνου και της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα, αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων (κυρίως μετά τη χορήγηση οιστρογόνων) και αυξάνει την ινωδολυτική δραστηριότητα [διαμέσου της μείωσης των επιπέδων ενός ενδογενούς αναστολέα της ινωδόλυσης και, συγκεκριμένα, του τύπου 1 αναστολέα του παράγοντα ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (PAI-1)].^{5,15-19}

2.3. Ποια είναι η επίδραση της θεραπειάς ορμονικής υποκατάστασης στους δείκτες της φλεγμονής;

Σε αντίθεση με τις ευεργετικές δράσεις της ΘΟΥ, η επίδρασή της στα επίπεδα των δεικτών της φλεγμονής ποικίλλουν. Συγκεκριμένα:

- Η χορήγηση οιστρογόνων αυξάνει το επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), η οποία πιθανόν απο-

τελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου τόσο σε υγιείς γυναίκες όσο και σε γυναίκες με στεφανιαία νόσο (ασταθή στηθάγχη ή πρόσφατο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου).²⁰ Για παράδειγμα, στη μελέτη WHS (Women's Health Study), η ενδιάμεση τιμή της CRP ήταν διπλάσια στις γυναίκες που έλαβαν ΘΟΥ (οιστρογόνα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με προγεστερόνη) σε σύγκριση με εκείνες στις οποίες δεν χορηγήθηκε ΘΟΥ (0,27 έναντι 0,14 mg/dL, αντίστοιχα).²¹ Επιπρόσθετα, στη μελέτη PEPI, μετρήσεις των επιπέδων της CRP 12 και 36 μήνες μετά από την έναρξη της χορήγησης ΘΟΥ έδειξαν σημαντική αύξηση των τιμών της.²² Οι μεταβολές αυτές παρατηρήθηκαν κυρίως κατά τον πρώτο χρόνο θεραπείας, ενώ οι τελικές τιμές της CRP ήταν κατά 85% υψηλότερες σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα.²²

- Αντίθετα, η χορήγηση ΘΟΥ οδηγεί σε μείωση των επιπέδων των προσκολλητικών μορίων (σελεκτίνη, ICAM-1, VCAM-1) στο πλάσμα. Τελικά, έτσι μειώνεται η ικανότητα προσκόλλησης των λευκοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα, τόσο σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όσο και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με στεφανιαία νόσο.²³
- Τέλος, η χορήγηση ΘΟΥ αυξάνει τα επίπεδα της μεταλλοπρωτεΐνης-9, γεγονός που θα μπορούσε να συσχετιστεί με την εξασθένηση του ινώδους περιβλήματος της αθηρωματικής πλάκας και, επομένως, με την αύξηση του κινδύνου ρήξης της.²³

2.4. Ποιος είναι ο ρόλος της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου;

Επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι η χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης με οιστρογόνα σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ελαττώνει σημαντικά (35–50%) τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου.^{6,24,25} Προσεκτική ανάλυση της μεγαλύτερης και πλέον σημαντικής επιδημιολογικής μελέτης που έχει μέχρι σήμερα δημοσιευθεί, της μελέτης NHS (Nurses' Health Study), έδειξε σημαντική μείωση του στεφανιαίου κινδύνου σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έπαιρναν είτε μόνο οιστρογόνα (σχετικός κίνδυνος 0,60), είτε οιστρογόνα σε συνδυασμό με προγεσταγόνα (σχετικός κίνδυνος 0,39), σε σύγκριση με γυναίκες που δεν έπαιρναν ορμονική θεραπεία.²⁵ Πρέπει να αναφερθεί ότι στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση της ολικής θνητότητας, σε σύγκριση με

εκείνες που δεν εμφάνιζαν άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (μείωση κατά 50% της ολικής θνητότητας έναντι 11%, αντίστοιχα).²⁶

Σε μια από τις μεταγενέστερες αναλύσεις της μελέτης NHS, που δημοσιεύτηκε σχετικά πρόσφατα, οι ερευνητές έδειξαν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης μειζόνων στεφανιαίων συμβαμάτων (σε ένα σύνολο 70.553 ασθενών που παρακολουθούνταν για 20 χρόνια) ήταν σημαντικά μικρότερος μεταξύ των γυναικών που έπαιρναν οιστρογόνα ως μονοθεραπεία (σχετικός κίνδυνος 0,54) ή σε συνδυασμό με προγεσταγόνα (σχετικός κίνδυνος 0,61), σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν έπαιρναν ορμονοθεραπεία.²⁷

Ωστόσο, επισημαίνονται σημαντικοί περιορισμοί αυτών των μελετών. Συγκεκριμένα:

- Οι γυναίκες που παίρνουν ΘΟΥ είναι, κατά τεκμήριο, υψηλότερου μορφωτικού επιπέδου και περισσότερο ευαισθητοποιημένες στα ζητήματα υγείας (επιμονή σε υγιεινά πρότυπα διατροφής, εφαρμογή προγραμμάτων άσκησης) σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν λαμβάνουν ΘΟΥ.²⁸ Αυτή η «μεροληπτική στάση ως προς την πρόληψη» (prevention bias) συνήθως δεν λαμβάνεται υπόψη στις μελέτες παρατήρησης και μπορεί να τροποποιήσει τα αποτελέσματά τους.²⁹
- Επιπρόσθετα, οι γυναίκες που δέχονται να λάβουν ΘΟΥ συνήθως ακολουθούν έναν περισσότερο υγιεινό τρόπο ζωής (διακοπή καπνίσματος, μείωση του σωματικού βάρους). Αυτή η «μεροληπτική στάση σε ό,τι αφορά τη συμμόρφωση» (compliance bias) μπορεί εν μέρει να ευθύνεται για τη μείωση του σχετικού κινδύνου της στεφανιαίας νόσου σε γυναίκες που λαμβάνουν ΘΟΥ.³⁰

2.5. Μελέτη EPAT (Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial)

Η μελέτη EPAT ήταν η πρώτη τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου κλινική δοκιμή, στην οποία εκτιμήθηκε η επίδραση της ΘΟΥ στην εξέλιξη της αθηρωματικής διαδικασίας.³¹ Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 222 γυναίκες, οι οποίες τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν micronized 17β-οιστραδιόλη σε δόση 1 mg/ημέρα (111 γυναίκες) ή εικονικό φάρμακο. Η μέση ηλικία των γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν 62,2 έτη. Τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης ήταν ≥ 130 mg/dL. Στις γυναίκες με επίπεδα LDL-χοληστερόλης μεγαλύτερα από 160 mg/dL χορηγήθηκε στατίνη. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η μεταβολή του IMT της δεξιάς καρωτί-

δας, που προσδιορίστηκε κατά την έναρξη και κάθε 6 μήνες, κατά τη διάρκεια της μελέτης. Η χορήγηση οιστρογόνων είχε ευεργετική επίδραση στα επίπεδα της LDL- και της HDL-χοληστερόλης, ανεξάρτητα από τη χορήγηση στατίνης.³¹ Στις γυναίκες που έλαβαν οιστρογόνα παρατηρήθηκε μεγαλύτερου βαθμού επιβράδυνση της αθηρωματικής διαδικασίας σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, η μείωση στις τιμές του IMT αφορούσε κυρίως στις γυναίκες που δεν ελάμβαναν συγχρόνως υπολιπιδαιμική θεραπεία. Τόσο τα οιστρογόνα όσο και τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα είχαν ποσοτικά την ίδια επίδραση στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης. Έτσι, οι συγγραφείς της μελέτης προτείνουν τη χορήγηση οιστρογόνων ως εναλλακτική θεραπεία στην πρωτογενή πρόληψη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν μπορούν ή δεν επιθυμούν να λάβουν αγωγή με υπολιπιδαιμικούς παράγοντες.³¹

2.6. Τα ευεργετικά αποτελέσματα στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα παρατηρήθηκαν σταθερά στο σύνολο των μελετών;

Η μείωση της επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου στις γυναίκες που έπαιρναν ΘΟΥ δεν είναι σταθερό εύρημα όλων των μελετών πρωτογενούς πρόληψης. Το 1997, οι Hemminki και McPherson δημοσίευσαν μια ανασκόπηση των συγκεντρωτικών δεδομένων (pooled data) από 22 μελέτες (που ελέγχθηκαν με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου).³² Σύμφωνα με τα συμπεράσματά τους, δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στις γυναίκες που έπαιρναν ΘΟΥ σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν υποβάλλονταν σε ορμονοθεραπεία.³²

2.7. Υπάρχουν σε εξέλιξη μελέτες πρωτογενούς πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με τη χορήγηση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης;

Αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες πρωτογενούς πρόληψης σε γυναίκες που παίρνουν ΘΟΥ βρίσκονται σε εξέλιξη.

Μια από τις περισσότερο γνωστές μελέτες είναι η WHI (Women's Health Initiative study), διάρκειας 15 ετών, η οποία διεξάγεται στις ΗΠΑ.³³ Η μελέτη αυτή άρχισε το 1991 και πρόκειται να συμπεριλάβει 27.000 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς ιστορικό ισχαιμικής καρδιοπάθειας, στις οποίες θα χορηγηθούν είτε ΘΟΥ (οιστρογόνα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με προ-

γεσταγόνα ανάλογα με τη διατήρηση ή όχι της μήτρας) είτε εικονικό φάρμακο. Ο χρόνος παρακολούθησης προβλέπεται να φθάσει τα 9 χρόνια και τα αποτελέσματα αναμένονται το 2005.³³

Στη μελέτη WISDOM (Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause) θα συμμετάσχουν 34.000 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου, στις οποίες θα χορηγηθούν μετά από τυχαιοποίηση συζευγμένα οιστρογόνα (0,625 mg/ημέρα) με ή χωρίς τη συχορήγηση μεδροξυπρογεστερόνης (2,5 mg/ημέρα ανάλογα με την παρουσία μήτρας) ή εικονικό φάρμακο.³⁴ Η διάρκειά της αναμένεται να φθάσει τα 10 χρόνια.

2.8. Ποιος είναι ο ρόλος της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο;

Ο ρόλος της ΘΟΥ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο παραμένει αντικείμενο διαμάχης. Δεδομένα από μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι η χορήγηση ΘΟΥ μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και σε αυτή την κατηγορία γυναικών. Για παράδειγμα, στη μελέτη LRCP (Lipid Research Program) συμμετείχαν περισσότερες από 2000 γυναίκες με και χωρίς στεφανιαία νόσο.³⁵ Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 8 χρόνια. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η χορήγηση ΘΟΥ ήταν γενικά ευεργετική σε ό,τι αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Αξιοσημείωτα, το μεγαλύτερο όφελος (η μεγαλύτερη μείωση της ολικής θνητότητας) παρατηρήθηκε στις γυναίκες που είχαν εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο, σε σύγκριση με εκείνες που δεν είχαν παρόμοιο ιστορικό.³⁵ Ομοίως, σε άλλες μελέτες, η χορήγηση ΘΟΥ οδήγησε σε μείωση του κινδύνου επανεμφράγματος, μείωση της στεφανιαίας θνητότητας, καθώς και σε μείωση του κινδύνου επαναστένωσης των στεφανιαίων αρτηριών μετά από αγγειοπλαστική.³⁶⁻³⁸

Δυστυχώς, τα αποτελέσματα των πρόσφατων τυχαιοποιημένων μελετών μετρίασαν την ευφορία που είχαν προκαλέσει οι προηγούμενες μελέτες.

2.9. Μελέτη HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study)

Η μελέτη HERS ήταν η πρώτη προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου διπλή-τυφλή μελέτη χορήγησης ΘΟΥ (συζευγμένα οιστρογόνα σε συνδυασμό με οξική μεδροξυπρογεστερόνη) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εγκατε-

στημένη στεφανιαία νόσο.³⁹ Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 2706 ασθενείς (με μέση ηλικία 66,7 χρόνια), οι οποίες τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε ΘΟΥ (n=1380) είτε εικονικό φάρμακο (n=1383). Ο χρόνος παρακολούθησης ήταν 4,1 χρόνια και καταγράφηκαν τα πρωτογενή (μη θανατηφόρο έμφραγμα ή στεφανιαίος θάνατος) και τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία (επεμβάσεις επαναγγείωσης, ασταθής στηθάγχη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην επίπτωση των κλινικών συμβαμάτων μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών.³⁹ Ωστόσο, η χορήγηση ΘΟΥ οδήγησε σε βελτίωση των λιπιδαιμικών παραμέτρων. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών που πήρε ΘΟΥ παρατηρήθηκε μείωση της LDL-χοληστερόλης κατά 11% και αύξηση της HDL-χοληστερόλης κατά 10% σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο ($P < 0,001$). Αξίζει να σημειωθεί ότι κατά τον πρώτο χρόνο της μελέτης οι ασθενείς που έπαιρναν ΘΟΥ εμφάνισαν περισσότερα στεφανιαία συμβάματα (n=57) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (n=38). Η τάση αυτή αντιστράφηκε τον 4ο και τον 5ο χρόνο στις δύο ομάδες της μελέτης (33 και 49 συμβάματα, αντίστοιχα).³⁹

Επιπρόσθετα, στις γυναίκες που έλαβαν ΘΟΥ παρατηρήθηκε τριπλάσιος αριθμός θρομβοεμβολικών επεισοδίων, καθώς και περισσότερα (κατά 40%) επεισόδια χολοκυστίτιδας σε σύγκριση με τις γυναίκες που πήραν εικονικό φάρμακο.³⁹

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης HERS, η χορήγηση ΘΟΥ δεν μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου στη δευτερογενή πρόληψη σε μετεμνοπαυσιακές γυναίκες. Ωστόσο, συνιστάται η συνέχιση της ΘΟΥ στις γυναίκες που βρίσκονται ήδη σε θεραπεία περισσότερο από 12 μήνες. Η ανάδειξη του προτύπου «πρώιμης βλάβης και απώτερης ωφέλειας» στη μελέτη HERS πιθανόν οφείλεται στην αρχική επικράτηση των προθρομβωτικών δράσεων της ορμονικής θεραπείας, που αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Στα επόμενα χρόνια, αυτές οι δυσμενείς επιδράσεις της ΘΟΥ αντισταθμίζονται από τις ευεργετικές της επιδράσεις στις λιπιδαιμικές παραμέτρους.

Η προσεκτική εκτίμηση της μελέτης HERS αναδεικνύει μερικούς σοβαρούς περιορισμούς. Συγκεκριμένα:

- Στη μελέτη συμμετείχαν μετεμνοπαυσιακές γυναίκες με ισχαιμική καρδιοπάθεια και, συνεπώς, τα συμπεράσματά της δεν μπορούν να επεκταθούν στην πρωτογενή πρόληψη.

- Η μελέτη HERS είχε διάρκεια 4,1 χρόνια, 7 μήνες λιγότερο από τον αρχικό σχεδιασμό της. Δεδομένου ότι το κλινικό όφελος παρατηρήθηκε στον 4ο και 5ο χρόνο της μελέτης, η συνέχιση της μελέτης ενδεχομένως θα μπορούσε να αναδείξει τις ευεργετικές επιδράσεις της ΘΟΥ στον καρδιαγγειακό κίνδυνο.
- Στη μελέτη χορηγήθηκαν από του στόματος συζευγμένα οιστρογόνα και μεδροξυπρογεστερόνη και όχι άλλου είδους ΘΟΥ, ενώ δεν επιλέχθηκε άλλη οδός χορήγησης (π.χ. διαδερμικά).
- Πρέπει να σημειωθεί ότι στην ανάλυση της μελέτης ελάχιστα συνεκτιμήθηκαν άλλοι παράγοντες. Για παράδειγμα, μόνο το 78% των ασθενών έπαιρνε ασπιρίνη, περίπου το 32% ήταν σε αγωγή με β-αποκλειστές και μόνο το 10% είχε επιτύχει τους στόχους της υπολιπιδαιμικής θεραπείας. Επιπρόσθετα, οι περισσότερες γυναίκες που άρχισαν υπολιπιδαιμική αγωγή (στατίνες) κατά τη διάρκεια της μελέτης ανήκαν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, γεγονός που μπορεί να αλλοίωσε την τελική έκβαση.
- Τέλος, οι γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν σχετικά μεγάλης ηλικίας, σε αντίθεση με τις πρώτες επιδημιολογικές μελέτες, στις οποίες η έναρξη της ΘΟΥ έγινε κατά την πρώτη περίοδο μετά την εμμηνόπαυση. Αυτή η καθυστερημένη έναρξη χορήγησης ΘΟΥ είναι δυνατό να ευθύνεται για την «αποτυχία» ανάδειξης των καρδιοπροστατευτικών ιδιοτήτων της ορμονικής θεραπείας.

2.10. Μελέτη ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis study)

Η μελέτη ERA ήταν η πρώτη αγγειογραφική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου, διπλή-τυφλή μελέτη, που εκτίμησε την επίδραση της ΘΟΥ στην αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων σε μετεμνοπαυσιακές γυναίκες.⁴⁰ Στη μελέτη ERA συμμετείχαν 309 μετεμνοπαυσιακές γυναίκες με αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο, οι οποίες τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε οιστρογόνα ως μονοθεραπεία (0,625 mg/ημέρα) ή σε συνδυασμό με προγεσταγόνο (0,625 mg συζευγμένων οιστρογόνων και 2,5 mg οξικής μεδροξυπρογεστερόνης/ημέρα), είτε εικονικό φάρμακο. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 3,2 έτη. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αγγειογραφία κατά την έναρξη της μελέτης και κατά τη διάρκειά της.

Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης, η ΘΟΥ βελτίωσε το λιπιδαιμικό προφίλ, χωρίς όμως να παρατηρη-

θεί σημαντική επίδραση στην εξέλιξη της αθηρωματικής διαδικασίας στις στεφανιαίες αρτηρίες.⁴⁰ Έτσι, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη μέση διάμετρο των στεφανιαίων αρτηριών στις 3 ομάδες των ασθενών της μελέτης. Επιπρόσθετα, δεν σημειώθηκαν διαφορές ως προς την επίπτωση των κλινικών συμβαμάτων.⁴⁰

Συνεπώς, και η μελέτη ERA «απέτυχε» να αναδείξει σημαντικό όφελος, δηλαδή επιβράδυνση της αθηρωματικής βλάβης των στεφανιαίων αγγείων, μετά τη χορήγηση ΘΟΥ σε μετεμμηνοπauσιακές γυναίκες με αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο. Οι περιορισμοί αυτής της μελέτης αφορούν κυρίως:

- Στην αμφισβήτηση των αγγειογραφικών μελετών ως μελετών τελικής έκβασης, καθώς οι μεταβολές στο μέγεθος των αγγειογραφικών βλαβών δεν αποτελούν πάντοτε ασφαλή προγνωστικό δείκτη επικείμενου ισχαιμικού καρδιαγγειακού συμβάματος.⁴¹
- Στην καθυστερημένη χορήγηση της ΘΟΥ (κατά μέσο όρο 23 χρόνια περίπου μετά την εμμηνόπαυση), που πιθανόν αναιρεί, τουλάχιστον εν μέρει, τις όποιες καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις τα πρώτα έτη μετά την εμμηνόπαυση.

2.11. Ποια είναι η θέση των εκλεκτικών ρυθμιστών των οιστρογονικών υποδοχέων (Selective Estrogen Receptor Modulators, SERMS);

Τα SERMs, με κύριο εκπρόσωπο τη ραλοξιφαίνη, χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια για την αντιμετώπιση ορισμένων επιπτώσεων της εμμηνόπαυσης.⁴² Οι παράγοντες αυτοί ασκούν οιστρογονικές δράσεις στο μεταβολισμό των οστών και λιπιδίων, αλλά έχουν ελάχιστη δραστηριότητα στους ιστούς της μήτρας και του μαστού. Μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση ραλοξιφαίνης μειώνει τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, της απολιποπρωτεΐνης Β, της λιποπρωτεΐνης (α) και του ινωδογόνου, ενώ δεν επηρεάζει σημαντικά τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης (αν και αυξάνει τα επίπεδα του καρδιοπροστατευτικού κλάσματος της HDL₂).⁴² Σε αντίθεση με τη ΘΟΥ, η ραλοξιφαίνη δεν προκαλεί αύξηση των τριγλυκεριδίων. Συνεπώς, έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον η εκτίμηση της επίδρασης των φαρμάκων αυτών στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Πρόσφατα, δημοσιεύθηκε μια δευτερογενής ανάλυση της πολυκεντρικής μελέτης MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation).⁴³ Στη μελέτη αυτή χορηγήθηκε ραλοξιφαίνη (60 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο και εκτιμήθηκε η επίδρασή της στην οστική πυκνότητα και τα κατάγματα της σπονδυλικής στήλης. Σε αυτή την ανάλυση των δεδομένων της μελέτης δεν παρατηρήθηκε μείωση των

στεφανιαίων ή των εγκεφαλικών επεισοδίων μετά τη χορήγηση ραλοξιφαίνης στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε γυναίκες με υψηλό κίνδυνο ή με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο. Επιπρόσθετα, σε αντίθεση με τη μελέτη HERS, δεν παρατηρήθηκε πρόωμη αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.⁴³

Τέλος, αναμένονται με μεγάλο ενδιαφέρον τα αποτελέσματα της μελέτης RUTH (Raloxifene Use for The Heart), στην οποία θα εκτιμηθεί η επίδραση της ραλοξιφαίνης στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου (και του διηθητικού καρκίνου του μαστού) σε μετεμμηνοπauσιακές γυναίκες υψηλού κινδύνου ή με ιστορικό ισχαιμικής καρδιοπάθειας ή περιφερικής αρτηριοπάθειας.⁴⁴ Πρόκειται για μια μεγάλη τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πολυκεντρική μελέτη, στην οποία θα συμμετέχουν 10.101 γυναίκες ηλικίας ≥ 55 ετών. Η μελέτη θα τερματιστεί μετά από έναν ελάχιστο αριθμό στεφανιαίων συμβαμάτων (που ορίστηκε να είναι ≥ 1670) και αναμένεται να δώσει σημαντικές πληροφορίες για τη σχέση οφέλους-κινδύνου από τη χορήγηση ραλοξιφαίνης σε ό,τι αφορά τα οξεία ισχαιμικά σύνδρομα και τον καρκίνο του μαστού, καθώς και για τη φυσική ιστορία της στεφανιαίας νόσου σε γυναίκες με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.⁴⁴

3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Πολλές μελέτες παρατήρησης έδειξαν στο παρελθόν ότι η θεραπεία με οιστρογόνα/προγεσταγόνα μειώνει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου σε υγιείς μετεμμηνοπauσιακές γυναίκες έως και 50%. Ωστόσο, οι περιορισμοί της ανάλυσης αυτών των μελετών έκαναν αναγκαία τη διενέργεια μεγαλύτερων τυχαίοποιημένων μελετών, αρκετές από τις οποίες βρίσκονται σε εξέλιξη. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών αναμένονται γύρω στο 2005 και πρόκειται να συμβάλουν σημαντικά στην ανάδειξη ή όχι του σημαντικού καρδιοπροστατευτικού ρόλου της ΘΟΥ σε υγιείς μετεμμηνοπauσιακές γυναίκες.

Αντίθετα, ο ρόλος της ορμονικής θεραπείας σε εμμηνόπauσιακές γυναίκες με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο είναι περισσότερο αμφιλεγόμενος. Αν και τα αποτελέσματα από τις πρώτες επιδημιολογικές μελέτες ήταν ενθαρρυντικά, τα δεδομένα των πρόσφατων τυχαίοποιημένων μελετών (HERS και ERA) αμφισβήτησαν την αξία της χορήγησης ΘΟΥ στη δευτερογενή πρόληψη. Συγκεκριμένα, και στις δύο μελέτες επιβεβαιώθηκε ότι η ορμονική θεραπεία δεν μειώνει τη συνολική επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ούτε αναστέλλει την εξέλιξη της αθηρωματικής διαδικασίας των στεφανιαίων

αγγείων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο. Ωστόσο, οι σημαντικοί περιορισμοί που επισημάνθηκαν στις παραπάνω μελέτες καθιστούν αναγκαία τη διενέργεια περαιτέρω μελετών, ώστε να διευκρινιστεί ο ρόλος της ΘΟΥ στη δευτερογενή

πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Τέλος, αναμένονται με μεγάλο ενδιαφέρον τα αποτελέσματα μελετών, στις οποίες χρησιμοποιούνται οι εκλεκτικοί ρυθμιστές των υποδοχέων των οιστρογόνων, όπως η ραλοξιφαίνη.

ABSTRACT

The role of hormone replacement therapy in cardiovascular disease: Questions and answers

H. MILIONIS,¹ D. KIORTSIS,² M. ELISAF¹

¹Outpatient Lipid Clinic, Department of Internal Medicine, ²Laboratory of Physiology, Medical School, University of Ioannina, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2003, 20(6):572-580

The cardioprotective properties of hormone replacement therapy (HRT) have been attributed to their beneficial effects on lipid metabolism and on other risk factors such as blood pressure, endothelial function, plasma homocysteine and fibrinogen. Observational studies have shown that HRT (estrogen/progestin) significantly reduces coronary heart disease (CHD) risk in healthy postmenopausal women by up to 50%. Larger randomized studies are expected to surpass the limitations associated with these earlier studies and to illuminate a possible cardioprotective role of HRT in healthy postmenopausal women. The role of HRT in postmenopausal women with established CHD still remains controversial. Although earlier epidemiological studies yielded results favoring their cardioprotective properties, data from recent randomized studies such as the HERS and the ERA trial questioned the value of HRT in secondary prevention. Specifically, in both studies, HRT failed to reduce the overall incidence of cardiovascular events or to halt the progression of coronary atherosclerosis in postmenopausal women with established CHD. However, because of certain limitations within these trials there is a need for additional studies in order to establish the role of HRT in secondary CHD prevention. Selective estrogen receptor modulators (SERMs), such as raloxifene, have been introduced recently for the management of symptoms due to menopause. These drugs exert estrogenic actions on bone and lipid metabolism, while affecting uterus and breast tissues minimally. The results of ongoing studies using SERMs, such as the RUTH trial, in postmenopausal women at high risk of CHD are awaited with great interest.

Key words: Coronary heart disease, Hormone replacement therapy, Menopause, Primary prevention, Secondary prevention

Βιβλιογραφία

1. ROSANO GMC, CHIERCHIA SL, LEONARDO F, BEALE CM, COLLINS P. Cardioprotective effects of ovarian hormones. *Eur Heart J* 1996, 7(Suppl D):15-19
2. MATHEWS KA, MEILAHN E, KULLER LH, KELSEY SF, CAGGULA AW, WING RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989, 321:641-646
3. PALACOIS S. Current perspectives on the benefits of HRT in menopausal women. *Maturitas* 1999, 33:S1-S13
4. HAARBO J, LETH-ESPENSEN P, STENDER S, CHRISTIANSEN C. Estrogen monotherapy and combined estrogen-progestogen replacement therapy attenuate aortic accumulation of cholesterol in ovariectomized cholesterol-fed rabbits. *J Clin Invest* 1991, 87:1274-1279
5. NABULSI AA, FOLSOM AR, SZKLO M, WHITE A, HIGGINS M, HEISS G, FOR THE ATHEROSCLEROSIS RISK IN COMMUNITIES (ARIC) STUDY INVESTIGATORS. No association of menopause and hormone replacement therapy with carotid artery intima-media thickness. *Circulation* 1996, 94:1857-1863
6. PETERSON LR. Estrogen replacement therapy and coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 1998, 13:223-231
7. KOH KK, CARDILLO C, BUI MN, HATHAWAY L, CSAKO G, WAC-LAWI W MA ET AL. Vascular effects of estrogen and cholesterol lowering therapies in hypercholesterolemic post-menopausal women. *Circulation* 1999, 99:354-360
8. ESPELAND MA, MARCOVINA SM, MILLER V, WOOD PD, WASILAUS-KAS C, SHERWIN R ET AL, FOR THE PEPI INVESTIGATORS. Effect of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein(a) concentration. *Circulation* 1998, 97:979-986
9. 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
10. KRITZ-SILVERSTEIN D, BARRETT-CONNOR E. Long-term postmenopausal hormone use, obesity, and fat distribution in older women. *J Am Med Assoc* 1996, 275:46-49

11. DUNCAN AC, LYALL H, ROBERTS RN, PETRIE JR, PERERA MJ, MONAGHAN S ET AL. The effect of estradiol and a combined estradiol/progestogen preparation on insulin sensitivity in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:2402–2407
12. WALSH BW, SCHIFF I, ROSNER B, GREENBERG L, RAVNIKAR V, SACKS FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991, 325:1196–1204
13. ORY SJ, FIELD CS, HERRMANN RR, ZINSMEISTER AR, RIGGS BL. Effects of long-term transdermal administration of estradiol on serum lipids. *Mayo Clin Proc* 1998, 73:735–738
14. OTTOSSON UB, JOHANSSON BG, VON SCHOULTZ B. Subfractions of high-density lipoprotein cholesterol during estrogen replacement therapy: A comparison between progestogens and natural progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1985, 151:746–750
15. STEFANO GB, PREVOT V, BEAUVILLAIN JC, CADET P, FIMIANI C, WELTERS I ET AL. Cell-surface estrogen receptors mediate calcium-dependent nitric oxide release in human endothelia. *Circulation* 2000, 101:1594–1597
16. VIRDIS A, GHIADONI L, PINTO S, LOMBARDO M, PETRAGLIA F, GENAZZANI A ET AL. Mechanisms responsible for endothelial dysfunction associated with acute estrogen deprivation in normotensive women. *Circulation* 2000, 101:2258–2263
17. SALOMAA V, RASI V, PEKKANEN J, VAHTERA E, JAUHAINEN M, VARTIANINEN E ET AL. Association of hormone-replacement therapy with hemostatic and other cardiovascular risk factors: the FINRISK Hemostasis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995, 15:1549–1555
18. BAR J, TEPPER R, FUCHS J, PARDO Y, GOLDBERGER S, OVADIA J. The effect of estrogen replacement therapy on platelet aggregation and adenosine triphosphate release in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1993, 81:261–264
19. KOH KK, MINCEMOYER R, BUI MN, CZACO G, PUCINO F, GUETTA V ET AL. Effects of hormone replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997, 336:683–690
20. WALSH BW, PAUL S, WILD RA, DEAN RA, TRACY RP, COX DA ET AL. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: A randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:214–218
21. RIDKER PM, HENNEKENS CH, RIFAI N, BURING JE, MANSON JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999, 100:713–716
22. CUSHMAN M, LEGAULT C, BARRETT-CONNOR E, STEFANICK ML, KESSLER C, JUDD HL ET AL. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 1999, 100:717–722
23. ZANGER D, YANG BK, ARDANS J, WACLAWIOW MA, CSACO G, WAHL LM ET AL. Divergent effects of hormone therapy on serum markers of inflammation in postmenopausal women with coronary artery disease on appropriate medical management. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36:1797–1802
24. 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
25. GRODSTEIN F, STAMPFER MJ, MANSON JE, COLDITZ GA, WILLET WC, ROSNER B ET AL. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996, 335:453–456
26. GRODSTEIN F, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, WILLETT WC, MANSON JE, JOFFE M ET AL. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997, 336:1769–1775
27. 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
28. MATTHEWS KA, KULLER LH, WING RR, MELAHN EN, PLANTINGA P. Prior to use of estrogen replacement therapy, are users healthier than nonusers? *Am J Epidemiol* 1996, 143:971–978
29. BARRETT-CONNOR E. Postmenopausal estrogen and prevention bias. *Ann Intern Med* 1991, 115:455–456
30. PETITTI DB. Coronary heart disease and estrogen replacement therapy can compliance bias explain the results of observational studies? *Ann Epidemiol* 1994, 4:115–118
31. HODIS HN, MACK WJ, LOBO RA, SHOUBE D, SEVANIAN A, MAHRER PR ET AL. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001, 135:939–953
32. HEMMINKI E, McPHERSON K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer-pooled data from clinical trials. *Br Med J* 1997, 315:149–153
33. WOMEN'S HEALTH INITIATIVE STUDY GROUP. Design of the women's health initiative clinical trial and observational study. *Control Clin Trials* 1998, 19:61–109
34. BARRETT-CONNOR E, WENGER NK, GRADY D, MOSCA L, COLLINS P, KORNITZER M ET AL. Hormone and non hormone therapy for the maintenance of postmenopausal health: the need for randomised controlled trials of estrogen and raloxifene. *J Women's Health* 1998, 7:839–847
35. SULLIVAN JM, VANDER ZWAAG R, HUGHES JP, MADDOCK V, KROETZ FW, RAMANATHAN KB ET AL. Estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1990, 150:2557–2562
36. SULLIVAN JM, EL-ZEKY F, VANDER ZWAAG R, RAMANATHAN KB. Effect on survival of estrogen replacement therapy after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1997, 79:847–850
37. O'KEEFE JH, KIM SC, HALL RR, COCHRAN VC, LAWHORN SL, McCALLISTER. Estrogen replacement therapy after coronary angioplasty in women. *J Am Coll Cardiol* 1997, 29:1–5
38. NEWTON KM, LACROIX AZ, McKNIGHT B, KNOPP RH, SISCOVICK DS, HECKBERT SR ET AL. Estrogen replacement therapy prognosis after first myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1997, 145:269–277

39. HULLEY S, GRADY D, BUSH T, FURBERG C, HERRINGTON D, RIGGS B ET AL, FOR THE 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. *J Am Med Assoc* 1998, 280:605–613
40. HERRINGTON DM, REBOUSSIN DM, BROSNIHAN KB, SHARP PC, SHUMAKER SA, SNYDER TE ET AL. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000, 343:522–529
41. BROWN BG, ZHAO XQ, SACCO DE, ALBERS JJ. Lipid lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993, 87:1781–1791
42. COSMAN F, LINDSAY R. Selective estrogen receptor modulators: clinical spectrum. *Endocr Rev* 1999, 20:418–434
43. BARRETT-CONNOR E, GRADY D, SASHEGYI A, ANDERSON PW, COX DA, HOSZOWSKI K ET AL. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *J Am Med Assoc* 2002, 287:847–857
44. MOSCA L, BARRETT-CONNOR E, WENGER NK, COLLINS P, GRADY D, KORNITZER M ET AL. Design and methods of the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) study. *Am J Cardiol* 2001, 88:392–395

Corresponding author:

M. Elisaf, Department of Internal Medicine, Medical School, University of Ioannina, GR-451 10 Ioannina, Greece

