

KORISTI I RIZICI HORMONSKOG NADOMJESNOG LIJEČENJA - STAV GINEKOLOGA

VELIMIR ŠIMUNIĆ i MARINA ŠPREM GOLDŠTAJN

CENTAR ZA KLIMAKTERIJ I POSTMENOPAUZU
KLINIKA ZA ŽENSKÉ BOLESTI I PORODE
KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA ZAGREB I MEDICINSKOG FAKULTETA
SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

UVOD

Prosječna životna dob žene neprestano se produljuje, te se danas, u razvijenim zemljama i u Hrvatskoj, kreće u rasponu od 76 do 81 godine. U posljednjih sto godina očekivano trajanje života žene povećalo se za prosječno trideset godina. Starenje žene određeno je sinergističkim djelovanjem genetskih, hormonskih i vanjskih čimbenika. S obzirom na hormonske čimbenike, fina ravnoteža između aktivnosti hormona i lokalnih staničnih autoregulacijskih mehanizama počinje se gubiti nakon 45-te godine života, što za posljedicu ima niz poremećaja i sindroma. U nepovoljnim hormonskim uvjetima, u pre i poslijemenopauzi, živi gotovo 45% žena u Hrvatskoj. To je razdoblje prirodnih starosnih promjena, znatno smanjene kvalitete života, ali i najvišeg rizika za brojne metaboličke i maligne bolesti.

Od četrdeset i pete godine započinju aterosklerotične promjene koje su najintenzivnije od pedesete do šestdesete godine života. U tom životnom periodu najbrže progrediraju osteoporotične promjene. Od šestdesete do sedamdesete godine povećava se rizik nastanka kardiovaskularnih bolesti, karcinoma dojke i endometrija, te vertebralnih prijeloma. Uz pad intelektualnih i kognitivnih funkcija i demenciju, od sedamdesete godine povećava se rizik prijeloma kuka.

Starenjem se povećava rizik za nastanak zloćudnih bolesti. Od pedesete godine povećava se rizik za nastanak raka vrata maternice, jajnika, dojke, pluća, kolorektalnog karcinoma, te raka endometrija koji čine 80% svih karcinoma.

Štetne životne navike dodatno umanjuju kvalitetu života i povećavaju zdravstvene rizike za niz simptoma i bolesti u postmenopauzi. To posebno vrijedi za pušenja cigareta, prekomjerno uzimanje alkoholnih pića, loše prehrambene navike i tjelesnu neaktivnost. Uz starenje, menopauza i pretilost značajno povećavaju rizik nastanka niza bolesti. Zato je od posebne važnosti potaknuti žene u postmenopauzi da redovito vježbaju, zdravo se hrane, održavaju normalnu tjelesnu težinu i prestanu

pušiti, te umjereno konzumiraju alkohol. Nedvojbeno je dokazano da hormonsko nadomjesno liječenje uz probir bolesti i pravovremenu medicinsku intervenciju rezultiraju zdravstvenom dobrobiti.

Potpuna dobrobit HNL-a može se očekivati samo onda kada se ono pravodobno započne primjenjivati tj. u perimenopauzi ili u prve dvije do tri godine postmenopauze. Samo tada se može očekivati dobrobit HNL-a u smislu ublažavanja simptoma menopauze, neuroprotektivni učinak na CNS, zaštita zdravlja kostiju tj. prevencija osteoporotičnih fraktura, zdravlje kardiovaskularnog sustava prevencijom ateroskleroze, te sprečavanje urogenitalne atrofije (UGA). Prema tomu, nedvojbeno dobrobit primjene HNL-a je ublažavanje menopauzalnih simptoma, neuroprotektivnost i povećanje indeksa kakvoće življenja u postmenopauzi.

Primjena HNL-a je jedini oblik liječenja nesanice i umora koji ih umanjuje za 50-70%. Uz HNL u žena s menopauzalnim simptomima dolazi do poboljšanja verbalne memorije, opreznosti, rasudjivanja i motoričke brzine. U žena koje počnu koristiti HNL u prve tri godine postmenopauze, u periodu od 10 godina, smanjuje rizik za nastanak Alzheimerove bolesti za 35%. HNL, bez dvojbe, poboljšava kvalitetu života u perimenopauzi djelujući na simptome menopauze, san, opće zdravlje, urogenitalnu atrofiju, libido, kožu, anksiolizu, kogniciju, sastav tijela, emotivnost i vitalnost. Metaanalize randomiziranih studija su pokazale da je primjena niskodozažnog HNL-a umanjuje tzv. green climacteric score, poremećaj sna (insomniju), poboljšava simptome menopauze, UGA, mineralnu gustoću kostiju, kao i primjenom viših doza HNL-a, te poboljšava funkciju sukortikalnog i kortikalnog dijela mozga.

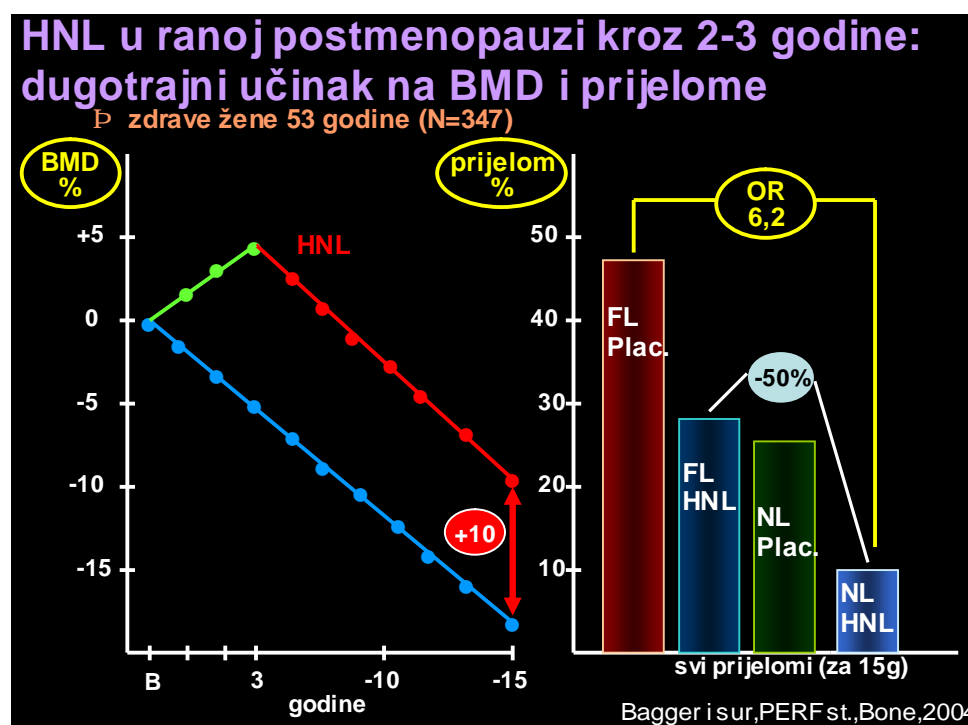
HNL U PREVENCIJI I LIJEČENJU OSTEOPOROZE

Estrogeni izravno i neizravno utječu na zdravlje kosti. HNL utječe na prevenciju osteoporotičnih prijeloma povećanjem mineralne gustoće kostiju i kvalitete kosti, što dovodi do koštanje pregradnje kao u premenopauzi. Učinkom na središnji živčani sustav, mišićnu snagu i smanjenje padova, HNL prevenira prijelome. Uz dodatak kalcija i vitamina D, HNL dodatno poboljšava prevenciju prijeloma.

Kao potencijalni prediktori osteoporoze i prijeloma navode se vrlo niska razina estradiola (manje od 5 pg/mL), kod koje je relativni rizik (RR) za frakture od 2.5. Razina estradiola između 7-15 pg/mL povećava mineralnu gustoću kostiju za 12%, te je dva puta niži rizik fraktura. Povišeni SHBG, čime se smanjuje udjel slobodog aktivnog estrogena, čini RR za frakture od 2.3. Nizak estradiol i visok SHBG, čineći RR za frakture 7.0, značajno povećavaju rizik fraktura. U žena s osteoporozom, markeri koštanje pregradnje su povišeni za 10-20%.

Osteoprotektivni učinak očituje se ako se HNL počne koristiti u ranoj postmenopauzi, nakon dvije do tri godine korištenja. Nakon dvije godine korištenja, dolazi do porasta mineralne gustoće kostiju na svim lokacijama za 6-12%. Korištenje HNL-s smanjuje rizik za nastanak fraktura za 30-50% i povećava retenciju zubi za 30-50%. Rezultati WHI studije su pokazali da se korištenjem kombiniranog ili estrogenskog HNL-a postiže redukcija rizika fraktura za 25-40%. Nedvojbeno je dokazano da je učinak estrogenskog HNL-a bolji od kombiniranog HNL-a. Također, pokazalo se da je noretisteron acetat učinkovitija gestagenska komponenta u usporedbi s medroksiprogesteron acetatom u redukciji rizika fraktura. Iako postoje radovi koji su pokazali da je, nakon prekida korištenja HNL-a, rezidualni učinak kratak, opsežna studija Bagger i Christiansena je ukazala da tri godine njihove tzv. catch-up terapije zauvijek održava zdravlje kostiju, te za 50% trajno smanjuje rizik od fraktura (Slika 1). U studiji NORA je dokazano da je posebna prednost HNL-a smanjenje rizika fraktura i u žena koje nisu u rizičnoj skupini (low risk) ili je rizik nepoznat, a uz utvrđenu osteopeniju imaju najčešće prijelome. Za postizanje zaštite kostiju, dijelu pacijentica, njih 20%, potrebno je dugotrajno korištenje HNL-a. Rani početak HNL-a i viša doza imaju bolji učinak na zdravlje kosti. Utvrđeno je da na kost zaštitno djeluju i niže doze HNL-a. Iako ima više rezistentnih pacijentica tzv. low responders, njih 5-8%, uz dovoljno kalcija i vitamina D povećava se mineralna gustoća kostiju za 2-8%, bez obzira na dob žene. Vrlo niska doza (ultra low dose) nije uvijek dostatna za antiresorptivni učinak na vratu femura, a u dijela žena je slabiji učinak i na valove vrućine. Svi lijekovi za osteoporozu imaju nisku suradljivost pacijentica, 25-30% nakon jedne godine korištenja.

Slika 1.



Koje su prednosti HNL-a u prevenciji i liječenju osteoporoze? HNL je jedini preparat koji ima pozitivan učinak na menopauzalne simptome, urogenitalnu atrofiju i osteoporozu. Djeluje na svim lokacijama skeleta povisujući mineralnu gustoću kostiju, kvalitetu i snagu kostiju, te smanjuje prijelome. HNL ima podjednak učinak na spužvastu i kompaktnu kost. Naročit osteoprotektivni učinak HNL ima u skupini mlađih postmenopauzalnih žena s niskim rizikom i u skupini fast losersa (brzi gubitak kostiju). Stoga se, po preporuci IV. hrvatskog konsenzusa o HNL-u u klimakteriju i postmenopauzi, HNL smatra prvim izborom za prevenciju osteoporoze.

HNL U PREVENCIJI I LIJEČENJU UROGENITALNE ATROFIJE

Urogenitalno starenje (UGS) je složena kaskada simptoma donjeg urotrakta, genitalnog sustava i zdjeličnog dna uzrokovana hipoestrogenizmom žena u poslijemenopauzi. Proces urogenitalnog starenja zahvaća najmanje 50% žena u poslijemenopauzi. Gotovo 1/3 žena u životnoj dobi iznad 60.-te godine života ima simptome manjka estrogena, a nakon 75.-te godine gotovo 2/3 žena navodi urogenitalne tegobe zbog gubitka estrogena. Iako nema točnih epidemioloških podataka o učestalosti UGS-a, vjerojatno stoga što žene i dalje smatraju da su urogenitalne tegobe sastavni dio procesa starenja, danas se zna da UGS zahvaća 15% žena u priemenopauzi, 10-40% žena u poslijemenopauzi, te 10-25% žena pod sistemskom hormonskom nadomjesnom terapijom.

Patogeneza UGS-a i povezanost s estrogenim deficitom izravno korelira s nazočnošću estrogenskih i progesteronskih receptora u vaginalnom epitelu, trigonumu mokraćnog mjehura, uretri i potpornim strukturama zdjeličnog dna, urogenitalnim ligamentima i mišićjima zdjeličnog dna. Otkrićem estrogenskih α i β receptora i njihovom različitom biološkom funkcijom može se protumačiti različiti simptomatski odgovor na podjednaki pad razine estrogena u peri i poslijemenopauzi, kao i na iste pripravke hormonskog nadomjesnog liječenja. Dokazano je da 10-25% žena pod sistemskom hormonskom nadomjesnom terapijom navodi simptome atrofičnog vaginitisa, unatoč činjenici da su ostali menopauzalni simptomi uspješno kontrolirani. To se može tumačiti individualnom i heterogenom raspodjelom estrogenskih receptora u rodnici (dominantno α) i mozgu (dominantno β) kao i njihovom različitom osjetljivošću na vezivanje estrogenskih pripravaka i načinu njihove primjene.

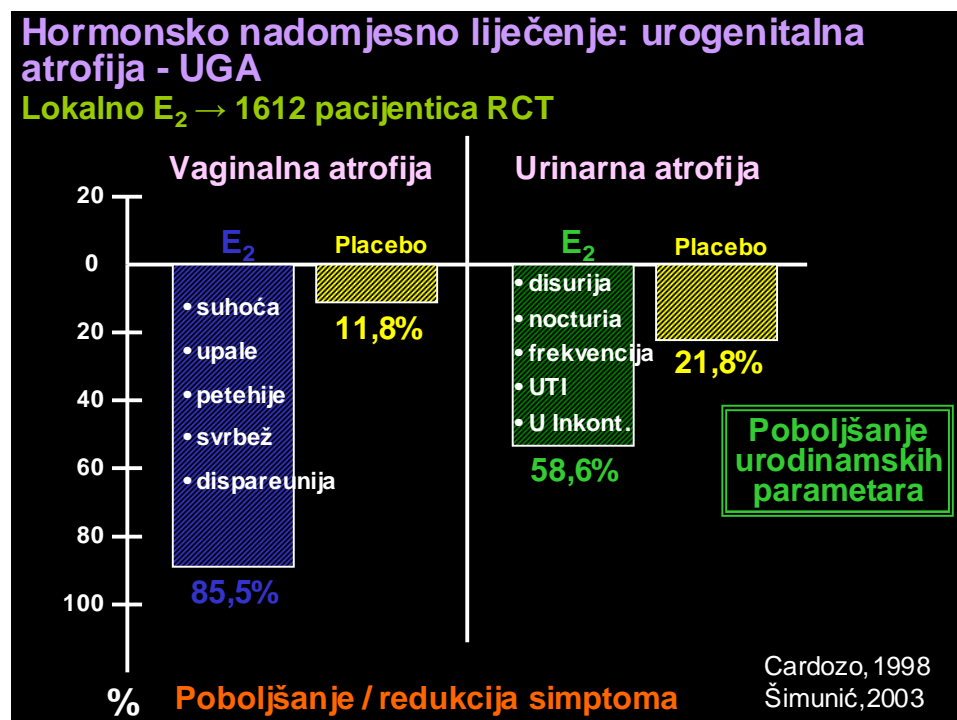
Manjak estrogena u poslijemenopauzi predstavlja značajan čimbenik nastanka strukturnih i funkcionalnih promjena u svim anatomskim slojevima rodnice, uretre i mokraćnog mjehura što se klinički očituje nizom simptoma kao što su vaginalna suhoća, pečenje, dispareunija, učestalo dnevno i noćno mokrenje, recidivirajuće uroinfekcije, urgencija, urgentna i statička inkontinencija mokraće.

Estrogeni održavaju zdravlje vaginalnog epitela i okolnih struktura putem dva načina: poticanjem zdjelječnog vaskularnog protoka što omogućuje dostatno vlaženje rodnice i estrogen-ovisnom glikogenizacijom vaginalnog epitela. Poznato je da se recidivi uroinfekcija nalaze u 20% žena iznad 60. godina, a u dobi iznad 80. godina u čak 25-50% žena. Dokazano je da lokalna estrogenska terapija značajno umanjuje učestalost uroinfekcija žena u poslijemenopauzi (Slika 2).

U bolesnica sa SIU lokalna estrogenska terapija djeluje istim mehanizmima uz poticanje alfa adrenergičkog kontrakcijskog odgovora uretralne glatke muskulature na endogene kateholamine. Objektivno, dolazi do povećanja uretralnog tlaka zatvaranja, funkcijske dužine uretre i uretralnog otpora (Slika 2). Osim u liječenju početne SIU, primjena lokalnih estrogenskih pripravaka preporuča se i prijeoperacijski, za poboljšanje vitalnosti vaginalne sluznice žena u poslijemenopauzi.

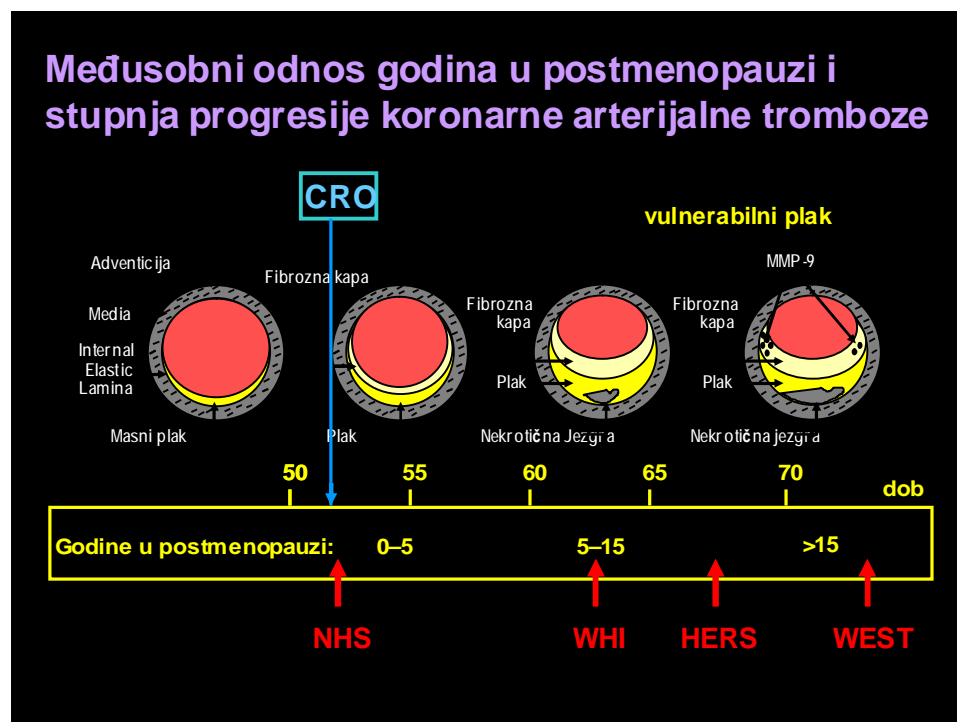
U slučaju nepodnošenja sistemskog nadomjesnog hormonskog liječenja, simptoma i znakova atrofije urogenitalnog sustava bez ostalih menopauznih tegoba, te nazočnosti urogenitalnih tegoba unatoč sistemskom nadomjesnom liječenju, rabe se lokalni estrogenski pripravci u obliku estrogenskih vaginalnih krema, koje sadrže konjugirani estrogen ili estradiol, vaginalni estriolski i estradiolski prsteni ili vaginalne tablete uz postupno otpuštanje 17 beta estradiola.

Slika 2.



HNL I PRIMARNA KARDIOVASKULARNA PREVENCIJA

Slika 3.



U razvijenim zemljama, kardiovaskularne bolesti (KVB) vodeći su uzrok morbiditeta i mortaliteta u žena nakon 50.-te godine života. Učestalost KVB-i raste nakon menopauze, i u bilo kojoj dobi žene u postmenopauzi imaju značajno veću učestalost KVB u usporedbi s ženama u premenopauzi.

Manjak estrogena ima važnu ulogu u etiopatogenezi KVB-i u žena. Osim izravnog učinka ovarijskih hormona na stijenku krvne žile, gubitak funkcije jajnika i posljedično smanjenje razine steroidnih hormona uzrokuje značajne metaboličke i patološke promjene koje negativno utječu na kardiovaskularni sustav.

Na slici 3. prikazana je progresija ateroskleroze s dobi. Progresija ateroskleroze uključuje složeni niz upalnih procesa koje dovode do nastanka zrele i komplicirane aterosklerotske lezije. Posebno se naglašava povezanost između vremena provedenog u postmenopauzi i stupnja progresije ateroskleroze. Smatra se da se rezultati velikih randomiziranih studija razlikuju upravo u različitim obilježjima ispitanica, posebice vremenu provedenom u postmenopauzi, a time i različitim zatečenim promjenama na krvnim žilama.

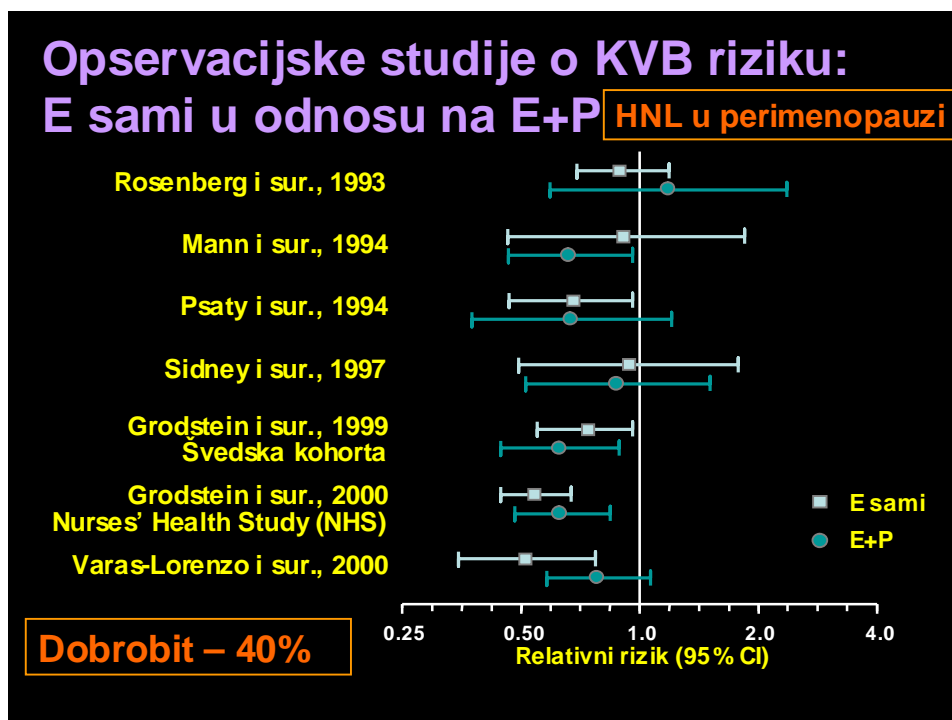
Danas se povećana učestalost KVB-i u žena nakon menopauze tumači kao multifaktorijalna bolest u kojoj manjak estrogena nedvojbeno ima važno mjesto. Korištenje HNL-a ima značajne metaboličke učinke na kardiovaskularni sustav, te izravni učinak na arterijsku funkciju. Utječe na promjene u razini lipida i lipoproteina, metabolizam glukoze i inzulina, hemostatske čimbenike, upalne markere i distribuciju

masnog tkiva, kao i promjene u vaskularnoj stijenci stvaranjem dušikova oksida, te povoljnog odnosa prostaciklina i tromboksana. Brojni su radovi u proteklih trideset godina dokazali dobrotvorne učinke estrogena na kardiovaskularni sustav djelujući na funkciju endotelnih stanica, relaksaciju glatkih mišićnih stanica, smanjenu adheziju i agregaciju trombocita, promoviranje ginekoidne distribucije masti.

Različita su mišljenja i rezultati kliničkih studija o učinku HNL-a na prevenciju kardiovaskularne bolesti. Razlog tomu mogu biti različita osnovna obilježja ispitanica uključenih u studije, kao što su životna dob, indeks tjelesne težine, godine provedene nakon menopauze, preegzistentne kardiovaskularne bolesti, prisutnost rizičnih čimbenika kao što su debljina i hipertenzija. Različiti rezultati tumače se razlikom u početku korištenja HNL-a nakon menopauze, kao i u različitim protokolima i dozama koje su se koristile u tim studijama.

Rezultati o učinku estrogenskog hormonskog nadomjesnog liječenja (ENL) ili kombiniranog HNL-a u primarnoj prevenciji KVB-i dolaze većinom iz opservacijskih studija koje, unatoč ograničenjima takvih studija, kontinuirano dokazuju smanjenje kardiovaskularnih događaja u 40% korisnica HNL-a (Slika 4.).

Slika 4.



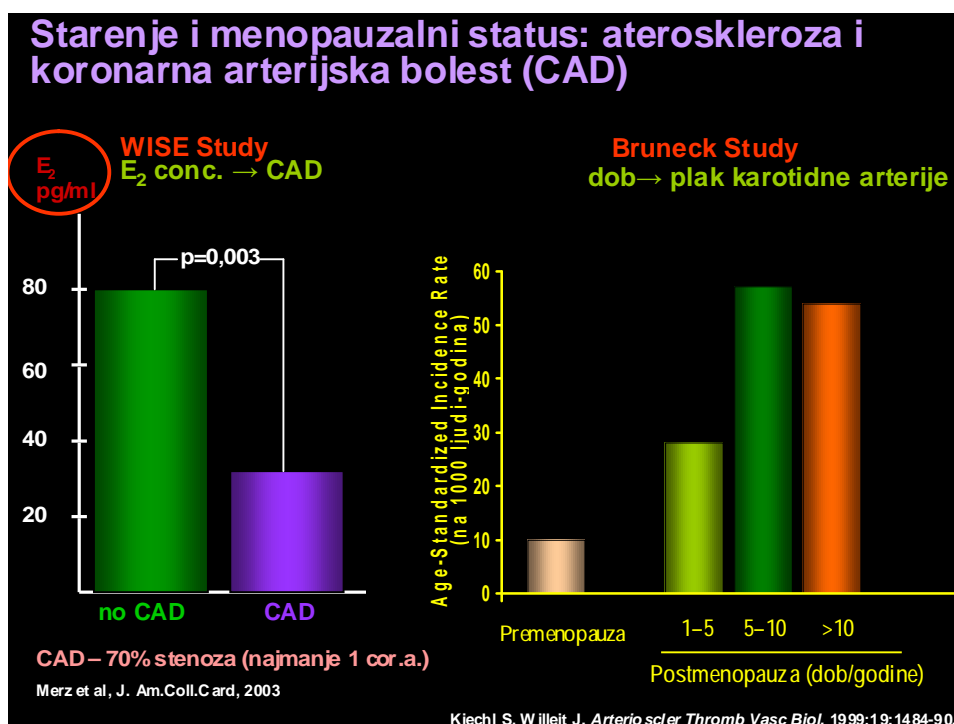
Metaanalize epidemioloških studija su pokazale da žene koje su koristile estrogene imaju 34% manji relativni rizik kardiovaskularnih događaja u usporedbi s ženama koje nisu koristile takav oblik liječenja. No, dvije velike randomizirane kliničke studije

Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II) i Women's Health Initiative (WHI) su zaključile da HNL nema uloge u primarnoj i sekundarnoj prevenciji KVB-i u žena. WHI studija, u kojoj su korišteni konjugirani estrogeni i medroksiprogesteron acetat, prekinuta je zbog povećane incidencije raka dojke, nedvojbeno prerano za procjenu bilo kakvog učinka na kardiovaskularni sustav. Nedostatak koristi u randomiziranim kliničkim studijama tumači se ranim štetnim učincima HNL-a koji su posljedica prolaznog porasta trombogeneze i nepovoljnog vaskularnog remodeliranja. No, čini se da to može biti posljedica visoke startne doze koja je neprimjereno visoka životnoj dobi korisnice HNL-a.

To se može izbjeći u opservacijskim studijama u kojima su žene mlađe, a startne doze su primjerene životnoj dobi. Kasniji pozitivan učinak posljedica je estrogenskog učinka na metaboličke rizične čimbenike tj. lipide, glukozu i inzulin, kao i izravnog arterijskog učinka što rezultira smanjenjem aterogeneze. Stoga je preporuka da adekvatni HNL protokoli mogu omogućiti pozitivan koronarni učinak, bez rizika moždanog udara i u žena starije životne dobi.

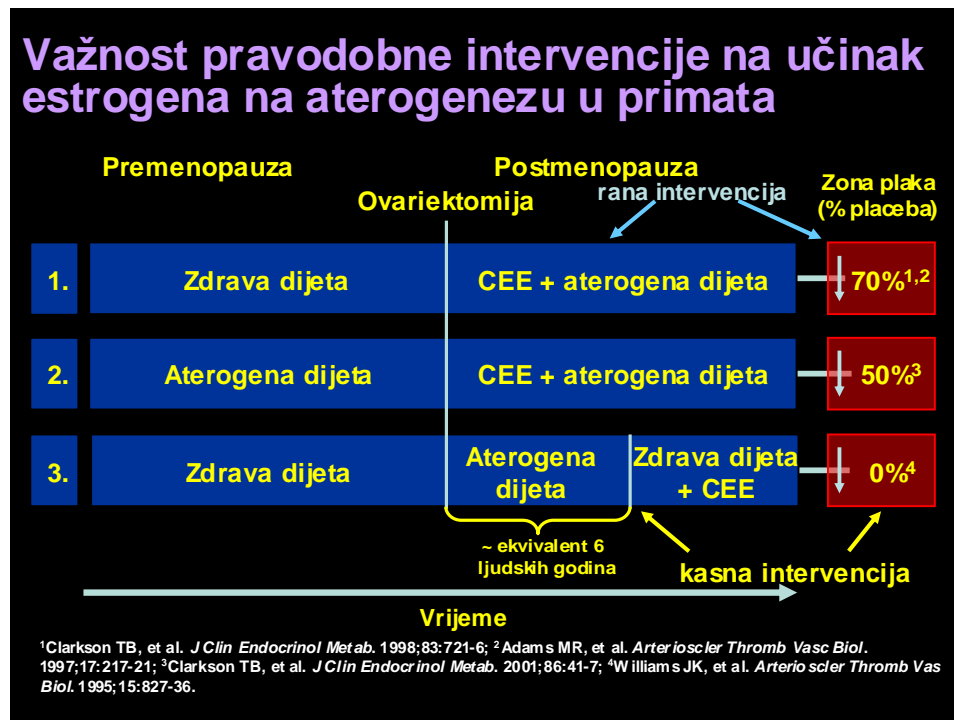
Ateroskleroza i koronarna arterijska bolest (CAD) napreduju s procesom starenja i ovise o menopauzalnom statusu. WISE studija je dokazala da razina estradiola izravno korelira s razvojem CAD (Slika 5). U žena s manjom razinom estrogena značajno je veći udio žena s CAD u usporedbi s ženama u kojih je razina estradiola veća. Brunneck studija je pokazala da se, s porastom godina provedenih u postmenopauzi, povećava udio žena s plakom karotidne arterije (Slika 5). Williams i suradnici su dokazali da kasna intervencija primjenom konjugiranih estrogena nema učinak na smanjenje zone plaka u ispitivanih žena u postmenopauzi.

Slika 5.



Stoga se nameće zaključak važnosti pravodobne intervencije kako bi učinak estrogena na proces aterogeneze bio prepoznat. Ranom intervencijom smanjuje se tzv. zona plaka za 70%, dok, na žalost, kasnom intervencijom nema učinka HNL-a na eliminaciju tzv. zone plaka (Slika 6).

Slika 6.



Prema zaključcima IMS (International Menopause Society) ekspertnog workshopa iz 2000. godine, HNL ima provjeren i dokazan učinak u primarnoj kardioprotekciji u sadašnjih korisnica. Redukcija rizika je 20-50%, a postoji i rezidualna redukcija od 15-20%. Rizik za KVB pada trajanjen korištenja HNL-a. Kardioprotektivnost se ostvaruje nakon 4-12 mjeseci primjene HNL-a. Preporuka III. hrvatskog konsenzusa o HNL-u u klimakteriju i postmenopauzi je da su za primarnu kardioprotektivnost nabolji rani početak i niskodozažno HNL. Ističe se korisnost ranije obrade (CRP, lipoprotein, homocistein i ostalih biljega ateroskleroze). Nedvojbeno je da sekundarna prevencija KVB-i nije indikacija za HNL.

HNL I RIZICI ZA ZDRAVLJE

Brojni su zdravstveni rizici žene koja ulazi u postmenopauzu. Rizik nastanka kardiovaskularnih bolesti (45%), moždanog udara (20%), oseoporotičnih fraktura (40-50%), Alzheimerove bolesti (8%), raka dojke (10%), kolorektalnog karcinoma (6%), raka jajnika (4%) i endometrija (2.5%), urogenitalnog starenja (100%) i simptoma CNS-a (80%). Godine nakon menopauze neovisni su rizični čimbenik za nastanak intolerancije glukoze. Prevalencija dijabetesa melitusa tip 1 i 2 u žena u postmenopauzi je 10-20%. Povezan je sa metaboličkim sindromom, a u 60% tih žena povećan je kardiovaskularni rizik.

Od dvadesete do sedamdesete godine žene se prosječno udebljavaju 15 – 18 kg. Debljina je bolest koja bitno smanjuje kvalitetu života i narušava zdravlje. Dokazano je da je prekomjerna tjelesna težina, koju ima 50 – 60% žena u postmenopauzi, samostalni rizični čimbenik za mnoge bolesti u postmenopauzi. Najviši zdravstveni rizik nosi androidna (visceralna) debljina, koju definiramo kao nakupljanje masti u trbušnom potkožnom tkivu i visceralno, te ukoliko je opseg struka i bolova (W-H) ≥ 0.85 , a opseg struka ≥ 88 cm. U žena s debljinom relativni rizik za rak endometrija je 3-4, rak jajnika 1.6, rak dojke 1.5, kardiovaskularne bolesti 3.5, moždanog udara 2.0, tromboembolijskih incidenata 3.2, te dijabetesa tipa 2 3.2.

Brojna istraživanja pokušavaju odgovoriti na pitanje da li endogeni i egzogeni hormoni predstavljaju rizik ili zaštitu od raka u žena. Mehanizam djelovanja steroidnih hormona je složen i nepotpuno protumačen. Ovisi o ravnoteži sinteze i razine u sistemskoj cirkulaciji, te lokalnih samoregulacijskih mehanizama. Oni djeluju putem genomske i negenomske aktivnosti, koje pak mogu djelovati sinergistički i antagonistički.

Prema dosadašnjim opservacijskim i randomiziranim studijama, svi rizici dugorajna uzimanja HNL-a niski su i zajedno ne dosežu 1%. Rizici se razlikuju prema dozi hormona i putu primjene, duljini uzimanja pripravaka, dobi žene kada počinje uzimati HNL, debljini i zdravlju žena, te njezinim životnim navikama.

Nedvojbeno je dokazano da primjena HNL-a smanjuje rizik nastanka kolorektalnog karcinoma, raka endometrija, te raka dojke u studijama u kojima je korišteno ENL. Nadalje, nema ni jedne opservacijske ili randomizirane studije koja je pokazala statistički značajno povećanje rizika za rak jajnika. Kotsopondos i sur. su dokazali da primjena HNL-a ne povećava rizik za rak jajnika niti u nositeljica BRCA mutacije. Žene koje koriste HNL imaju manji rizik za smrt, posebice ukoliko su mlađe od 60 godina (RR 0.61). Također, smanjeni je rizik za smrt od kardiovaskularnih i zloćudnih bolesti. Nove studije ukazuju da primjena HNL-a ne povisuje rizik za koronarnu

srčanu bolest i rak dojke ukoliko su žene mlađe od 60 godina, normalne tjelesne težine uz menopauzalne simptome.

HNL I RAK DOJKE

Rak dojke najčešća je zloćudna bolest u žena i veliki zdravstveni problem i u Hrvatskoj. Učestalost te bolesti raste s dobi, a incidencija je najveća nakon 60.-te godine života. Nakon 50.-te godine života kumulativni rizik da žena oboli od raka dojke je otprilike 10%, a da umre od njega 2-3%. Samo 5-10% žena oboli od te bolesti zbog genetskih preduvjeta, dok se za ostale smatra da rak induciraju drugi, uglavnom do danas nepoznati onkogeni.

Više se desetljeća raspravlja o povezanosti raka dojke s endogenim i egzogenim steroidnim hormonima, estrogenima i progesteronom. Razvoj raka dojke, na neki je način, povezan s estrogenima, jer je gotovo ekskluzivan za žene, češći u adipoznih žena, zbog povišenog estrona i niskog SHBG-a, (sex hormone binding globulin) što povisuje razinu slobodnih estrogena. Češći je u žena koje nisu radjale, koje su imale manje trudnoća ili su kasno zanijele. Antiestrogeni, tamoksifen i raloksifen, snižuju učestalost raka dojke. Unatoč tim činjenicama, rezultati brojnih studija o onkogenosti estrogena zbunjujući su i kontroverzni. Najveće zanimanje i raspravu potiče pitanje o utjecaju egzogenih hormona, posebno povezanosti HNL-a i raka dojke. Već desetljećima traje rasprava da li HNL blago povećava rizik od raka dojke. Da li je HNL promotor ili samo akcelerator rasta stanica raka dojke? To jasno izaziva najveći strah i sumnjičavost prema HNL-u.

Tumačenje ovisnosti raka dojke o estrogenima i progesteronu je složeno i nedovoljno razjašnjeno. Nedvojbeno je povezanost raka dojke s razinom i aktivnošću sistemskih i lokalnih estrogena. No, do sada nije razjašnjeno kakav je taj odnos, kakav je odnos prema drugim hormonima, koja je parakrina aktivnost stanica raka dojke. Također, do danas nisu poznati svi čimbenici koji mogu biti potencijalni promotori karcinoma dojke. Nedvojbeno je pak dokazano da alkohol, pušenje i pretilost utječu na lokalne enzimske sustave, povisujući razinu estrogena, a time utječu i na proces karcinogeneze.

No, s druge strane poznato je da rak dojke udružen s visokom razinom estrogena (endogenih ili egzogenih) bolje prognoze od onog u hipoestrogenim uvjetima. Dvije trećine žena koje obole od raka dojke starije su od 50 godina, a ta je bolest najčešća nakon 65.-te godine života kada je razina estrogena niska, a progesteron se gotovo ne proizvodi. Te činjenice svakako se suprotstavljaju teoriji o izravnom učinku steroidnih hormona na rak dojke. Povezanost estrogena i raka dojke ne možemo dokazati niti gustoćom receptora. Receptore za estrogene ima samo 10-15% tumorskih stanica dojke, a za progesteron 15-25%.

Brojne epidemiološke studije i istraživanja do sada nisu uspjele razjasniti utječe li HNL na učestalost raka dojke. One su samo utvrdile da povišeni egzogeni, ali i endogeni estrogene, blago povisuju relativni rizik (RR) za rak dojke- RR 1.1-2.0. U relevantnim kliničkim studijama (NHS, WHI, Kolaborativna grupa, MWS) , rizik za karcinom dojke nakon 5- 10 godina korištenja većinom kombiniranog HNL-a iznosi 3.1%. Reanalizom 60 svjetskih studija i metaanaliza u zadnjih 35 godina, Kolaborativna grupa je dokazala da 15-godišnje korištenje HNL-a povisuje rizik za rak dojke za 12%. U kohortnoj NHS studiji na 11 508 žena, u kojih je učinjena histerektomija, dokazano je rizik za rak dojke korelira s dužinom korištenja estrogenskog HNL-a. Dokazano je da je rizik za rak dojke povišen tek nakon 15 godina korištenja ENL-a, i to za one žene koje imaju pozitivne estrogenske i progesteronske receptore. U istoj studiji je dokazano da je rizik za rak dojke uz debljanje od 18.-e godine života veći od rizika u skupini žena koje su održavale tjelesnu težinu ili bile na dijeti u postmenopauzi (RR 1.45 vs 0.43). Takodjer, velika kohortna francuska studija je pokazala na 90 000 žena da HNL ne povisuje rizik za rak dojke, a da tjelovježba bitno smanjuje relativni rizik za rak dojke.

Da je rizik od HNL-a za dojkicu zaista malen, pokazuje i činjenica da znatno smanjenje uporabe HNL-a u Engleskoj i SAD nije smanjilo incidenciju te bolesti.

Nedvojbeno je da HNL do 20% povećava mamografsku gustoću dojki što ponekad smanjuje pouzdanost mamografske dijagnostike. Privremeni prekid HNL-a od 3-4 tjedna smanjuje gustoću i olakšava dijagnostiku. Dokazano je da samo kombinirano kontinuirano HNL, prvenstveno više dozirano, povećava mamografsku gustoću tkiva dojke. Povećanje mamografske gustoće tkiva nije rizičan čimbenik za rak dojke.

Sve opservacijske studije pokazale su da uz HNL nema značajnijeg povećanja rizika od raka dojke. Prema važnim randomiziranim studijama i Million Women Study (MWS) HNL povećava RR na 1.25-1.35. Te su studije bez statističke značajnosti ili s graničnom statističkom značajnošću. Treba napomenuti da je povećanje apsolutnog rizika godišnje svega 0.7 na 1000 žena. Nakon 5-10 godina primjene hormonskog liječenja apsolutni rizik (AR) je 3.5 na 1000 žena, a broj žena koje valja liječiti da bi se postigao štetni učinak je čak 1250.

Najveći je rizik u žena s poznatim rizičnim čimbenicima – rana menarha, kasni prvi porod, nerotkinje, one koje prekomjerno konzumiraju alkohol i debele žene. Ni jedna dosadašnja studijanije uspela izbjeći preklapanje rizičnih čimbenika, kao što su debljina, uzimanje alkohola. Takodjer, nisu tvrdjeni okolinski ni nutricijski induktori pojačane steroidogeneze u tkivu raka dojke.

Rezultati WHI studije o koristima i rizicima kombiniranog HNL-a prikazani su ranije zbog blagog porasta broja žena s rakom dojke, infarktom miokarda, cerebrovaskularnim incidentom i venskom trombozom. Medjutim, ti rezultati su dobiveni na populaciji žena od 63. - 67.-e godine koje su u trenutku randomizacije imale brojne rizične čimbenike. Ispitivana populacija u toj studiji ne odražava realno

stanje i obilježja populacije koja inače uzima HNL. Radi se o starijoj populaciji, s drugačijom distribucijom godina, rizičnih čimbenika, razine egzogenih hormona su bitno više nego u uobičajenim europskim protokolima korištenja HNL-a. Reanalizom studije WHI izgubila se statistička značajnost rizik za invazivni rak dojke. Također, studija je pokazala da kombinirani HNL ne povisuje rizik za karcinom dojke in situ. Dio studije koja je ispitala učinak estrogenskog HNL-a je pokazala da sami estrogenu reduciraju rizik za rak dojke za 23%, čak i u onih žena kojima je debljina samostalni rizični čimbenik.

Rak dojke koji se otkrije u korisnica HNL-a manje je agresivan i ima bolju prognozu. Razlog, je čini se, da HNL akcelerira rast postojećeg tumora, koji se otkriva u nižem stadiju. Poznato je da žene koje koriste HNL za 1-20% češće koriste mamografiju od žena koje ne uzimaju HNL. To znači da se rak dojke ranije i češće otkriva u korisnica HNL-a. Verheul i suradnici su pokazali analizirajući 15 najvažnijih studija i utvrdio da ni jedna nije pokazala progresiju bolesti uz HNL. Također, pokazao je da HNL u preživjelih od raka dojke smanjuje recidive i poboljšava prognozu. Smrtni ishod je češći u žena bez HNL-a. Konzistentni su rezultati svih studija da je smrtnost od raka dojke u žena koje koriste HNL smanjena za 27%.

Brojne studije nisu dale definitivni odgovor o stupnju rizika koji stvara HNL. Razlozi za prisutne dileme su:

1. povezanost HNL-a i raka dojke očito je mala, jer bi u protivnom sve studije imale jedinstvene rezultate
2. studije su heterogene
3. različite su vrste i doze HNL-a
4. različita je israživana populacija
5. teško je isključiti druge rizične čimbenike.

KARDIOVASKULARNI RIZICI: VENSKA TROMBOEMOLIJA (VTE)

Estrogeni blago povećavaju rizik od venske tromboze. Taj se rizik pojavljuje rano, u prvih šest do dvanaest mjeseci primjene HNL-a (tzv. starter effect). Ne smijemo zaboraviti da samo starenje povećava rizik za VTE. Rizik za VTE je jedina negativnost sa statističkom vjerojatnošću, u primjeni HNL-a, a čini više od 50% svih rizika. Rizik od VTE pokazuje Tablica 1.

Tablica 1.

HNL: Rizik za VTE (žene 64 g.)

- jedina negativnost sa statističkom značajnošću
- više od 50% svih rizika

	RR	AR (dodatno) godišnje
HNL (WHI)	2.06	1.8 / 1000
ENL (WHI)	1.33	0.7 / 1000
E2-ENL (ESPRIT)	1.00	-
transdermalni	1.00	-

- mlađe žene i niskodozažna HNL → niži rizik

Metaanaliza, 2006

Brojne opservacijske studije i randomizirani klinički pokusi nisu dali konačan odgovor da li HNL blago povećava rizik od koronarne srčane bolesti (KSB) i moždanog udara (MU) ili zaštićuje od tih bolesti. Trajna rasprava svodi se na reanalize tri velike studije – NHS, WHI i HERS. Činjenica je da kasna intervencija (15-20 godina nakon postmenopauze), s nekim pripravcima koji sadrže visoku dozu hormona, blago povećava rizik za KSB i MU (RR 1.25/1.30). Iako je povećanje RR malo i statistički beznačajno, danas su stručna društva prihvatila da HNL ne treba primjenjivati kao sekundarnu prevenciju KVB. Nasuprot tomu, rani početak HNL-a, posebno niže dozirano, ne povećava kardiovaskularne rizike i djeluje zaštitno. Takvo liječenje nema starter efekt. Takodjer, smanjuje rizik za KSB za 30%, a ne povisuje rizik za MU. U žena mlađih od 60 godina HNL dodatno povisuje rizik za 3‰ (povećava apsolutni rizik) za VTE 1.5/1000, za KSB 0.5/1000, te MU 1.0/1000 žena. De Vries i suradnici su dokazali da HNL statistički značajno smanjuje rizik za infarkt miokarda (IM) za 25-30%, uz manje fatalnog IM.

WHI studija je dokazala značajnu redukciju svih kardiovaskularnih događaja u žena s ENL, u odnosu na žene koje su koristile kombinirani pripravak. Stoga se postavlja pitanje uloge gestagena u rizicima primjene HNL-a. Reanalizom NHS je dokazano da se protektivni učinak HNL(ENL) za KSB gubi, ako se liječenje započne ≥ 10 godina od menopauze. Salpeter i sur. su, u metaanalizi 23 randomizirane kliničke studije, dokazali značajnu redukciju kardiovaskularnih događaja i mortaliteta. Ukupni petogodišnji rizik, za žene ispod 60 godina, u WHI studiji iznosi 7.5‰ u žena koje su koristile kombinirani HNL, dok ga ENL smanjuje za 10‰.

HNL I DIJABETES

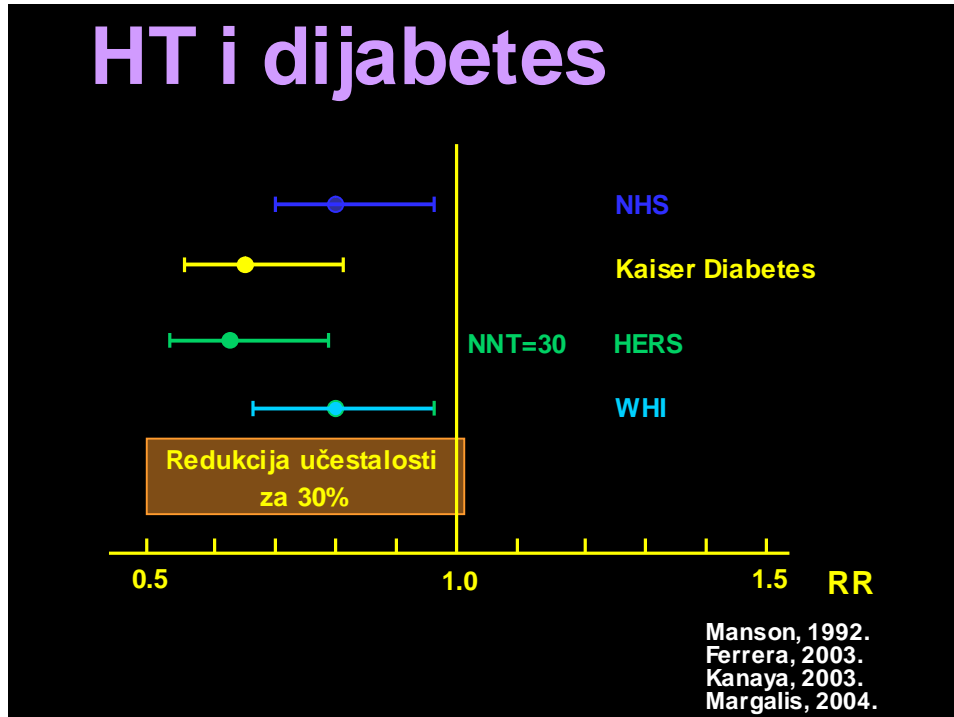
Primjena estrogena ima dugogodišnju lošu reputaciju zbog stava da ima negativan učinak na metabolizam ugljikohidrata. Takav negativan stav potječe iz šesdesetih godina, kad je uočena intolerancija glukoze, a zatim i inzulinska rezistencija i dijabetička razina glukoze u perifernoj krvi u žena koje su koristile oralnu hormonsku kontracepciju s visokim dozama estrogena. Pogoršanje tolerancije glukoze uočeno je i kod žena koje su koristile i niskodozažne oralne hormonske kontraceptive i, ovisno o dozi i sastavu, estrogensko HNL. Stoga se očekuje da njihova primjena korelira s porastom incidencije šećerne bolesti. No, nedavna istraživanja pokazala su da primjena estrogenskog hormonskog nadomjesnog liječenja u postmenopauzi paradoksnno smanjuje učestalost tipa 2 šećerne bolesti. Smatra se da kratkotrajna suprafiziološka primjena estrogena negativno utječe na toleranciju glukoze zbog supresije prve faze sekrecije inzulina, porasta inzulinske rezistencije, te porasta aktivnosti glukokortikoida. Tim kratkotrajnim učincima estrogena suprotstavlja se dugoročni pozitivni učinak očuvanjem inzulinske sekrecije i homeostaze glukoze.

Iako nije bilo randomiziranih kontroliranih kliničkih studija o povezanosti estrogena i učestalosti dijabetesa, dvije velike studije, HERS i WHI studija, istražujući učinak estrogena na učestalost i rizik nastanka kardiovaskularnih bolesti, dokazale su neočekivano smanjenu učestalost dijabetesa. Tako je HERS studija dokazala da su postmenopauzalne žene s koronarnom arterijskom bolesti, koje su koristile kombinaciju CEE i medroksiprogesteron acetata, imale 35% manju učestalost dijabetesa tijekom četverogodišnjeg perioda u usporedbi sa ženama koje su koristile placebo. Iako te velike studije nisu uspjele dati odgovarajuće objašnjenje s obzirom na patofiziološka zbivanja, Godsland je 2004. godine uspio razjasniti brojne pozitivne učinke estrogena na inzulinsku sekreciju. Estrogeni potiču hipertrofiju i hiperplaziju gušterače i time povećavaju inzulinski odgovor na glukozu. Estrogeni, naročito u velikoj dozi, povećavaju razinu glukokortikoida, inhibiraju sekreciju i aktivnost glukagona. U postmenopauzi, manjak estrogena je povezan sa smanjenjem homeostaze glukoze i inzulinske osjetljivosti, pa će stoga primjena estrogenskog HNL-a uspostaviti fiziološku ravnotežu glukoze, porastom razine inzulina i njegove osjetljivosti. Stoga će primjena estrogenskog HNL-a smanjiti rizik nastanka dijabetesa.

Opservacijske studije također su pokazale u žena koje su uzimale HNL u postmenopauzi manju incidenciju šećerne bolesti i netolerancije glukoze u odnosu na njihove vršnjakinje koje nisu uzimale HNL, potvrđujući pozitivne učinke estrogena. Dokazano je da HNL smanjuje incidenciju šećerne bolesti tipa 2, te da poboljšava kontrolu glikemije. Rezultati se razlikuju ovisno o tipu i načinu primjene HNL-a. Također, dokazano je da primjena HNL-a poboljšava profil lipida, a da transdermalni pripravci naročito smanjuju razinu triglicerida.

Osim HERS i WHI studija, i druge kliničke studije (NHS, Kaiser Diabetes) pokazale su da korištenje HNL-a smanjuje učestalost dijabetesa za 30% (Slika 7).

Slika 7.



Dokazano je da bi HNL trebalo započeti u perimenopauzi ili u prve tri godine postmenopauze, kad je dokazana dobrobit takvog oblika liječenja uz minimalne rizike. Korištenje HNL-a u perimenopauzi nosi 1-godišnji rizik od 0.85 ‰, a 5-godišnji rizik 4.2‰, dok kasniji početak korištenja HNL-a nosi 1-godišnji rizik 3.8 ‰, a 5-godišnji rizik čak 19 ‰. Rani početak korištenja niskodozažnog HNL-a nosi potpunu potpunu dobrobit uz minimalni rizik. Niskodozažna HNL poboljšava metabolizam glukoze, poboljšava inzulinsku osjetljivost, snižava homocistein, kolesterol i LDL, te na taj način smanjuje rizik nastanka dijabetesa za 20-35%.

Iako su navedene kliničke studije dokazale da HNL smanjuje rizik za nastanak šećerne bolesti, preporuka je da se HNL ne koristi u prevenciji šećerne bolesti s obzirom na dodatne rizične čimbenike koji mogu prevladati potencijalnu dobrobit.

ZAKLJUČAK Može se zaključiti da će buduće randomizirane kliničke studije o dobrobiti i štetnosti HNL-a u postmenopauzalnih žena dati nove spoznaje i smjernice sa ciljem boljeg definiranja rizika u toj skupini žena. Prema najnovijim smjernicama National American Medical Society (NAMS) iz ožujka 2007.godine nedvojbeno je da postoji razlika u učinku i rizicima HNL-a ovisno o početku primjene i dozi pripravka. Randomizirane kliničke studije i *evidence based medicine* mogu dati preporuke samo za one žene koje su uključene u istraživanje. NAMS smatra da su zaključci o dugotrajnom učinku HNL-a neutemeljeni. Prema tim studijama, primjena HNL-a u žena u dobi između 50 do 59 godina, stvara rijetke ili vrlo rijetke rizike. Stoga je zaključak da se dobrobit HNL-a očituje, ukoliko se primjenjuje u pravo vrijeme, tj. u perimenopauzi ili prve tri godine postmenopauze. Postavlja se pitanje što nam donosi koncept niske doze i ranog početka primjene HNL-a? Takav oblik primjene HNL-a donosi učinke i benefit usporedive s višom dozom, malo neurednih krvarenja, manje nuspojava i rizika. Takav oblik HNL-a rezultira povećanom suradljivošću, koja za godinu dana korištenja iznosi 80%. Ne postoje dokazi da HNL treba davati skraćeno. Upravo stoga, prednosti niske i ultra niske doze HNL-a su kvalitetan nastavak na standardnu dozu u sklopu tzv. produženog režima, uz manje nuspojava i bolju suradljivost.

U zaključku, preporuka je da se HNL počne koristiti u perimenopauzi ili u prve tri godine postmenopauze, ciklično, nakon niskodozažne oralne hormonske kontracepcije nastaviti s niskodozažnom HNL. Primjenom niske i ultra niske doze HNL-a, posebice estrogenskog HNL-a rizici su vrlo niski. Apsolutni rizik za kardiovaskularne bolesti iznosi 0.6‰ godišnje, a rizik za rak dojke 1.5‰ nakon 5 – 10 godina korištenja HNL-a. Primjena HNL-a nema dodatni rizik za kardiovaskularne bolesti i rak dojke, ako je žena mlađa, u dobi između 50 i 59 godina, ima menopauzalne simptome uz normalni BMI i tjelesnu aktivnost. U tom slučaju dobrobit (menopauzalni simptomi, UGS, zdravlje kosti, primarna kardioprevencija, koža, pretilost, kognitivne funkcije, kvaliteta života, prevencija kolorektalnog i endometrijskog karcinoma) nadmašuje rizike (venska tromboembolija, koronarna srčana bolest, moždani udar, rak dojke, bolesti žučnog mjehura) korištenja HNL-a.

SAŽETAK

Brojni su zdravstveni rizici žene koja ulazi u postmenopauzu: rizik nastanka kardiovaskularnih bolesti (45%), moždanog udara (20%), osteoporotičnih fraktura (40-50%), Alzheimerove bolesti (8%), raka dojke (10%), kolorektalnog karcinoma (6%), raka jajnika (4%) i endometrija (2.5%), urogenitalnog starenja (100%) i simptoma CNS-a (80%). Godine nakon menopauze neovisni su rizični čimbenik za nastanak intolerancije glukoze. Prevalencija dijabetesa melitusa tip 1 i 2 u žena u postmenopauzi je 10-20%. Povezan je sa metaboličkim sindromom, a u 60% tih žena povećan je kardiovaskularni rizik.

Potpuna dobrobit HNL-a može se očekivati samo onda kada se ono pravodobno započne primjenjivati tj. u perimenopauzi ili u prve dvije do tri godine postmenopauze. Samo tada se može očekivati dobrobit HNL-a u smislu ublažavanja simptoma menopauze, neuroprotektivni učinak na središnji živčani sustav, zaštita zdravlja kostiju tj. prevencija osteoporotičnih fraktura, zdravlje kardiiovaskularnog sustava primarnom prevencijom ateroskleroze, te sprečavanje urogenitalne atrofije.

Preporuka je da se HNL počne koristiti u perimenopauzi ili u prve tri godine postmenopauze, ciklično, s niskodozažnom HNL. Primjenom niske i ultra niske doze HNL-a, posebice estrogenskog HNL-a rizici su vrlo niski. Takav oblik primjene HNL-a donosi učinke i benefit usporedive s višom dozom, malo neurednih krvarenja, manje nuspojava i rizika, povećanu suradljivost koja, za godinu dana korištenja, iznosi 80%. Apsolutni rizik za kardiovaskularne bolesti iznosi 0.6‰ godišnje, a rizik za rak dojke 1.5‰ nakon 5 – 10 godina korištenja HNL-a. Primjena HNL-a nema dodatni rizik za kardiovaskularne bolesti i rak dojke ako je žena mlađa, u dobi između 50 i 59 godina, ima menopauzalne simptome uz normalni BMI i tjelesnu aktivnost. U tom slučaju dobrobit nadmašuje rizike (venska tromboembolija, koronarna srčana bolest, moždani udar, rak dojke, bolesti žučnog mjehura) korištenja HNL-a.

SUMMARY

Numerous health risks affect women undergoing postmenopausis: risk for cardiovascular disease (45%), cerebral insult (20%), osteoporotic fractures (40-50%), Alzheimers disease (8%), breast cancer (10%), colorectal carcinoma (6%), ovarian (4%) and endometrial (2.5%)cancer, urogenital aging (100%) and cerebral symptoms (80%). Years after menopause are independent risk factor for glucose intolerance. The prevalence of diabetes mellitus type 1 and 2 for women in postmenopause is 10-20%. It is related to metabolic syndrome. In 60% of diabetic women cardiovascular risk is increased.

Full benefit from hormone replacement therapy (HRT) can be expected, only on condition that treatment commences at the early stage i.e. in perimenopausis or in the following two to three years of postmenopausis. Only on that condition the benefit from HRT can be expected in terms of reducing the symptoms of menopause, neuroprotective effect on central nervous system, protection of bone condition i.e. prevention of osteoporotic fractures, protection of cardiovascular system and that primarily by primary prevention of atherosclerosis, and the prevention of urogenital atrophy.

It is the recommendation that using of the HRT begins in the perimenopausis or in the first three years of postmenopausis, in cycles with low doses of HRT. With using of the low and ultra low doses of HRT, particularly estrogen replacement therapy, the risks are very low. Such usage of the HRT results in effects and benefit comparable with the higher dosage i.e. little abnormal bleeding, less side effects and risks. Such form of HRT results with increased compliance which accounts for 80% on annual basis. Exactly for this reason, the advantages of the low and ultra low doses of HRT are a quality continuation of a standard doses, in the context of so called extended regime, with less side effects and better compliance. The absolute risk for cardiovascular diseases is 0.6‰ for a year. The risk for breast cancer is 1.5‰ after five to ten years of HRT usage. The usage of HRT does not result in additional risk for cardiovascular diseases and breast cancer, if the woman is younger i.e. in the age between 50 and 59 years, with menopausal symptoms and normal body mass index and physical activity. In such cases the benefits override the risks (venous thromboembolism, coronary heart disease, cerebral stroke, breast cancer, gall bladder disease) of HRT usage.

LITERATURA

1. Šimunić V, Ciglar S, Pavičić Baldani D. Klimakterij i postmenopauza - hormonsko nadomjesno liječenje, FotoSoft, Zagreb, 2002.
2. Speroff L, Kenemans P, Burger HG. Practical guidelines for postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 51:4-7, 2005.
3. Skouby SO, Al-Azzawi F, Barlow D, Calaf-Alsina J, Ertüngealp E, Gompel A, Graziottin A, Hudita D, Pines A, Rozenberg S, Samsioe G, Stevenson JC. Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 51:8-14, 2005.
4. Position Statement by the Executive Committee of the International Menopause Society. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. *Maturitas* 51:15-20, 2005.
5. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 349:523-34, 2003.
6. Lobo RA. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women: results from two large clinical trials. *Arch Intern Med* 64:482-4, 2004.
7. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willet WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 133:933-41, 2000.
8. Kenemans P, Speroff L. Tibolone: Clinical recommendations and practical guidelines report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 51:21-28, 2005.
9. Barlow DH. Menopause and HRT - the state of the art in Europe. *Maturitas* 51: 40- 47, 2005.
10. Clarkson TB, Appt SE. Controversies about HRT - lessons from monkey models. *Maturitas* 51:64-74, 2005.
11. Mikkola TS, Clarkson TB, Notelovitz M. Postmenopausal hormone therapy before and after Womens Health Initiative study: what consequences? *Ann Med* 36:1-12, 2004.
12. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 350:1047-59, 1997.
13. Clarkson TB, Appt SE. Coronary artery disease and postmenopausal hormone therapy: is there a time window for prevention? *Gynecol Forum* 9(3):11-4, 2004.
14. Lobo RA. Appropriate use of hormones should alleviate concerns of cardiovascular and breast cancer risk. *Maturitas* 51:98-109, 2005.
15. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321-33, 2002.
16. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the women's health initiative randomized trial. *JAMA* 289:3243-53, 2003.
17. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Women's Health Initiative steering committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 291:1701- 12, 2004.
18. Beral V. Million Women Study collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362:419-27, 2003.
19. de Lignieres B, de Vathaire F, Fournier S, Urbinelli R, Allaert F, Le MG, Kuttenn F. Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women. *Climacteric* 5(4):332-40, 2002.
20. Hulley S, Furberg C, Barret-Connor E, et al. Non-cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 288:58-66, 2002.