

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης της γυναίκας στην εμμηνόπαυση



Dr. Παναγιώτης Γ. Αναγνωστής, MD, MSc, PhD

Ενδοκρινολόγος

Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.

Υπεύθυνος Ενδοκρινολογικού Τμήματος ΕΛ.ΑΣ.,

Κεντρικό Ιατρείο Θεσ/νίκης

Ορισμοί

- ✓ **Εμμηνόπαυση:** η οριστική διακοπή της εμμήνου ρύσεως, η οποία οφείλεται στην εξάντληση των ωοθυλακίων. Απαιτούνται 12 μήνες αμηνόρροιας
- ✓ **Περιεμμηνόπαυση:** η περίοδος από την έναρξη των πρώτων βιολογικών, κλινικών και ενδοκρινικών διαταραχών της επερχόμενης εμμηνόπαυσης, που διαρκεί μέχρι και 12 μήνες μετά την τελευταία έμμηνο ρύση (ΤΕΡ).
- ✓ **Προεμμηνόπαυση:** η περίοδος της αναπαραγωγικής ζωής ή τα τελευταία 1-2 έτη πριν την εμμηνόπαυση
- ✓ **Μετεμμηνόπαυση:** η περίοδος μετά τους 12 μήνες από την ΤΕΡ ή, αν πρόκειται για χειρουργική εμμηνόπαυση, αμέσως μετά την επέμβαση

Ορισμοί

- ✓ **Πρώιμη εμμηνόπαυση:** η εμμηνόπαυση που συμβαίνει σε ηλικία <45 ετών
- ✓ **Πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια:**
 - ♀ <40 ετών με αμηνόρροια ή ΔΕΡ >3 μήνες και ↑↑ επίπεδα γοναδοτροφινών (σε 2 στιγμιότυπα, διαστήματος 1 μηνός)
 - 1% των ♀ ≤40 ετών (0,1% <30 και 0,01% <20 ετών)
 - Αυτοάνοση, μετεγχειρητική, μετά από Α/Θ ή Χ/Θ
 - 50% αυτόματη ΕΡ, 5% εγκυμοσύνη

Στάδια αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας (STRAW criteria)

	Menarche				FMP (0)					
Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2
Terminology	REPRODUCTIVE				MENOPAUSAL TRANSITION		POSTMENOPAUSE			
	Early	Peak	Late		Early	Late	Early			Late
					Perimenopause					
Duration	variable				variable	1-3 years	2 years (1+1)	3-6 years	Remaining lifespan	
PRINCIPAL CRITERIA										
Menstrual Cycle	Variable to regular	Regular	Regular	Subtle changes in Flow/ Length	Variable Length Persistent ≥7- day difference in length of consecutive cycles	Interval of amenorrhea of ≥=60 days				
SUPPORTIVE CRITERIA										
Endocrine FSH AMH Inhibin B			Low Low	Variable* Low Low	↑ Variable* Low Low	↑ >25 IU/L** Low Low	↑ Variable Low Low	Stabilizes Very Low Very Low		
Antral Follicle Count			Low	Low	Low	Low	Very Low	Very Low		
DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS										
Symptoms						Vasomotor symptoms Likely	Vasomotor symptoms Most Likely			Increasing symptoms of urogenital atrophy

* Blood draw on cycle days 2-5 † = elevated

**Approximate expected level based on assays using current international pituitary standard⁶⁷⁻⁶⁹

Ηλικία εμμηνόπαυσης-παράγοντες

- Κάπνισμα (↓ χρόνου μετάβασης στην εμμηνόπαυση, ↑ FSH)
- Αλκοόλ (παρόμοια με το κάπνισμα)
- Διαιτητικοί παράγοντες (↓ λίπους ⇒ καθυστέρηση μετάβασης στην εμμηνόπαυση)
- Φυσική δραστηριότητα (αντικρουόμενα στοιχεία)
- Κοινωνικοοικονομική κατάσταση (↑ στάθμη, ↑ ηλικία εμμηνόπαυσης)
- Γενετικοί παράγοντες (πολυμορφισμοί γονιδίων AMH, AMH-receptor)

Μεταβολικές αλλαγές κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση

- Αλλαγές στον οστικό μεταβολισμό
- Αλλαγές στην κατανομή του σωματικού λίπους
- Αλλαγές στο μεταβολισμό της γλυκόζης
- Αλλαγές στην αρτηριακή πίεση
- Αλλαγές στο μεταβολισμό των λιπιδίων

Μεταβολές του οστικού μεταβολισμού κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση

Απώλεια οστικής πυκνότητας στην όψιμη περιεμμηνόπαυση:
1,6%/έτος (ΟΜΣΣ) και 1% (ισχίο) ανά έτος

Απώλεια στην εμμηνόπαυση:
2% (ΟΜΣΣ) και 1,4% (ισχίο) ανά έτος

Σημαντική επίδραση των παραγόντων:
αρχικό σωματικό βάρος, μεταβολή σωματικού βάρους, εθνικότητα

Μεταβολές του οστικού μεταβολισμού μετάβαση στην εμμηνόπαυση

Παθοφυσιολογία

- Αύξηση οστεοκλαστικής δραστηριότητας
- ↓ οιστρογόνων ⇒ ↑ κυτοκινών (IL-1, IL-6, IFNγ, MCF-1, GM-CSF) και ↓ οστεοπροτεγερίνης ⇒
↑ οστεοκλαστογένεσης
- Παρουσία οιστρογονικών υποδοχέων (ER) στους οστεοβλάστες (αντιαποπτωτική δράση) ⇒
↓ οστεοαναβολικής δραστηριότητας
- ER σε έντερο/οστά (απορρόφηση ασβεστίου)

Μεταβολές του σωματικού λίπους κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση

- ✓ Η μετάβαση στην εμμηνόπαυση σχετίζεται με αύξηση σπλαχνικού λίπους (μελέτες με DEXA, MRI)
- ✓ Οι μετεμμηνοπαυσιακές έχουν: 36% περισσότερο θωρακικό λίπος, 49% μεγαλύτερη δια-κοιλιακή περιοχή λίπους, 22% περισσότερο υποδόριο λιπώδη ιστό από τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

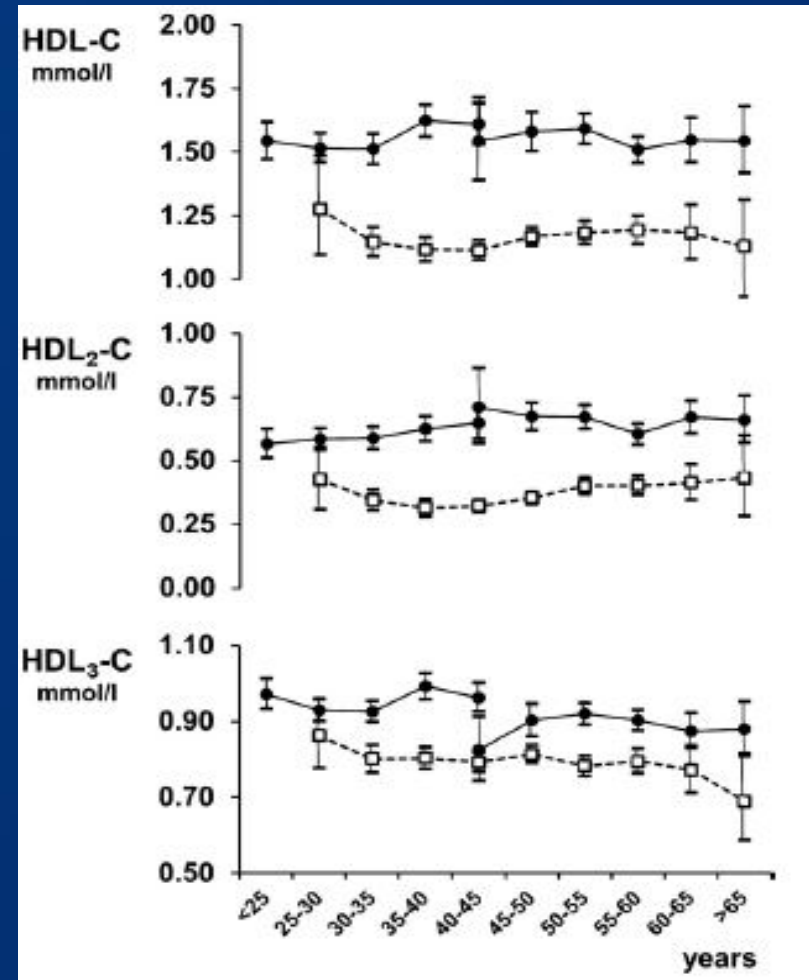
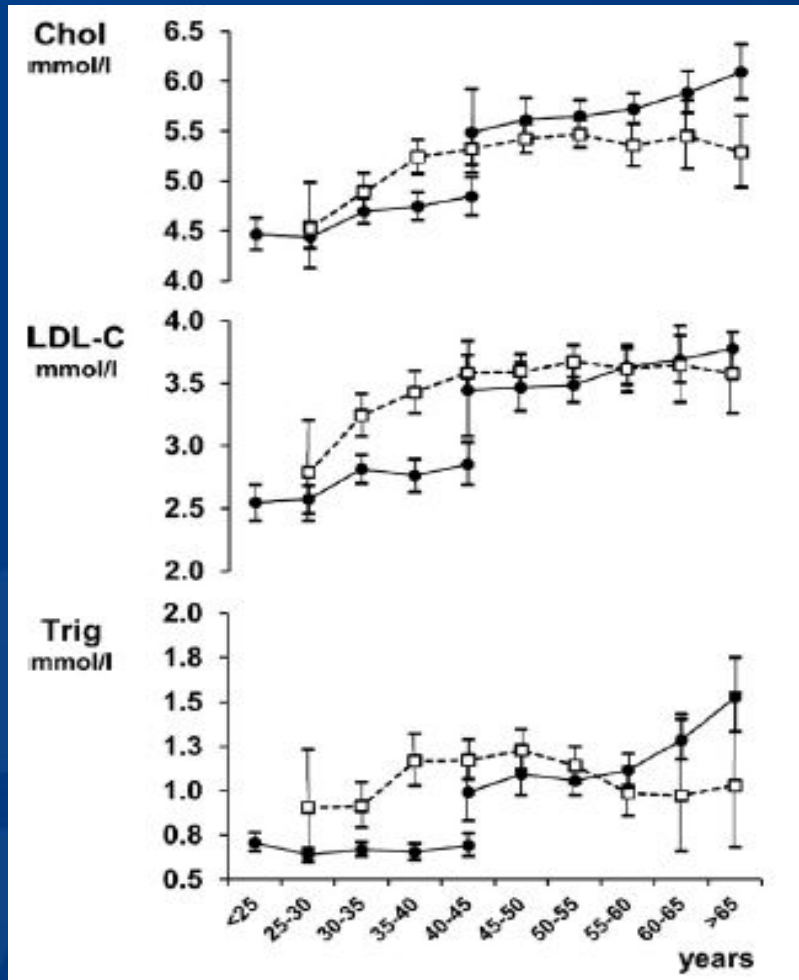
Μεταβολές του μεταβολισμού της γλυκόζης κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση

- ✓ Εμμηνόπαυση $\Rightarrow$ διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη (IGT)
- ✓ $\uparrow$ κινδύνου IGT: 6%/έτος
- ✓ $\downarrow$ της έκκρισης της ινσουλίνης και του ρυθμού κάθαρσης της ινσουλίνης
- ✓ Μηχανισμοί: ER σε ήπαρ ($\downarrow$ γλυκονεογένεσης), λιπώδη ιστό, μυς ($\uparrow$ πρόσληψης γλυκόζης), πάγκρεας ($\uparrow$ έκκρισης ινσουλίνης)

Επίδραση της εμμηνόπαυσης στην αρτηριακή πίεση

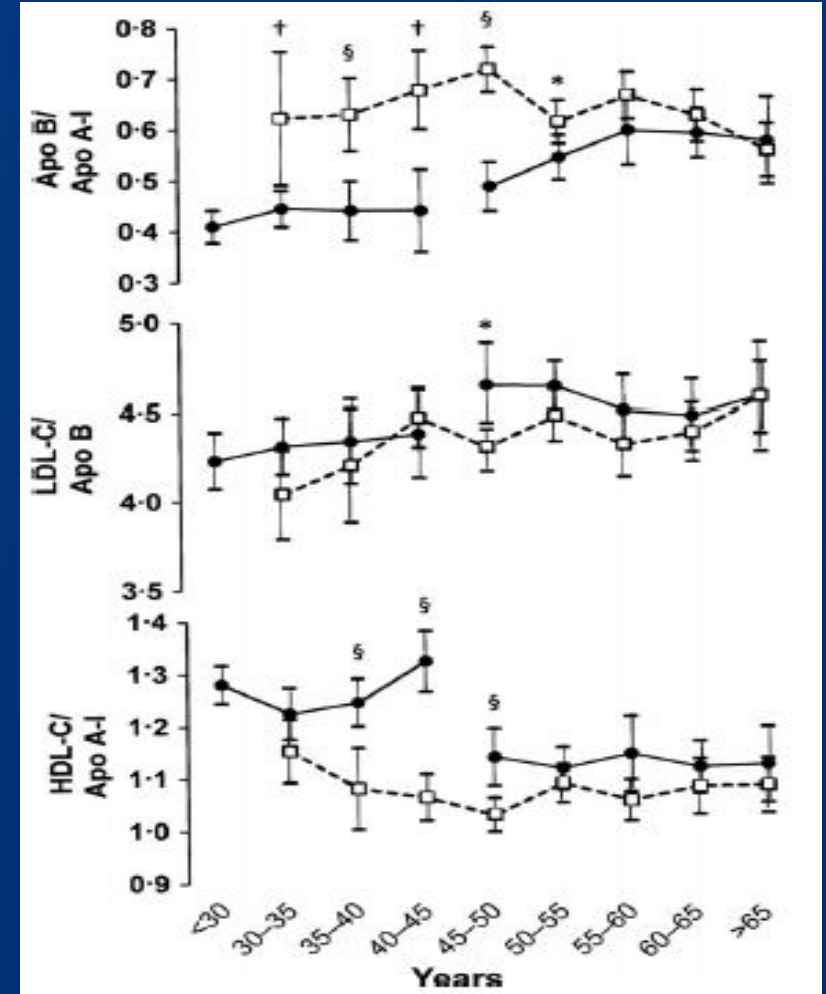
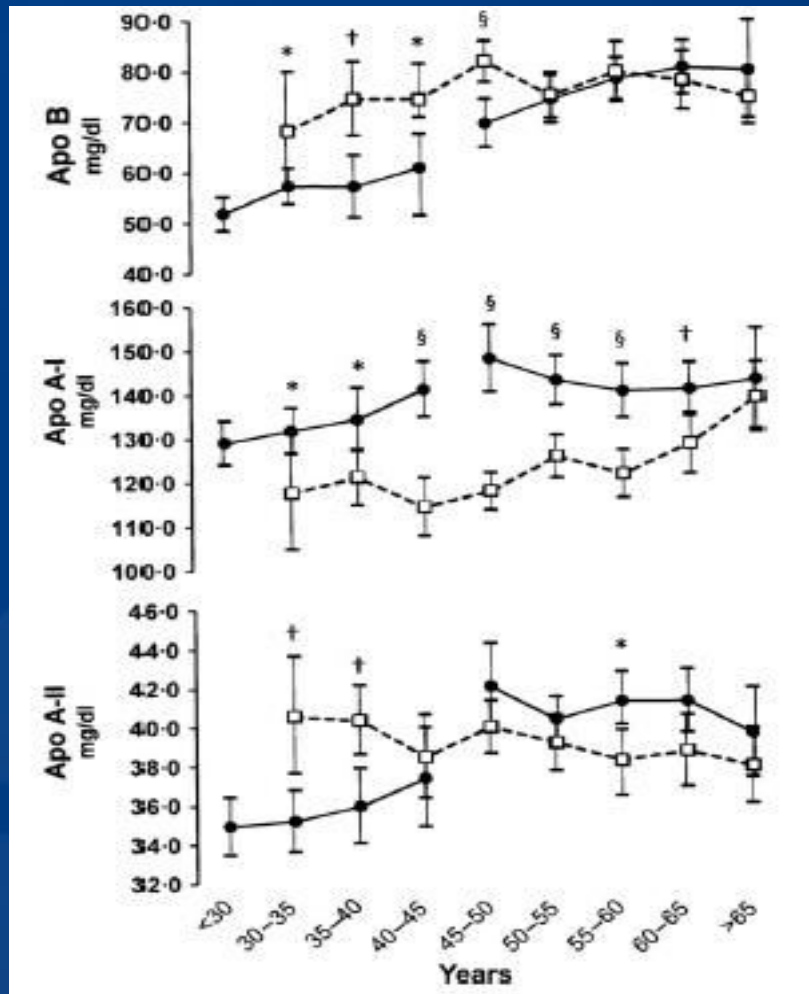
- ↑ της ΑΠ με την ηλικία, λόγω ↓ αγγειακής ελαστικότητας και ↑ αθηροσκλήρωσης τοιχώματος
- Πιο απότομη ↑ συστολικής ΑΠ στις γυναίκες σε σύγκριση με τους αντίστοιχους άνδρες
- Η ↓ του λόγου οιστρογόνα/ανδρογόνα αναστέλλει την αγγειοδιασταλτική δράση των οιστρογόνων, ↑ αγγειοσυσπαστικών ουσιών (ενδοθηλίνης)
- Η ↓ των οιστρογόνων ⇒ ↑ δραστηριότητας ρενίνης
- Η ευαισθησία στο αλάτι και η δραστηριότητα του συμπαθητικού είναι μεγαλύτερη στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ιδίως στις υπέρβαρες

Μεταβολές λιπιδίων κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση



□ men (n=800)
● women (n=515+518)

Μεταβολές στα επίπεδα των απολιποπρωτεϊνών κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση



Εμμηνόπαυση και καρδιαγγειακός κίνδυνος

- Οι περισσότερες μελέτες (όχι όλες) δείχνουν αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου στην εμμηνόπαυση
- Δεν έχει διευκρινιστεί αν είναι αποτέλεσμα της ηλικίας ή της ανεπάρκειας των οιστρογόνων
- Σε πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια: HR για ισχαιμική ΚΑΝ=8,7 (χειρουργική εμμηνόπαυση) και HR=2,2 (αυτόματη εμμηνόπαυση) σε σύγκριση με >45 ετών

Εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα

Αγγειοκινητικά	Εξάψεις Εφιδρώσεις
Ψυχικά/ ψυχοσωματικά	Διαταραχές ύπνου-μνήμης Χρόνια κόπωση Εναλλαγές συναισθήματος Απώλεια ενδιαφέροντος Κεφαλαλγίες/αρθραλγίες
Σεξουαλικά/ Ουρογεννητικά	Ξηρότητα κόλπου Δυσπαρέυνεια Μείωση σεξουαλικής διάθεσης Υποτροπιάζουσες κυστίτιδες/κολπίτιδες



Μη ειδικά συμπτώματα

Μεταβολές της εμμήνου ρύσεως

- Βαρύτητα εμμήνου ρύσεως [αύξηση (>80 ml) ή μείωση]
- Διάρκεια της περιόδου (> 7ημέρες ή >2 από το σύνηθες)
- Διάρκεια του καταμήνιου κύκλου (<21 ημέρες)
- Απώλεια φυσιολογικών κύκλων
- Αιμορραγία μεταξύ περιόδων
- Αιμορραγία μετά από επαφή

Κλινική προσέγγιση

- Συμπτώματα
- Ιστορικό εμμήνου ρύσεως (ΕΡ)
 - τελευταία ΕΡ
 - διάρκεια, συχνότητα, βαρύτητα ΕΡ
- Τυχόν αντισύλληψη
- Ατομικό ιστορικό και οικογενειακό ιστορικό
 - Θρομβώσεις
 - Ca μαστού, ενδομητρίου, παχέος εντέρου
 - Κατάγματα
 - Καρδιαγγειακά συμβάματα
- Προτιμήσεις-ιδιαιτερότητες ασθενούς

Εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου



Εκτίμηση καταγματικού κινδύνου

FRAX[®]

WHO Fracture Risk Assessment Tool

Home

Calculation Tool

Paper Charts

FAQ

References

English



Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country: **US (Caucasian)**

Name/ID:

[About the risk factors](#)

Questionnaire:

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth

Age:

Date of birth:

Y:

M:

D:

2. Sex

☐

Male

☐

Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous fracture

☒

No

☐

Yes

6. Parent fractured hip

☒

No

☐

Yes

7. Current smoking

☒

No

☐

Yes

8. Glucocorticoids

☒

No

☐

Yes

9. Rheumatoid arthritis

☒

No

☐

Yes

10. Secondary osteoporosis

☒

No

☐

Yes

11. Alcohol 3 or more units per day

☒

No

☐

Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)

Select DXA



Clear

Calculate



Weight Conversion

Pounds kg

Convert

Height Conversion

Inches cm

Convert

007157

Individuals with fracture risk
assessed since 1st June 2011

Εκτίμηση του κινδύνου Ca μαστού

- Υψηλού κινδύνου ασθενής (Relative Risk: >4)

- Γενετικές μεταλλάξεις (BRCA1, BRCA2)

- Ατομικό ιστορικό Ca μαστού

- Άτυπη υπερπλασία σε βιοψία

- Υψηλής δόσης ακτινοβολία στο θώρακα

- Μετρίου κινδύνου (RR: 2-4)

- Οικογενειακό ιστορικό Ca μαστού

- Χαμηλού κινδύνου (RR: 1,1-2)

- Καλοήθους νόσος μαστού, χωρίς επιθηλιακή ατυπία

- Πρόσφατη και μακράς διάρκειας χρήση ΘΟΥ

- Ηλικία πρώτης εγκυμοσύνης >30

- Πρώιμη εμμηναρχή (<12 έτη)

- Εμμηνόπαυση >55

- Ατεκνία

- Παχυσαρκία, αλκοόλ

- Εβραϊκή καταγωγή

- χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση

Διαφορική διάγνωση (υπεριδρωσία)

- Πρωτοπαθής υπεριδρωσία
- Δευτεροπαθής υπεριδρωσία
 - *Ενδοκρινικά αίτια*
 - Θυρεοτοξίκωση
 - Εγκυμοσύνη
 - Μεγαλακρία
 - Φαιοχρωμοκύττωμα
 - Καρκινοειδές σύνδρομο
 - ΣΔ-υπογλυκαιμία
 - Παχυσαρκία

Διαφορική διάγνωση (υπεριδρωσία)

• Δευτεροπαθής υπεριδρωσία

• Νευρολογικά αίτια

- ΑΕΕ, τραυματισμοί ΘΜΣΣ, Ν. Parkinson

• Νεοπλάσματα

- Λεμφώματα, μυελοϋπερλαστικά σύνδρομα

• Λοιμώξεις (Tb)

• Καρδιακή ανεπάρκεια

• Φάρμακα

- αντιβιοτικά
- αντικά
- αντικαταθλιπτικά
- PPIs

Διαφορική διάγνωση (εξάψεις-flushing)

- Καρκινοειδές σύνδρομο
- Μυελοειδές Ca θυρεοειδούς
- Ca νεφρού
- Φαιοχρωμοκύττωμα (σπάνιο)
- Όγκοι ΣΣ (άνωθεν το Θ6)
- Σπάνια αίτια: VIPOMA, ινσουλίνωμα
- Αλκοόλ, φαγητά, φάρμακα

Εργαστηριακός έλεγχος

- ✓ Γενική αίματος, ΤΚΕ
- ✓ Σάκχαρο, λιπιδαιμικό προφίλ
- ✓ Ηπατική και νεφρική λειτουργία
- ✓ Ορμονικός έλεγχος:
TSH, FSH, LH, E2, testosterone, 25(OH)D
- ✓ Σε ειδικές καταστάσεις: μετانهφρίνες ούρων, 5HIAA, IGF-1
- ✓ Μέτρηση οστικής πυκνότητας

Σε πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια

- ✓ Έλεγχος θυρεοειδικής λειτουργίας
- ✓ Έλεγχος επινεφριδιακής λειτουργίας
- ✓ Έλεγχος μεταβολισμού γλυκόζης
- ✓ Έλεγχος καριοτύπου (Turner??)
- ✓ Έλεγχος για εύθραστο X χρωμόσωμα (FMR1 και FMR2)
- ✓ Περαιτέρω έλεγχος επί υποψίας γενετικού συνδρόμου

Περαιτέρω έλεγχος πριν τη ΘΟΥ

- Μαστογραφία (δεν ενδείκνυται για γυναίκες <40ετών)
- Pap test
- Υπερηχογραφικός έλεγχος έσω γεννητικών οργάνων
- Έλεγχος θρομβοφιλίας (επί θετικού ιστορικού)

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

Οιστρογόνο

- Συνθετικά-φυσικά
- Οδός χορήγησης
 - Από του στόματος
 - Διαδερμικά (αυτοκόλλητα ή gel)
 - Εμφυτεύματα
 - Διακολπικά

Προγεσταγόνο

Α. Ομοιάζοντα της φυσικής προγεστερόνης

Πρεγνάνες (μεδροξυπρογεστερόνη, οξική κυπροτερόνη, διυδρογεστερόνη

19-νορπρεγνάνες (νορμεγεστρόλη)

Β. Ομοιάζοντα της τεστοστερόνης (παράγωγα της 19-νορ-τεστοστερόνης)

Οιστράνες (νοερθιστερόνη)

Γονάνες (λεβονογεστρέλη)

• Οδός χορήγησης

- Από του στόματος
- Διακολπικά, ενδομήτρια, διαδερμικά

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

Οιστρογόνο

- Χορήγηση καθημερινώς, ίδια ώρα της ημέρας (π.ο) ή 2/εβδομάδα (διαδερμικά)
- Συνήθης δόση
 - Από του στόματος
 - 17β-estradiol: 1-2mg/ημέρα
 - Conjugated estrogens 0,3-0,625 mg/ημέρα
 - Διαδερμικά
 - Oestradiol patch: 25-50 μg 2/εβδομάδα
 - Oestradiol gel: 1-5 g/ημέρα
 - Εμφυτεύματα
 - 50mg/6μήνες

Προγεσταγόνο

A. Χορήγηση 12-14 ημέρες (κυκλικό σχήμα)

Εμφάνιση εμμήνου ρύσεως

B. Χορήγηση καθημερινά (συνεχές σχήμα)

Χωρίς εμφάνιση εμμήνου ρύσεως

- Δεν χορηγείται σε γυναίκες με ιστορικό υστερεκτομής
- Η δοσολογία ανάλογη του οιστρογόνου

Πίνακας 6. Δόση οιστρογόνων σε ορμονική θεραπεία εμμηνόπαυσης.

Δόση οιστρογόνου	Ενδείξεις	Από του στόματος οιστρογόνα	Διαδερμική 17β οιστραδιόλη	Τιβολόνη
Κανονική δόση	• Πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια/ πρόωρη εμμηνόπαυση	17β-E2 2-4mg or CEE 0.625-1.25mg	50-100μg	—
	• Περιεμμηνόπαυση	17β-E2 2mg ή CEE 0.625mg	50μg	—
	• Εμμηνόπαυση: πτωχή ανταπόκριση σε χαμηλή δόση	17β-E2 2mg ή CEE 0.625mg	50μg	2.5mg
Χαμηλή δόση	• Περιεμμηνόπαυση	17β-E2 1mg ή CEE 0.300-0.450 mg	25-37μg	—
	• Εμμηνόπαυση	17β-E2 1mg ή CEE 0.300-0.450 mg	25-37μg	2.5mg
Πολύ χαμηλή δόση	• Εμμηνόπαυση: δόση έναρξης ή δόση συντήρησης μετά τον αρχικό έλεγχο των συμπτωμάτων με χαμηλή δόση	17β-E2 0.25-0.5mg	14μg	1.25mg

17β-E2=17β οιστραδιόλη; CEE, conjugated equine estrogens = συζευγμένα οιστρογόνα.

Ενδείξεις ΘΟΥ

- Σε περιπτώσεις πρώιμης ωοθηκικής ανεπάρκειας και πρώιμης εμμηνόπαυσης, μέχρι τη φυσιολογική ηλικία εμμηνόπαυσης (50 ετών)
- Σε γυναίκες >45 ετών (φυσιολογική ή χειρουργική) εμμηνόπαυση και μετρίου ή σοβαρού βαθμού κλιμακτηριακά συμπτώματα ή ουρογεννητικής ατροφίας
- Σε γυναίκες με οστεοπόρωση και/ή αυξημένο καταγματικό κίνδυνο και συνύπαρξη κλιμακτηριακών συμπτωμάτων

Ενδείξεις ΘΟΥ

3.0 Hormone therapy for menopausal symptom relief

3.1 Estrogen and progestogen therapy

3.1a For menopausal women < 60 years of age or < 10 years past menopause with bothersome VMS (with or without additional climacteric symptoms) who do not have contraindications or excess cardiovascular or breast cancer risks and are willing to take menopausal hormone therapy (MHT), we suggest initiating estrogen therapy (ET) for those without a uterus and estrogen plus progestogen therapy (EPT) for those with a uterus. (2|⊕⊕○○)

3.1c For women at high risk of CVD, we suggest initiating nonhormonal therapies to alleviate bothersome VMS (with or without climacteric symptoms) over MHT. (2|⊕⊕○○)

3.1d For women with moderate risk of CVD, we suggest transdermal estradiol as first-line treatment, alone for women without a uterus or combined with micronized progesterone (or another progestogen that does not adversely modify metabolic parameters) for women with a

Ενδείξεις ΘΟΥ

Venous thromboembolic events

3.1e For women at increased risk of venous thromboembolism (VTE) who request MHT, we recommend a nonoral route of ET at the lowest effective dose, if not contraindicated (1|⊕⊕○○); for women with a uterus, we recommend a progestogen (for example, progesterone and dydrogesterone) that is neutral on coagulation parameters. (1|⊕⊕⊕○)

(114). A history of VTE due to pregnancy, oral contraceptives, unknown etiology, or blood clotting disorders poses a contraindication to any ET, whereas VTE due to past immobility, surgery, or bone fracture would be a contraindication to oral but not necessarily transdermal MHT

Ενδείξεις ΘΟΥ

Πίνακας 8. Εξατομίκευση της ΟΘ ανάλογα με τον κίνδυνο VTE.

Έλεγχος για παράγοντες κινδύνου

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό για VTE• Μεγάλη ηλικία• Μεγάλη εμμηνοπαυσιακή ηλικία• Παχυσαρκία | <ul style="list-style-type: none">• Ακινητοποίηση• Σακχαρώδης διαβήτης• Κάπνισμα |
|---|--|

Επιλογή σκευάσματος ΟΘ

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Σε γυναίκες χωρίς παράγοντες κινδύνου, ο απόλυτος κίνδυνος είναι πολύ χαμηλός και οποιοσδήποτε τύπος ΟΘ μπορεί να επιλεγεί. | <ul style="list-style-type: none">• Σε γυναίκες με παράγοντες κινδύνου για VTE, συστήνεται μικρή δόση διαδερμικής οιστραδιόλης ($\leq 50\mu\text{g}$) σε συνδυασμό με φυσική προγεστερόνη |
|---|--|

Ενδείξεις ΘΟΥ

Table 7. Breast Cancer Risk Cutoffs for Counseling Before Recommending MHT^a

Risk Category ^a	5-y NCI or IBIS Breast Cancer Risk Assessment, %	Suggested Approach
Low	<1.67	MHT ok
Intermediate	1.67–5	Caution ^b
High	>5	Avoid

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ)- στόχοι

- Η μικρότερη και ασφαλέστερη δόση που θα θεραπεύσει τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης
- Σε γυναίκες που έχουν υποστεί υστερεκτομή, χορηγείται μόνο οιστρογόνο
- Σε περιπτώσεις πρώιμης ωοθηκικής ανεπάρκειας, στόχος είναι η αποκατάσταση των φυσιολογικών επιπέδων οιστρογόνων (και προγεστερόνης) για την ηλικία της ασθενούς, ανεξαρτήτως συμπτωμάτων

Βραχυπρόθεσμα οφέλη από τη ΘΟΥ

- ✓ Αγγειοκινητικά συμπτώματα-ύφεση (δόση και διάρκεια ΘΟΥ, ανάλογα με τη βαρύτητα)
- ✓ Βελτίωση διάθεσης-καταθλιπτικής συνδρομής
- ✓ Βελτίωση σεξουαλικής λειτουργίας (libido, ατροφία κόλπου, δυσπαρέυνεια)
- ✓ Ευεργετική δράση στο μυοσκελετικό σύστημα

Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη ΘΟΥ

- Μπορεί να οφείλονται στο οιστρογόνο ή στο προγεσταγόνο ή και στα δύο

- ΑΕ που οφείλονται στο οιστρογόνο:

- κατακράτηση υγρών
- κεφαλαλγίες
- μαστοδυνία ή ελαφρά διόγκωση των μαστών
- ναυτία
- μετεωρισμός
- κράμπες
- δυσπεψία

- ΑΕ που οφείλονται στο προγεσταγόνο (λιγότερα με τη φυσική προγεστερόνη):

- κατακράτηση υγρών
- κεφαλαλγίες
- μαστοδυνία ή ελαφρά διόγκωση των μαστών
- διακυμάνσεις συναισθήματος, κατάθλιψη
- ακμή κοιλιακό άλγος
- οσφυαλγία

Επίδραση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης στα επίπεδα των λιπιδίων

- ✓ Σε μονοθεραπεία με οιστρογόνο: ↑ HDL-c, ↓ ολική και LDL-c
- ✓ Τα από του στόματος οιστρογόνα: ↑ τριγλυκεριδίων
- ✓ Η διαδερμική οιστραδιόλη: ↓ τριγλυκεριδίων
- ✓ Τα προγεσταγόνα δεν έχουν επίδραση στην προκαλούμενη ↓ της LDL-c από το οιστρογόνο
- ✓ Οι επιδράσεις των οιστρογόνων στην HDL-c και τα τριγλυκερίδια επηρεάζονται από το προγεσταγόνο
- ✓ Η διυρογεστερόνη και φυσική προγεστερόνη έχουν την ελάχιστη και νορεθιδρόνη και νοργεστρέλη τη μέγιστη παρεμβολή

Η επίδραση της ΘΟΥ στην Lp(a)

TABLE 1 Available therapies for reducing Lp(a)

Therapeutic options	Dosage	Percentage of Lp(a) reduction	Mechanism(s) of action
Hormone replacement therapy	CEE 0.625 mg/d	23.9	Inhibitory effect of oestrogen on the Apo(a) gene expression
	CEE 1.25 mg/d	24.3	
	Oral 17 β -estradiol 2 mg/d	12.9-44	
	Transdermal 17 β -estradiol	6	
Tibolone	2.5 mg/d	26-48	• Direct effect on the oestrogen response element of the Apo(a) gene • Direct role via androgenic properties (independently of oestrogenic effect)
Niacin	1-3 g/d	7-40	• Reduction in free fatty acid mobilisation from adipose tissues, which attenuates hepatic synthesis of ApoB • Degradation of ApoB-containing lipoproteins • Diacylglycerol acyltransferase-2 inhibition
Statins	Various compounds, usually 10-40 mg/d	6-22 or no effect	Low substrate availability for Lp(a) synthesis via reduction in LDL-C and hence ApoB
PCSK-9 inhibitors			• Increased clearance of Lp(a) by the LDL-C receptor [homology LDL-C and Lp(a)] • Low substrate availability for Lp(a) synthesis via reduction in LDL-C and hence ApoB
Alirocumab	150 mg/2 wk	30	
Evolocumab	140 mg/2 wk 420 mg/4 wk	29.5 24.5	
Mipomersen	200 mg/wk	26.4	Low availability of ApoB
Lomitamide	5-60 mg/d	17-19	Low availability of ApoB
CETP-inhibitors	Anacetrapib 10-300 mg/d Evacetrapib 30-500 mg/d	17	• Decreased flux of cholesterol into ApoB-containing lipoproteins • Decreased hepatic PCSK9 expression • Increased LDL-C receptor protein content
Eprotirome	25-200 μ g/d	27-43	Up-regulation of the LDL-C receptor
Lp(a) apheresis	Weekly or bi-weekly	50-75	Apheresis of ApoB-containing lipoproteins

Η επίδραση της ΘΟΥ στην Lp(a)

TABLE 1 Available therapies for reducing Lp(a)

Therapeutic options	Dosage	Percentage of Lp(a) reduction	Mechanism(s) of action
Hormone replacement therapy	CEE 0.625 mg/d	23.9	Inhibitory effect of oestrogen on the Apo(a) gene expression
	CEE 1.25 mg/d	24.3	
	Oral 17 β -estradiol 2 mg/d	12.9-44	
	Transdermal 17 β -estradiol 6	6	
Tibolone	2.5 mg/d	26-48	• Direct effect on the oestrogen response element of the Apo(a) gene • Direct role via androgenic properties (independently of oestrogenic effect)
Niacin	1-3 g/d	7-40	• Reduction in free fatty acid mobilisation from adipose tissues, which attenuates hepatic synthesis of ApoB • Degradation of ApoB-containing lipoproteins • Diacylglycerol acyltransferase-2 inhibition
Statins	Various compounds, usually 10-40 mg/d	6-22 or no effect	Low substrate availability for Lp(a) synthesis via reduction in LDL-C and hence ApoB
PCSK-9 inhibitors			• Increased clearance of Lp(a) by the LDL-C receptor [homology LDL-C and Lp(a)] • Low substrate availability for Lp(a) synthesis via reduction in LDL-C and hence ApoB
Alirocumab	150 mg/2 wk	30	
Evolocumab	140 mg/2 wk	29.5	
	420 mg/4 wk	24.5	
Mipomersen	200 mg/wk	26.4	Low availability of ApoB
Lomitamide	5-60 mg/d	17-19	Low availability of ApoB
CETP-inhibitors	Anacetrapib 10-300 mg/d	17	• Decreased flux of cholesterol into ApoB-containing lipoproteins • Decreased hepatic PCSK9 expression • Increased LDL-C receptor protein content
	Evacetrapib 30-500 mg/d		
Eprotirome	25-200 μ g/d	27-43	Up-regulation of the LDL-C receptor
Lp(a) apheresis	Weekly or bi-weekly	50-75	Apheresis of ApoB-containing lipoproteins

Επίδραση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης στο μεταβολισμό της γλυκόζης

- Ελάττωση των επιπέδων της ινσουλίνης και γλυκόζης νηστείας από την οιστραδιόλη
- Καμία αλλαγή στα επίπεδα γλυκόζης-ινσουλίνης από τη διαδερμική οιστραδιόλη, από άλλους
- Βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη από την p.o. οιστραδιόλη (όχι από τη διαδερμική)-αναστολή από το προγεσταγόνο
- Αύξηση της ηπατικής πρόσληψης και παγκρεατικής έκκρισης ινσουλίνης
- Διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη από p.o. οιστραδιόλη

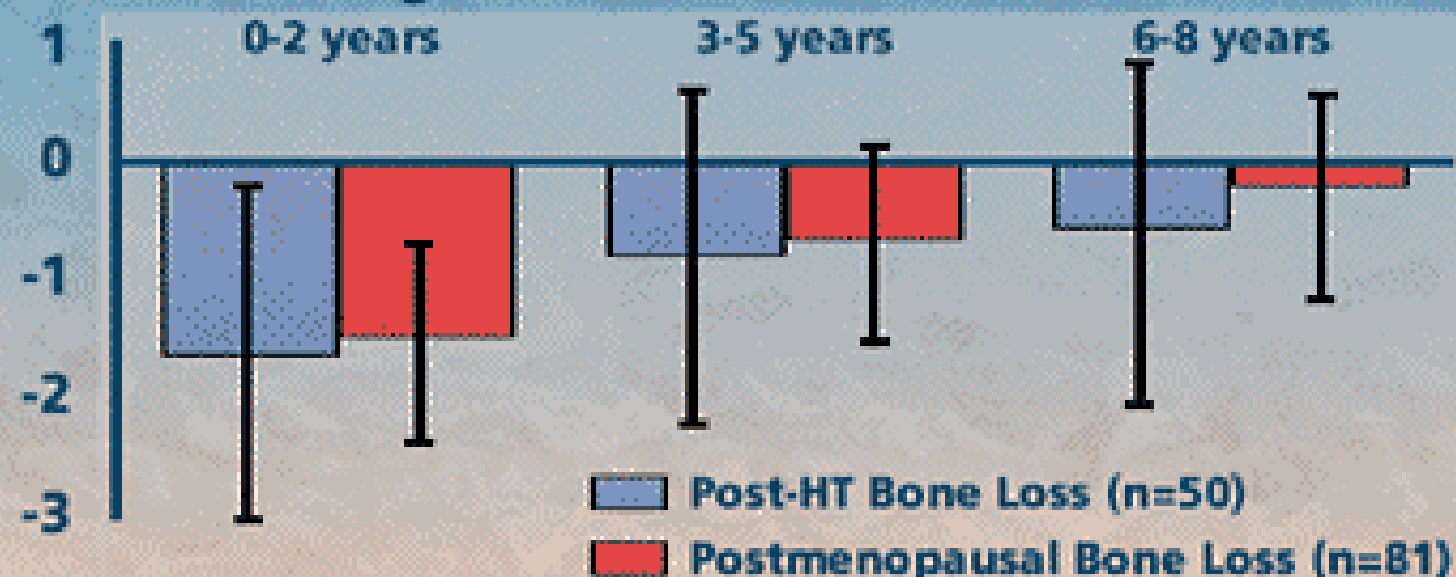
Επιπτώσεις της ΘΟΥ στην οστική απώλεια

- Η ΘΟΥ είναι αποτελεσματική στη διατήρηση της οστικής πυκνότητας, στην πρόληψη της οστεοπόρωσης και την μείωση της εμφάνισης καταγμάτων ΟΜΣΣ και ισχίου
- Θεωρείται πρώτης γραμμής σε ασθενείς με πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες <60 ετών, ιδίως όταν συνυπάρχουν μετεμμηνοπαυσιακά συμπτώματα
- ΔΕΝ ενδείκνυται μόνο για την αντιμετώπιση ή πρόληψη της οστεοπόρωσης σε γυναίκες >60 ετών
- Η δράση του οιστρογόνου είναι δοσοεξαρτώμενη
- Εναλλακτικές της ΘΟΥ θεραπείες (πχ διφωσφονικά) μετά τη διακοπή της ΘΟΥ

Bone Loss Following Discontinuation of HT Is Similar to Bone Loss Following Menopause

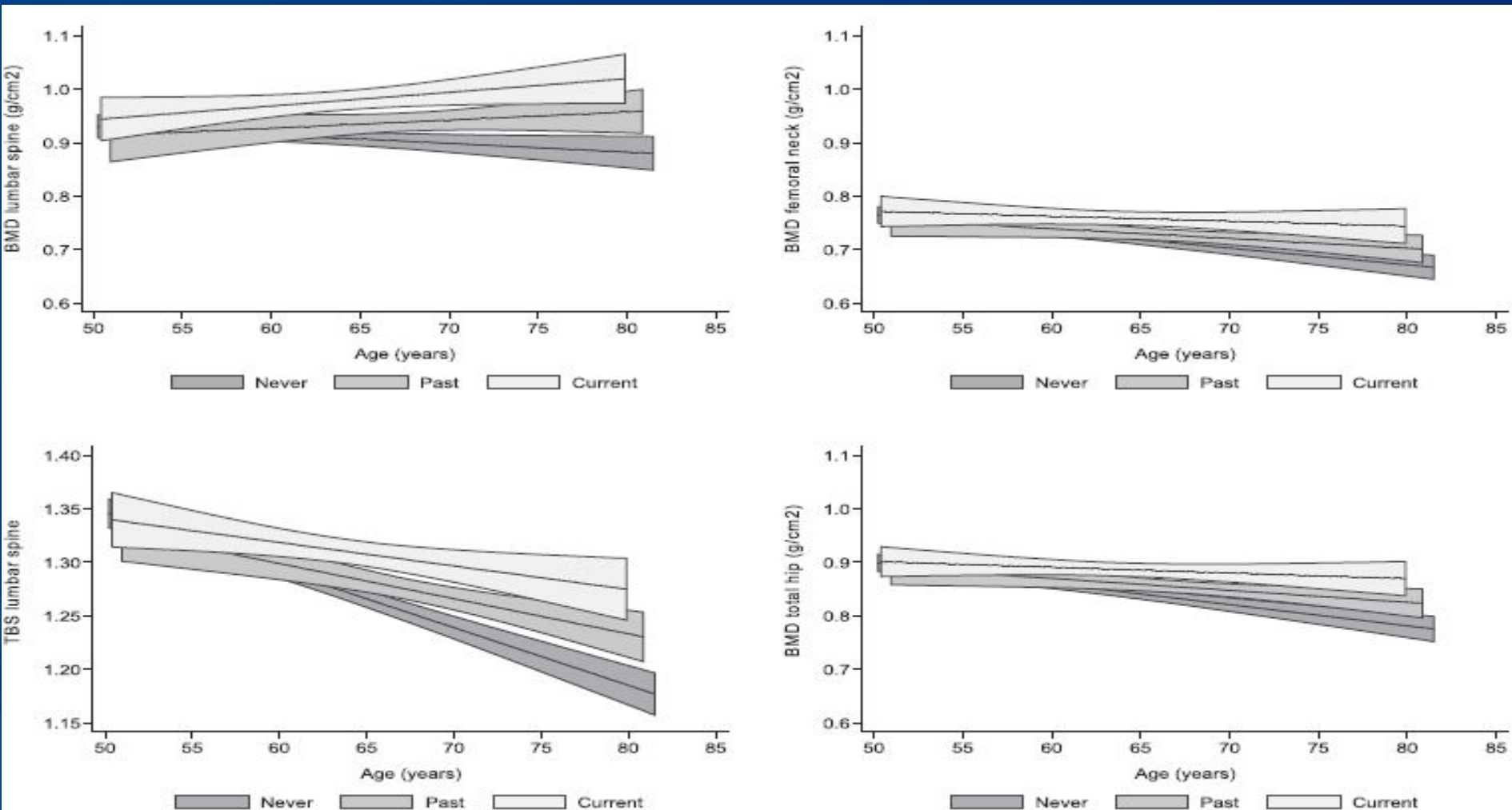
Number of Years Following Estrogen Cessation

Mean % Change $\pm$ SD from Baseline



Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Withdrawal of hormone replacement therapy is associated with significant vertebral bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001; 12(5):385-90.

The Benefit of Menopausal Hormone Therapy on Bone Density and Microarchitecture Persists After its Withdrawal



Conclusion: MHT is associated with bone microarchitecture preservation, as assessed by TBS. The effect of MHT on TBS and BMD persists at least 2 years after withdrawal. (*J Clin Endocrinol Metab* 101: 5004–5011, 2016)

Μακροχρόνιες επιπτώσεις ΘΟΥ



Women's Health Initiative (WHI) Study- Estrogen+progesterone vs placebo

- 16.608 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- 50-79 ετών
- Προγραμματισμένη διάρκεια 8,5 έτη
- 40 κέντρα στις ΗΠΑ, 1993-1998
- 8.506 ♀ έλαβαν 0,625 conjugated estrogen+ 2,5mg medroxyprogesterone/ημέρα
- 8.102 ♀ έλαβαν placebo

Women's Health Initiative (WHI)- αποτελέσματα

✓ Διακοπή στα 5,2 έτη

✓ Υπολογιζόμενος σχετικός κίνδυνος (HR):

Ισχαιμικής ΣΝ: 1,29

Ca μαστού: 1,26

ΑΕΕ: 1,41

Θρομβοεμβολικής νόσου: 2,11

Συνολική ΚΑΝ: 1,22

Ca παχέος εντέρου: 0,63

Ca ενδομητρίου: 0,83

Κάταγμα ισχίου: 0,66, ΟΜΣΣ: 0,66

Θάνατοι από κάθε αιτία: 0,98

Women's Health Initiative (WHI) Study- Estrogen alone vs placebo

- 10.739 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με ιστορικό υστερεκτομής
- 50-79 ετών
- Προγραμματισμένη διάρκεια 8,5 έτη
- 40 κέντρα στις ΗΠΑ, 1993-1998
- 5310 ♀ έλαβαν 0,625 conjugated estrogen/ημέρα
- 5329 ♀ έλαβαν placebo

Women's Health Initiative (WHI)-2 αποτελέσματα

✓ Υπολογιζόμενος σχετικός κίνδυνος (HR):

ΑΕΕ: 1,39

Θρομβωτικής νόσου : 1,33

Ca παχέος εντέρου: 1,08

Ca μαστού: 0,77

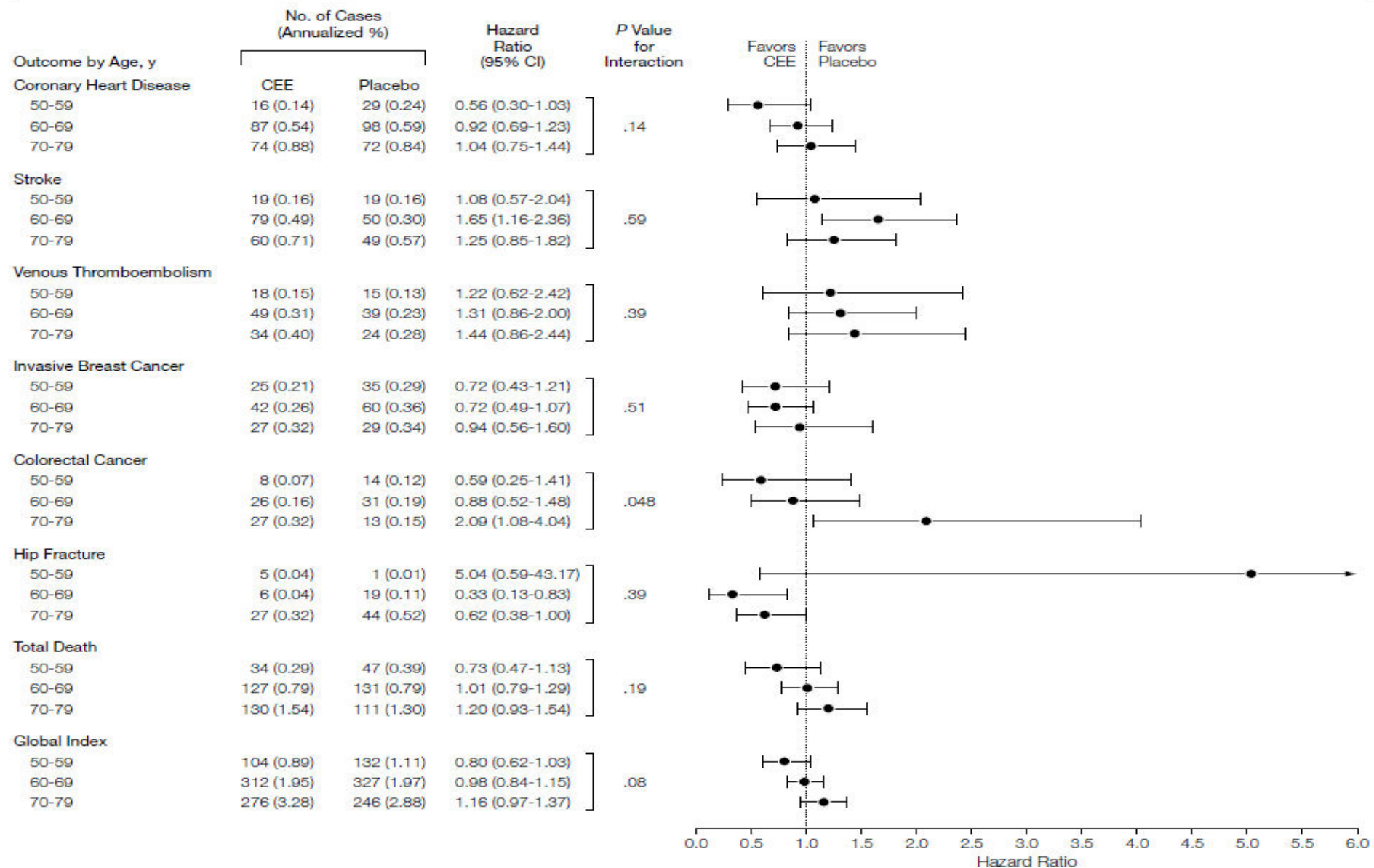
Ισχαιμικής ΣΝ: 0,91

Κάταγμα ισχίου: 0,61, ΟΜΣΣ: 0,62

Θάνατοι από κάθε αιτία: 1,08

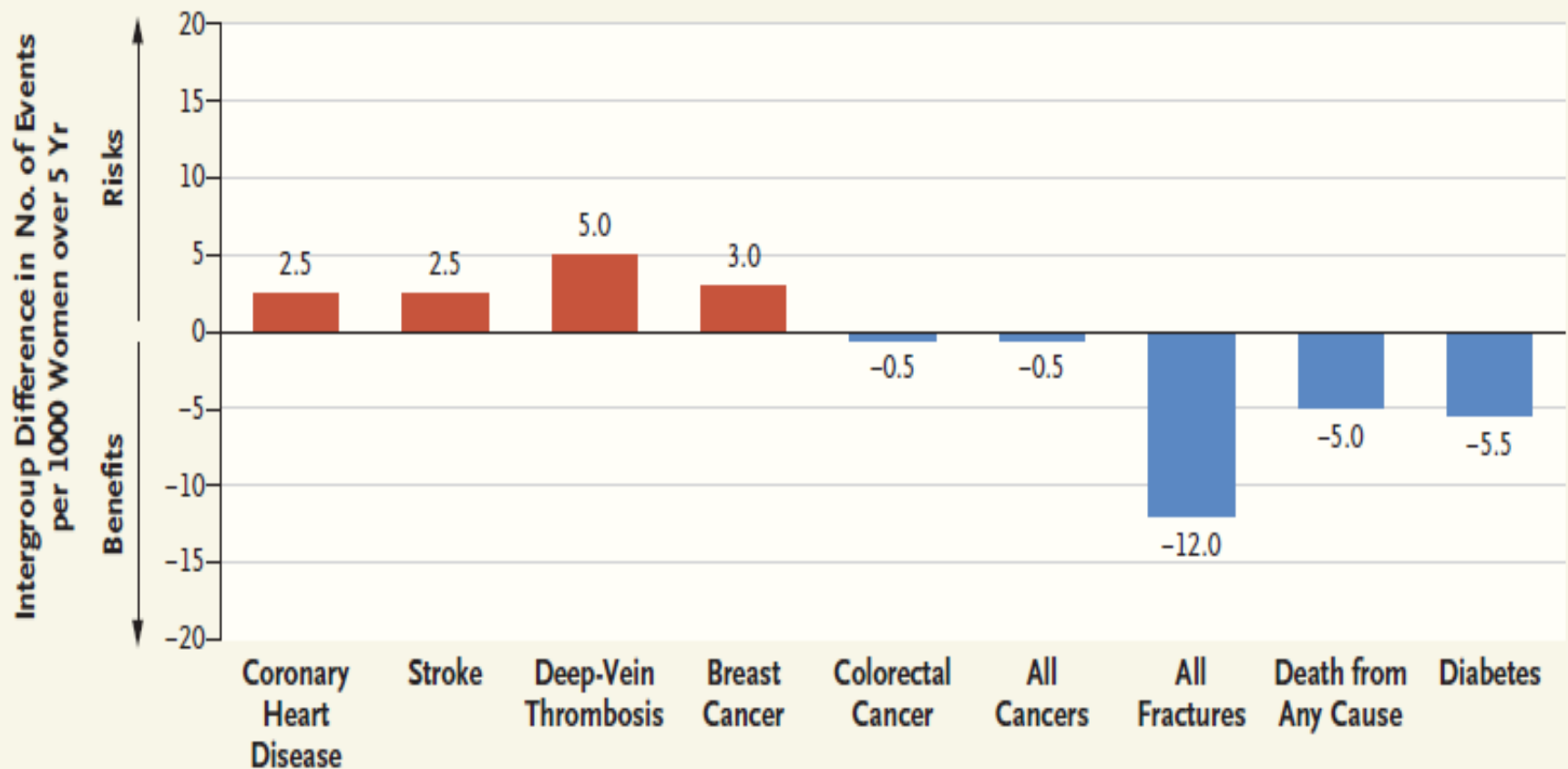
WHI-2 αποτελέσματα

Figure 5. Selected Clinical Outcomes by Participant Age and Randomization Assignment



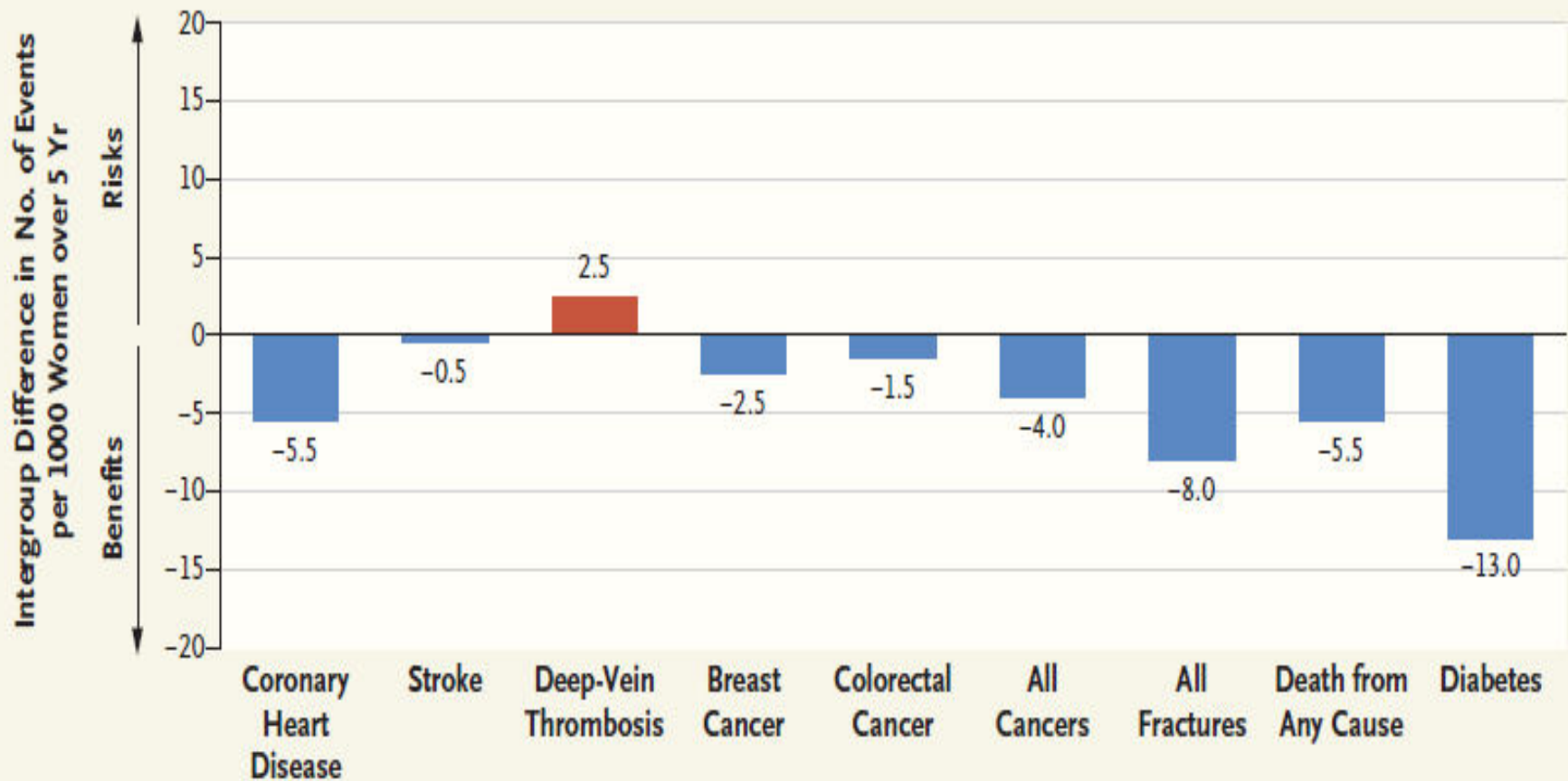
WHI - αριθμός συμβαμάτων /1000 γυναίκες σε 5 έτη

A CEE+MPA Trial



WHI-2 - αριθμός συμβαμάτων /1000 γυναίκες σε 5 έτη

B CEE-Alone Trial



Health Risks and Benefits 3 Years After Stopping Randomized Treatment With Estrogen and Progestin

Results The risk of cardiovascular events after the intervention was comparable by initial randomized assignments, 1.97% (annualized rate) in the CEE plus MPA (343 events) and 1.91% in the placebo group (323 events). A greater risk of malignancies occurred in the CEE plus MPA than in the placebo group (1.56% [n=281] vs 1.26% [n=218]; hazard ratio [HR], 1.24; 95% confidence interval [CI], 1.04-1.48). More breast cancers were diagnosed in women who had been randomly assigned to receive CEE plus MPA vs placebo (0.42% [n=79] vs 0.33% [n=60]; HR, 1.27; 95% CI, 0.91-1.78) with a modest trend toward a lower HR during the follow-up after the intervention. All-cause mortality was somewhat higher in the CEE plus MPA than in the placebo group (1.20% [n=233] vs 1.06% [n=196]; HR, 1.15; 95% CI, 0.95-1.39). The global index of risks and benefits was unchanged from randomization through March 31, 2005 (HR, 1.12; 95% CI, 1.03-1.21), indicating that the risks of CEE plus MPA exceed the benefits for chronic disease prevention.

Health Outcomes After Stopping Conjugated Equine Estrogens Among Postmenopausal Women With Prior Hysterectomy

A Randomized Controlled Trial

Results The postintervention risk (annualized rate) for CHD among women assigned to CEE was 0.64% compared with 0.67% in the placebo group (hazard ratio [HR], 0.97; 95% confidence interval [CI], 0.75-1.25), 0.26% vs 0.34%, respectively, for breast cancer (HR, 0.75; 95% CI, 0.51-1.09), and 1.47% vs 1.48%, respectively, for total mortality (HR, 1.00; 95% CI, 0.84-1.18). The risk of stroke was no longer elevated during the post-intervention follow-up period and was 0.36% among women receiving CEE compared with 0.41% in the placebo group (HR, 0.89; 95% CI, 0.64-1.24), the risk of deep vein thrombosis was lower at 0.17% vs 0.27%, respectively (HR, 0.63; 95% CI, 0.41-0.98), and the risk of hip fracture did not differ significantly and was 0.36% vs 0.28%, respectively (HR, 1.27; 95% CI, 0.88-1.82). Over the entire follow-up, lower breast cancer incidence in the CEE group persisted and was 0.27% compared with 0.35% in the placebo group (HR, 0.77; 95% CI, 0.62-0.95). Health outcomes were more favorable for younger compared with older women for CHD ($P = .05$ for interaction), total myocardial infarction ($P = .007$ for interaction), colorectal cancer ($P = .04$ for interaction), total mortality ($P = .04$ for interaction), and global index of chronic diseases ($P = .009$ for interaction).

Συμπεράσματα WHI

- Η χρήση της medroxyprogesterone δεν επιτρέπει γενίκευση στα υπόλοιπα προγεσταγόνα
- Τα οφέλη ΚΑΝ φαίνονται στις ηλικίες 50-59 ετών (↓ απόλυτου κινδύνου κατά 10 άτομα, με ↓ κατά 5 άτομα για 60-69 και ↑ 4 άτομα 70-79)
- Στα 10 έτη από την εμμηνόπαυση: -6 περιπτώσεις ΚΑΝ (vs +4, για 10-19 έτη μετά)

Συμπεράσματα WHI

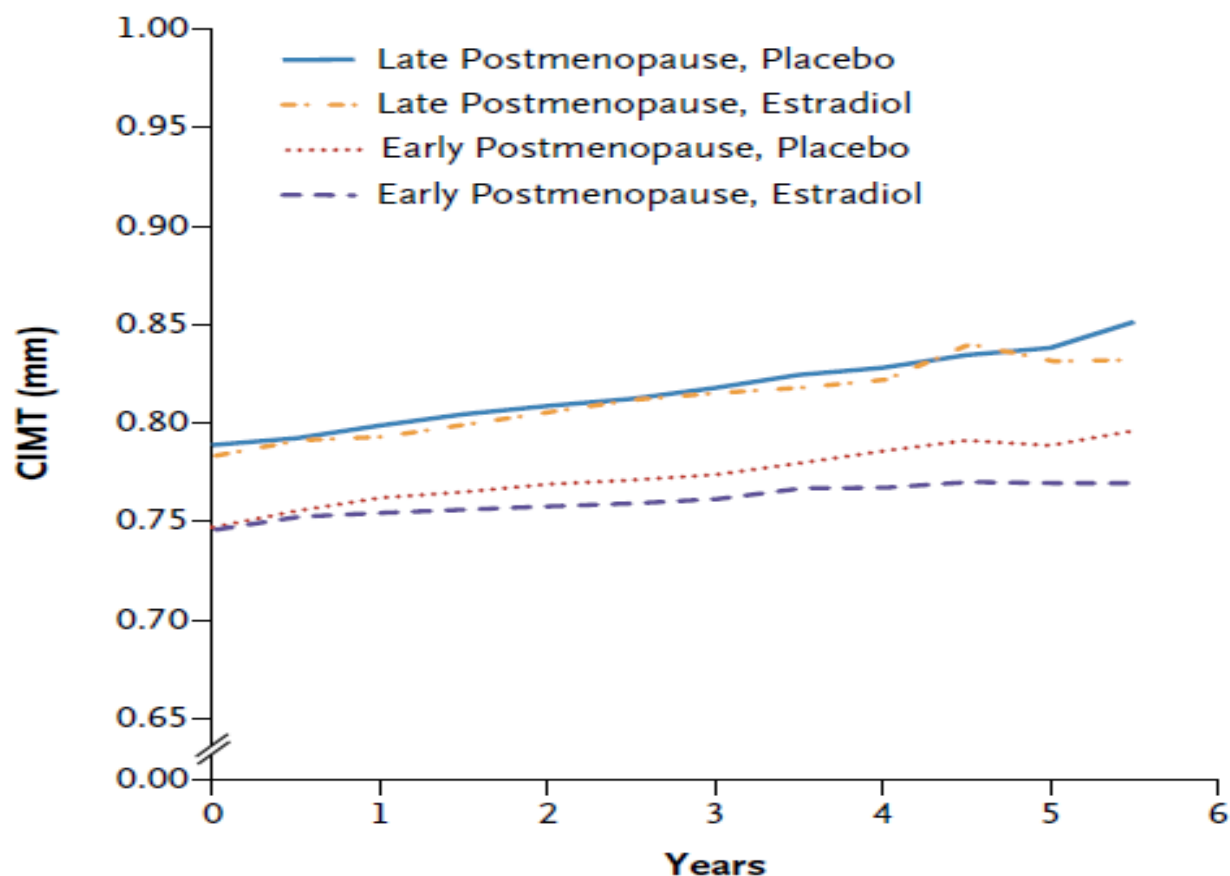
- Μελέτες παρατήρησης: μικρότερος κίνδυνος με τα διαδερμικά οιστρογόνα
- Οι επιπτώσεις των οιστρογόνων στον κίνδυνο ΚΑΝ φαίνεται να είναι δόσοεξαρτωμένες
- ΔΕΝ ΑΦΟΡΑ ΤΙΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Άλλες μελέτες

- **Nurses Health Study:** (δευτερογενής πρόληψη ΚΑΝ) HR=0,66 (estrogen alone), HR=0,72 (estrogen+progestin)
- **DOPS study:** γυναίκες στην ηλικία των 50 (πρόσφατα εμμηνοπαυσιακές), HRT :↓ 50% του κινδύνου εμφράγματος μυοκαρδίου, ΚΑΝ θνητότητας και καρδιακής ανεπάρκειας
- DOPS study: χωρίς ↑ κινδύνου Ca μαστού, ΑΕΕ
- DOPS study: 2/502 vs 1/504 περιστατικά θρομβοεμβολικής νόσου
- **“WINDOW OF OPPORTUNITY”???**

Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol

Howard N. Hodis, M.D., Wendy J. Mack, Ph.D., Victor W. Henderson, M.D., Donna Shoupe, M.D., Matthew J. Budoff, M.D., Juliana Hwang-Levine, Pharm.D., Yanjie Li, M.D., Mei Feng, M.D., Laurie Dustin, M.S., Naoko Kono, M.P.H., Frank Z. Stanczyk, Ph.D., Robert H. Selzer, M.S., and Stanley P. Azen, Ph.D., for the ELITE Research Group*



Πίνακας 7. Εξατομίκευση της ΟΘ σύμφωνα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Υψηλός καρδιαγγειακός κίνδυνος: ΟΧΙ ΟΘ

- Ηλικία >60 έτη
- Ηλικία εμμηνόπαυσης >10 έτη
- Μακροχρόνιος κακά ρυθμισμένος σακχαρώδης διαβήτης
- Κλινικά εμφανής καρδιαγγειακή νόσος

Ενδιάμεσος κίνδυνος: διαδερμική ΟΘ

- Ηλικία εμμηνόπαυσης 5-10 έτη
- Δυσλιπιδαιμία
- Παχυσαρκία, ιδιαίτερα κεντρικού τύπου
- Κάπνισμα
- Υπέρταση
- Σακχαρώσης Διαβήτης

Μικρός κίνδυνος: οποιοσδήποτε σκεύασμα ΟΘ

Ρόλος του προγεσταγόνου στον κίνδυνο Ca μαστού

- Δεν υπάρχουν απευθείας συγκρίσεις μεταξύ διαφορετικών προγεσταγόνων
- Δεδομένα από μεγάλες μελέτες παρατήρησης καταδεικνύουν ότι η φυσική προγεστερόνη και η διυδρογεστερόνη σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο Ca μαστού
- Η κυκλική χορήγηση σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με την συνεχή χορήγηση

Άλλες δράσεις της ΘΟΥ- αντικρουόμενα στοιχεία

- Άνοια
- Ca ωοθηκών
- Ca ενδομητρίου
- Χολολιθίαση

Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies

Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer*

Lancet 2015; 385: 1835-42

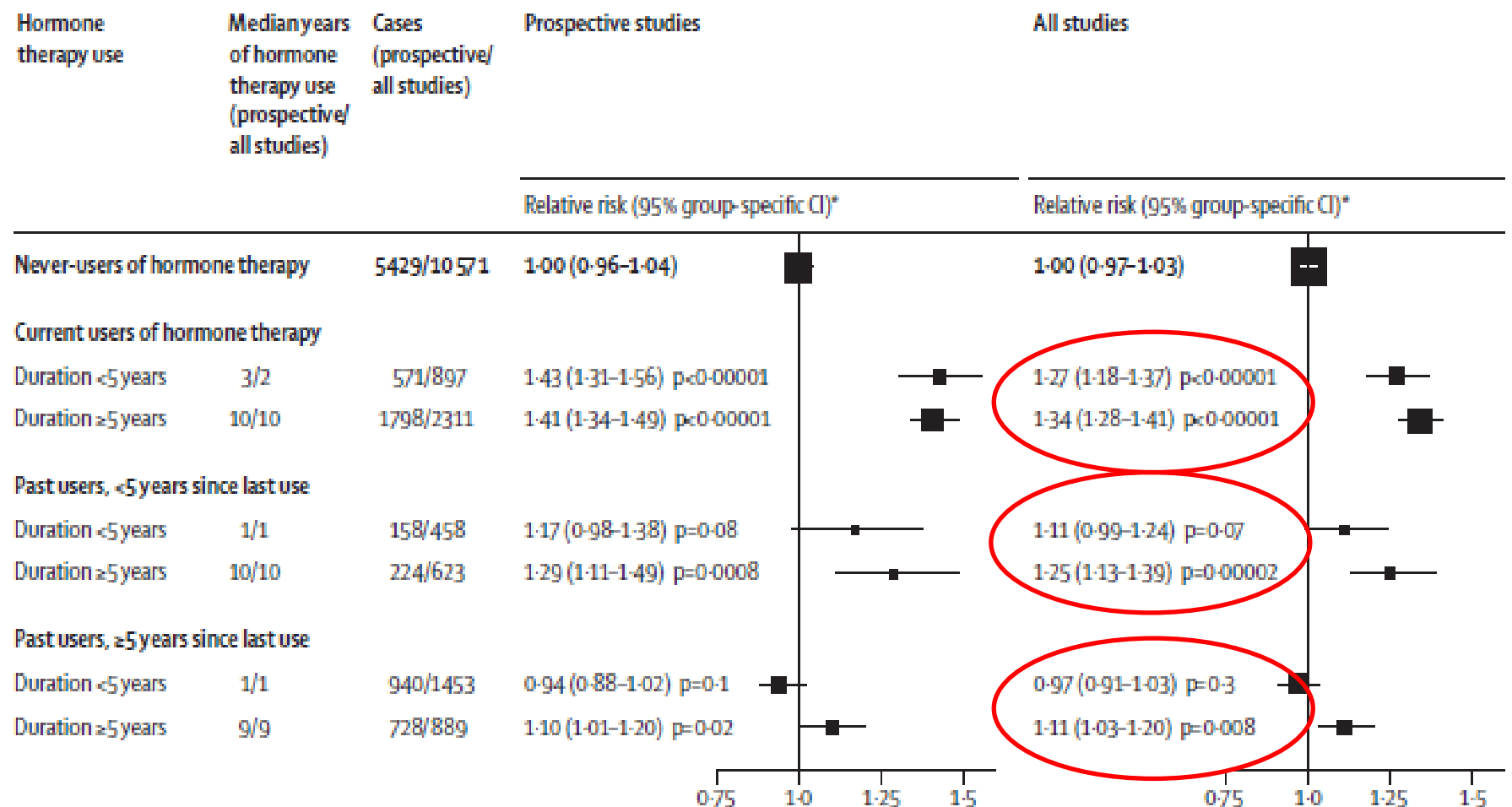


Figure 2: Relative risk of ovarian cancer by duration of use in current and past users of hormone therapy

Εναλλακτικές μορφές θεραπείας

- Τιμπολόνη
- Τεστοστερόνη (5-10mg/ημέρα)
- Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) (fluoxetine, paroxetine)
- Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitors (SNRIs) (velfaxanine)
- Gabapentin, Clonidin
- Φυτοοιστρογόνα (soy isoflavones, black cohosh, valeriana)
- Διακολλικά οιστρογόνα

Τιμπολόνη

- Στεροειδές με οιστρογονικές, προγεστερονικές και ανδρογονικές δράσεις
- Αποτελεσματική στην βελτίωση των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων
- Μείωση του κινδύνου σπονδυλικών και μη-σπονδυλικών καταγμάτων (45%, 26% αντίστοιχα)
- ↓ κινδύνου ΑΕΕ (47%)
- Αντικρουόμενα στοιχεία για Ca μαστού

Φυτοοιστρογόνα

- Είναι ουσίες που παράγονται από τα φυτά με χημική δομή ανάλογη με αυτήν της ανθρώπινης οιστραδιόλης.
- Οι τέσσερις κύριες κατηγορίες περιλαμβάνουν: **ισοφλαβόνες, κουμεστάνες, λιγνάνες και στιλβένες**
- Η αποτελεσματικότητα της εκάστοτε ουσίας εξαρτάται από το μεταβολισμό της στο έντερο, τη συγγένεια προς τους οιστρογονικούς υποδοχείς και την οιστρογονική δραστηριότητα
- Ευεργετικές ιδιότητες στη χορήγηση φυτοοιστρογόνων, τόσο in vivo όσο και in vitro, όμως απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να αξιολογήσουμε την αποτελεσματικότητα και ασφάλειά τους στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- Οφέλη, αναφορικά με τη συχνότητα των εξάψεων και το βαθμό της κολπικής ξηρότητας, τα οποία όμως εκτιμήθηκαν ως κατώτερα του αποτελέσματος της ΘΟΥ

Γενικά μέτρα

- Άσκηση
- Δίαιτα (χαμηλή πρόσληψη ζωικού λίπους, αποφυγή πικάντικων φαγητών)
- Διακοπή καπνίσματος
- Περιορισμός αλκοόλ

Εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα

ΝΑΙ

Εξάψεις και
ουρογεννητικά
συμπτώματα

Αντενδείξεις για
ΘΟΥ

ΝΑΙ

Εναλλακτικές θεραπείες
(βενλαφαζίνη, SSRIs)

Εκτίμηση κάθε έτος

Ουρογεννητικά
συμπτώματα μόνο

Κολπική χρήση
οιστρογόνων

ΟΧΙ

Οιστρογόνο/προγεστερόνη (ή
οιστρογόνο μόνο σε υστερεκτομή)
Τιμπολόνη

ΟΧΙ

Ασυμπτωματικές
γυναίκες με
παράγοντες κινδύνου
για οστεοπόρωση

Ασβέστιο,
βιταμίνη D, άσκηση
ΘΟΥ??

Εκτίμηση κάθε έτος

Γυναίκες με
οστεοπόρωση

Ασβέστιο/βιταμίνη
D
Αντι-
οστεοκλαστική ή
οστεοαναβολική
αγωγή

Η πραγματικότητα στην Ελλάδα

- Φόβος από την πλευρά των ασθενών («ορμόνες»....)
- Φόβος και ανεπάρκεια γνώσεων από τους γιατρούς
(«προσπάθησε να το αντέξεις μόνη σου»...)
- Ελάχιστα ιατρεία εμμηνόπαυσης στην Ελλάδα
- Αποθάρρυνση των ασθενών
- Έλλειψη διαθέσιμων σκευασμάτων-επιλογών



Συμπεράσματα

1. Η εμμηνόπαυση είναι μία περίοδος σημαντικών μεταβολικών αλλαγών στη ζωή της γυναίκας
2. Σχετίζεται με αύξηση του καρδιαγγειακού και καταγματικού κινδύνου
3. Τα συμπτώματα που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής είναι πολλαπλά και μη ειδικά (ΔΔ από άλλες παθήσεις)
4. Απαιτείται η λήψη λεπτομερούς ιστορικού, εκτίμηση καρδιαγγειακού και καταγματικού κινδύνου, καθώς και του κινδύνου επιπλοκών από τη ΘΟΥ (Ca μαστού, θρομβώσεις)
5. Η ΘΟΥ είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις πρώιμης εμμηνόπαυσης και πρώιμης ωοθηκικής ανεπάρκειας

Συμπεράσματα

5. Η ΘΟΥ έχει σημαντικά οφέλη στα συμπτώματα της ποιότητας ζωής, στη μείωση του κινδύνου κατάγματος σε ΟΜΣΣ και ισχίο, στη μείωση του κινδύνου Ca παχέος εντέρου
6. Πιθανά μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου αν γίνεται έναρξη νωρίς και για μικρό χρονικό διάστημα (5 έτη)
7. Μικρή αύξηση κινδύνου Ca μαστού, σε μεγάλες ηλικίες
8. Σημαντικές διαφορές ανάλογα με την οδό χορήγησης, τη δόση, τη διάρκεια και το προγεσταγόνο
9. Σε κάθε περίπτωση απαιτείται εξατομίκευση θεραπείας προσαρμοσμένη στην καθεμία ασθενή ξεχωριστά

“HRT is like an airplane....
The difficulty is when it takes-off
and when it lands.....”

J.C. Stevenson



Ευχαριστώ για την προσοχή σας