



Primena estrogenih hormona u menopauzi – sekundarna prevencija osteoporoze

Use of estrogen–replacement therapy in menopause – secondary prevention of osteoporosis

Snežana Đurica

Kliničko bolnički centar „Zvezdara“, Interna klinika, Beograd

Ključne reči:

menopauza; osteoporoza posle menopauze; estrogeni; receptori, estrogenski, modulatori; kvalitet života.

Key words:

menopauza; osteoporosis, postmenopausal; estrogens; selective estrogen receptor modulators; quality of life.

Uvod

Smanjenjem ovarijumske funkcije koncentracija estrogena (E) u plazmi opada od 40–400 pg/ml pre menopauze, na 5–20 pg/ml u menopauzi i glavni izvor E u menopauzi postaje periferna konverzija androstenediona nadbubrega u estron, aktivnošću enzimskog kompleksa aromataza u masnom tkivu, mišićima, koži i jetri¹. To, međutim, kod većine žena ne obezbeđuje dovoljno E da se spreče simptomi deficita E, pa se ispoljavaju brojne i složene promene stanja organizma, uzrokovane nedostatkom estrogenih hormona – menopauza.

Menopauza, bilo da je nastala prirodnim regresijom funkcije ovarijuma, hirurškom intervencijom ili zračenjem tkiva jajnika, uzrokuje akutne i hronične promene. Akutne promene su vazomotorne (crvenilo, talasi toplote, nesanica) i neuroendokrine (razdražljivost, poremećaj upamćivanja, slaba koncentracija, gubitak samopouzdanja, promena ponašanja, sklonost ka depresiji). Hronične promene su progresivne i vidne na gotovo svim sistemima organizma. Koža stari (gubitkom vode, elastičnosti, kolagena, stanjenjem potkožnog tkiva, redukcijom kapilarne mreže, fibrozom), sluznice urinarnog trakta se menjaju (česte infekcije, dizurija i inkontinencija), nastaje atrofija sluznice genitalnog trakta (gubitak libida, disparencija, sklonost ka infekcijama), menja se zid arterija (ateromatoza, povećava se koncentracija holesterolskih frakcija male gustine (*low density lipoproteins* – LDL), a smanjuje holesterolska frakcija visoke gustine (*high density lipoprotein* – HDL), raste incidencija degenerativnih promena lokomotornog sistema (artroze), nastaje i ispoljava se osteoporoza^{2–7}. Menja se kvalitet života, kognicija, česte su depresija i demencija.

Promene mineralne čvrstine kosti u menopauzi

Kod zdrave osobe dešava se stalan, uravnotežen proces remodelovanja kosti, to jest stvaranje, razgradnja i ponovna obnova kosti u zavisnosti od uzajamno regulisanih funkcija osteoblasta i osteoklasta, uticaja sistemskih i lokalnih činioca. Kost postiže maksimalnu mineralnu čvrstinu između 17 i 25 godine, ukoliko je ishrana uravnotežena (dovoljan unos belančevina, kalcijuma, magnezijuma), kada je lučenje hormona koji utiču na izgradnju kosti fiziološko i u uslovima kada je osoba fizički aktivna. Čvrstinu kosti karakterišu njena mineralna gustina (*bone mineral density* – BMD) i kvalitet u odnosu na postignuti maksimum. Za čvrstinu kosti značajna je mikroarhitektura trabekulske kosti. Trabekulska kost je najizraženija u periodu od 17. do 25. godine, opada posle 30. godine kod muškaraca linearno (1–1,5% godišnje), a kod žena 5–10 godina posle menopauze ubrzano (čak i do 10% godišnje). Prirodnim starenjem, osobe muškog pola mogu da izgube 20–30% trabekulske kosti, a žene čak i do 50%. Zastupljenost trabekulske i korteksne strukture u pojedinim kostima je različita. Tako, u vratu butne kosti ima oko 25% trabekulske kosti, a u telima kičmenih pršljenova od 66–90%. U menopauzi, gubi se najviše trabekulske kosti negativnim neto efektom remodelovanja. Gubitak horizontalnih gredica uzrokuje ireverzibilni gubitak strukturnog integriteta kosti i one postaju porozne, krhke, lako lomljive. Pršljenovi imaju najviše trabekulske kosti, pa njihovim oštećenjem dolazi do kompresivnih fraktura kod žena posle menopauze.

Korteksna kost je najizraženija u periodu od 35. do 40. godine života. Njena gustina se smanjuje linearno posle 40. godine za 0,5–1% godišnje kod starijih pripadnika oba pola. Brojne supstancije sistemskog delovanja, što je prikazano u

tabeli 1, stimulatori diferentovanja i aktivnosti osteoblasta (tabela 2), pomažu očuvanju čvrstine kosti.

Postepeno smanjenje čvrstine kosti (osteopenija) nastaje kod velikog broja žena posle menopauze, zbog znatnog smanjenja koncentracija E, kao i zbog promena u konformaciji receptora za E u pojedinim tkivima⁸. Do osteopenije dolazi i kod gotovo 20% muškaraca^{9, 10}. Osteoporoza (OP) je meta-

bolička bolest kostiju nastala smanjenjem gustine koštanog tkiva i poremećajem strukture kosti, sa visokim rizikom od mikrofraktura i preloma kosti čak i pri veoma maloj traumi što može uzrokovati deformitete, pa i invaliditet. Prelaz osteopenije, koja karakteriše starenje, u metaboličku bolest (OP) nije nagao, niti ga je lako prepoznati. Razlozi su brojni (tabela 3).

Tabela 1

Uticaj hormona u fiziološkim koncentracijama i drugih biološki aktivnih supstancija na ćelije kosti

Stimulišu osteoblaste	Inhibišu osteoblaste	Stimulišu osteoklaste	Inhibišu osteoklaste
PTH*	glikokortikoidi	PTH	kalcitonin
1,25 (OH) ₂ D ₃		1,25 (OH) ₂ D ₃	estrogeni
T ₃ [†] , T ₄ [‡]		interleukini 6 i 11	TGF-β [§]
hGH IGF-1		faktor nekroze tumora	interleukin 6
Estrogeni			PGE-2**
Interleukin 1			
Faktor nekroze tumora			
PGE-2**			

*parathormon; [†]trijodtironin; [‡] tiroksin; [§] *transforming growth factor* β; ^{||} *human growth hormone – insulin-like growth factor* I;

** prostaglandinski receptori

Tabela 2

Mehanizmi direktnog i indirektnog osteoprotektivnog dejstva estrogenih hormona

Direktno dejstvo	– preko estrogenskih receptora (E2), koji su dokazani na ćelijama kosti,
	– povećanjem sinteze osteoprotegerina (OPG) u osteoblastima,
	– stimulisanjem aktivnosti osteoblasta,
	– estrogeni inhibišu produkciju TNF*, direktnom supresijom transkripcije TNF gena, smanjuju transkripcionu aktivnost TNF promotera i količinu (<i>pool</i>) T-ćelija, a time smanjuju lučenje osteoklastičnih citokina IL 1, IL 6 [†] ,
	– estrogeni su moćan inhibitor osteoklastogeneze.
Indirektno dejstvo	– estrogeni stimulišu lučenje kalcitonina (kao i β-adrenergični agonisti, dopamin, glukagon, sekretin, gastrin) koji:
	– inhibiše resorpciju kosti povećanjem broja i aktivnosti osteoblasta, mineralizuje osnovni osteoidni matriks kosti,
	– povećava aktivnost 1α hidroksilaze tj. sintezu 1,25(OH) ₂ D ₃

* faktor nekroze tumora; [†] interleukini

Tabela 3

Uzajamna zavisnost činilaca rizika za nastanak osteoporoze u menopauzi

Hormonske disfunkcije:	– deficit estrogena,
	– smanjeno lučenje kalcitonina,
	– povećanje koncentracije parathormona (PTH),
	– patološki porast lučenja glikokortikoidnih hormona,
	– tireoidna disfunkcija: hipotireoza,
	hipertireoza,
	autoimunska bolest tireoideje,
	neadekvatna primena hormona tireoideje
	– <i>diabetes mellitus</i>
Kalcemija	hronična hipokalcemija, hipomagnezijemija
Bolesti	– <i>pancreatitis chr.</i> ,
	– <i>orbis Crohn</i> ,
	– dispepsije belančevina i masti,
	– hronične bolesti bubrega.
Stanja organizma	– metabolička acidoza, metabolička alkalozna,
	– nedostatak vitamina D.
Životne navike	– inaktivnost, dugotrajna imobilizacija,
	– preterana konzumacija kofeina, alkohola,
	– hronična nikotinizacija,
	– korišćenje droga.
Lekovi	– glikokortikoidni hormoni dati u terapijskoj dozi manjoj od 7,5 mg/dan > 3 meseca uzrokuje ubranu resorpciju kosti na više načina:
	– smanjuje sintezu osteoprotegerina (OPG),
	– pojačavaju osetljivost osteoblasta za parathormon,
	– smanjuju formiranje kosti smanjivanjem diferentovanja osteoblasta iz ćelija pret-hodnika,
	– modulšu ekspresiju gena uključujući i morfogenični protein-6 u prekusorima osteoblasta,
	– povećavaju sekreciju RANKL (NF-Kβ ligand receptor aktivator),
	– antikoagulantni lekovi,
	– antacidi,
	– tuberkulostatici,
	– antidepresivi, antiepileptici.
Proteinemija	hipoproteinemija, neadekvatne dijet.
Drugi činioci	genetska svojstva, rasa, osteomuskularna građa, izlaganje suncu, <i>menarcha</i> , broj poroda, dužina dojenja.

Deficit E najvažniji je uzrok OP u periodu posle menopauze¹¹. Osobe sa nemerljivim vrednostima koncentracije E imaju 2,5 puta veći relativni rizik od preloma kuka, u poređenju sa osobama koje su na terapiji supstitucije E.

Osteoporoza se ispoljava četiri puta češće kod žena nego kod muškaraca. Žene žive duže nego muškarci, tri i više decenija posle menopauze, pa je mogućnost nastanka i ispoljavanja osteoporoze velika. Svaka treća žena, starija od 60 godina ima OP¹². Kod 45% žena u postmenopauzi, tokom života dogodi se bar jedna fraktura zbog OP. Rotterdamska studija, sprovedena trogodišnjim ispitivanjem široke populacije (preko 10 000 osoba oba pola), ukazala je na prevalenciju OP kod 12,1% muškaraca prosečne starosti 67,5 godina i kod 29,1% žena prosečne starosti 68,3 godine¹³. Smatra se da je prelom vrata butne kosti dva puta, a prelom tela kičmenog pršljena čak 10 puta češći kod žena, nego kod muškaraca iste starosti. Podaci ukazuju da čak 20% žena starijih od 80 godina umire zbog komplikacija nastalih posle preloma vrata butne kosti, a gotovo 50% ima pad kvaliteta života, zahteva stalnu negu, rehabilitaciju i tuđu pomoć¹⁴. Prvu vertebralnu frakturu doživi oko 700 000 žena Amerike godišnje¹². Međutim, mnoge frakture kičmenih pršljenova su asimptomatske i ne dijagnostikuju se tokom života. Po učestalosti, treće mesto nastanka osteoporotične frakture zauzima distalni deo radijusa. Rizik od nastanka ove frakture je oko 16% za žene bele rase.

Deficit E u menopauzi doprinosi smanjenju mineralne čvrstine kosti na više načina:

- ubrzava proces remodelovanja kosti povećanjem osteoklastogeneze¹⁵ (u stanjima deficita estrogena znatno opada koncentracija osteoprotegerina osteoblasta OPG, što doprinosi nastanku osteoporoze);

- aktiviraju se nova mesta remodelovanja u trabekulskoj kosti (u fiziološkim uslovima, remodelovanje uvek započinje od površine kosti), a to znači mogućnost prodora osteoklasta u trabekule i ubrzanje resorpcije kosti, promenu strukture trabekulske kosti zbog povećanja neravnoteže u stvaranju i resorpciji kosti. Na tim mestima kost postaje osetljiva na delovanje sile, pa i tu nastaju prelomi. Najčešće, to je patogenetska osnova za vertebralne prelome;

- ekspanzija periosta u menopauzi i posledični gubitak endokorteksne i trabekulske kosti, smanjenje korteksne površine kosti posle delovanja mehaničkih ili hemijskih (hormonskih) stresova, stimulacija adaptiranja periosta i „smanjenje“ oštećenja, što je osnovna uloga remodelovanja¹⁶.

Za razliku od osteoblasta dubokih delova kosti, osteoblasti periosta su osetljiviji na delovanje mehaničke sile i imaju sposobnost da brzo reaguju na promenu koncentracije parathormona, na veliki sadržaj specijalizovanog proteina periostina (OSF-2), koji se luči u ekstraćelijski matriks, kao i na porast alfa-receptora za estrogene hormone^{17, 18}.

Deficit E započinje imunske geneze osteoporoze. U stanjima deficita E, postoji veza između pojačane aktivnosti osteoklasta, posledične osteoporoze i faktora nekroze tumora (*tumor necrosis factor* – TNF), koji je identifikovan 1985. godine¹⁹. Posle menopauze, T-ćelije su glavni izvor estrogen regulisanog TNF. Ovu tezu najbolje potvrđuje eksperiment na posebnoj vrsti miševa, koji nemaju T-ćelije. Ti miševi nikada ne dobijaju osteoporozu u uslovima deficita E. Citokini

TNF, interleukin 1 (IL1), IL4, IL6 i interferon gama (IFN γ) su u negativnoj korelaciji sa nivoom E kod žena u postmenopauzi, a u direktnoj su pozitivnoj korelaciji sa smanjenjem mineralne čvrstine kosti^{20, 21}. Porast sinteze IL1 povećava produkciju TNF u stanjima deficita E i, već rano posle menopauze, doprinosi gubitku mineralne čvrstine kosti, stimulišući osteoklastogenezu. TNF je trimer i vezuje se za jedan od dva receptora na površini ćelija osteoblasta. Funkcionalna forma receptora i na osteoblastima i na osteoklastima je TNFR1, ali sve uloge drugog vezujućeg mesta, TNFR2, nisu dovoljno jasne. Interakcijom između TNF i pridruženog činioca (TNF *associated factor* – TNFAs) aktiviraju se brojne kinaze u citosolu i jedarni transkripcioni faktori, a stimulacijom sinteze i aktivnosti proteaza ubrzava se osteoklastogeneza.

Faktor nekroze tumora blokira diferenciranje osteoblasta iz ćelija prethodnika, sprečava funkciju zrelih osteoblasta da stvaraju matriks kosti, indukuje rezistenciju osteoblasta na delovanje vitamina 1,25 (OH) $_2$ D3 i ubrzava apoptozu osteoblasta. Indirektno, TNF inhibiše sintezu osteokalcina, ekspresiju kolagena tipa I, aktivnost alkalne fosfataze, smanjuje sintezu receptora za vitamin D, nedovoljno poznatim posttranskripcijskim mehanizmima, suprimira mRNA za IGF 1. TNF aktivira fazu remodelovanja kosti ekspresijom proteolitičkih enzima, koji razaraju površinu osteoida, posle čega brzo sledi resorpcija kosti od strane osteoklasta. Lokalno, autokrinom aktivnošću TNF razara kost stimulisanjem enzima metaloproteinaza (MMP 1–9) i granulocitno-makrofagnog stimulišućeg faktora (GM-CSF). Estrogeni inhibišu produkciju TNF tako što direktno suprimiraju transkripciju TNF gena, smanjuju transkripcionu aktivnost TNF promotera i količinu T-ćelija²².

Savremene mogućnosti sekundarne prevencije osteoporoze

Smatra se da će 2050. godine 6,4 miliona ljudi doživeti prelom butne kosti zbog OP²³. Prevencija OP i lečenje ove bolesti u što ranijoj fazi njenog nastanka, postaju socioekonomska neophodnost. Nadoknada estrogenih hormona ili primena selektivnih modulatora receptora za estrogene (*Selective estrogen receptor modulators* – SERM) ili selektivnih modulatora estrogene aktivnosti u tkivima (*Selective tissue estrogen receptors* – STEAR) u ranoj menopauzi doprinosi sekundarnoj prevenciji osteoporoze.

Preparati estrogenih hormona, SERM i STEAR sa odgovarajućim unosom kalcijuma i vitamina D, imaju antiosteoklastičko delovanje na kost. Tokom procesa remodelovanja kosti, ovi preparati smanjuju broj mesta intenzivne resorpcije u trabekulskoj kosti i doprinose očuvanju i povećanju čvrstine kosti.

Primena estrogena u prevenciji oboljevanja žena u menopauzi

Odluka o nadoknadi hormona (NH) je složena i podrazumeva korist, ali i rizike primenjene terapije^{24, 25}. Pri donošenju odluke o izboru, veličini doze, kao i o trajanju NH, značajne su demografske karakteristike, obrazovanje, pripad-

nost određenom društvenom sloju, genetika, postojanje pridruženih oboljenja, kao i odnos lekara i bolesnika. Motivi žena u menopauzi za NH veoma su različiti. Neke od njih žele da umanje ili uklone menopauzne tegobe, druge da poboljšaju kvalitet života, da spreče OP, bolest srca i krvnih sudova, da ostanu mlade. Korist od nadoknade E prvi je obrazložio Fuller Albright, još 1947. godine. Danas, oko 20–50% žena u Evropi primenjuje estrogensku terapiju, u cilju sprečavanja OP. Iako veliki broj studija ukazuje na korist primene E u postmenopauzi i ističe doprinos E u prevenciji nekih hroničnih bolesti, još uvek nema usaglašenog stava o njihovoj primeni. Oni koji se zalažu za primenu E u postmenopauzi (samo E ili kombinovan sa gestagenima) obrazlažu to na sledeći način. Nadoknada E u menopauzi može da obezbedi bolji kvalitet života, da spreči, odloži i uspori nastanak bolesti kardiovaskularnog sistema, da omogućujući dobru kogniciju i da spreči nastanak OP.

Jedna od preventivnih studija, rukovodena nacionalnim Institutom za zdravlje Amerike (*Women's Health Initiative* – WHI), koja je obuhvatila 161 809 žena u menopauzi tokom 8,5 godina, od kojih su 10 000 svakodnevno uzimale estrogen (0,625 mg, konjugovani konjski estrogen – CEE) u odnosu na placebo, a 16 000 estrogen-progestogen u kombinaciji (0,625 mg CEE) sa 2,5 mg medroksiprogesteron acetata – MPA u odnosu na placebo, imala je za cilj ispitivanje rizika i koristi od primene E u menopauzi u odnosu na pojavu preloma kosti, bolesti kardiovaskularnog sistema (KVS), karcinoma dojke i debelog creva²⁶. Utvrđeno je da primena E sa progestinom povećava rizik od nekih bolesti: 286 žena je obolelo od bolesti KVS, 290 od karcinoma dojke, 212 je dobilo moždani udar, kod 101 je došlo do embolije pluća, kod 112 do kolorektalnog karcinoma, dok je 106 dobilo prelom vrata butne kosti, a uvećan je i rizik od demencije kod žena starijih od 65 godina. Hormonska terapija je smanjila relativni rizik od preloma kosti; primenom E, relativni rizik je 0,66 (0,45–0,98), a primenom kombinacije estrogen-progestogen 0,61 (0,41–0,91).

Rezultati trogodišnje studije MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*) ukazuju da se rizik od karcinoma mlečnih žlezda povećao na 8 od 10 000 u grupi sa kombinacijom estrogen-gestagen, pojave tromboembolijske bolesti kod 5 od 10 000, ali ne i u grupi koja je primala samo E^{27,28}. Žene starije od 65 godina, sa visokim koncentracijama estradiola izložene su većem riziku da obole od invazivnog karcinoma dojke, nego one koje imaju nemerljiv nivo estradiola u krvi. Smatra se da bazalna koncentracija E veća od 10 nmol/l sedmostruko povećava rizik od nastanka invazivnog karcinoma dojke²⁹.

Zbog navedenih kontroverznih stavova, a u želji da primenu hormona u menopauzi učini bezbednom, za nadoknadu hormona estrogenog delovanja savremena medicina predlaže primenu SERM sa odgovarajućim unosom kalcijuma i vitamina D.

Modulatori estrogenskih receptora su estrogen receptor-ski veznici (ligandi) koji, posle kompetitivnog vezivanja za receptor estrogenog hormona, uzrokuju promene konformacije receptora, smanjuju afinitet vezivanja E za receptor, tako da je posledica smanjenje specifičnih transkripcionih proteina. Posledica delovanja SERM je da u nekim tkivima opona-

šaju, a u drugim blokiraju delovanje estrogena³⁰. Ovoj grupi lekova pripadaju tamoksifen i raloksifen.

Glavni predstavnik SERM, raloksifen hidrohlorid (RLX, Evista®) primenjuje se od 1997. godine za prevenciju osteoporoze u posmenopauzi. Strukturno je nesteroidni benzotiofen. Primenjen u srednjoj dozi od 60 mg/dan (30–150 mg/dan) *per os*³¹, brzo se apsorbuje, a farmakokinetičke studije ukazuju da se polovina postignute koncentracije izlučuje za 28 h ($t_{1/2}$ = 28 h) stolicom, posle inaktivisanja u jetri.

Drugi lek iz grupe SERM je trifeniletilen – tamoksifen, koji se primenjuje kod obolelih od karcinoma dojke³². Tamoksifen prvi je korišćeni SERM, nesteroidni antiestrogen u odnosu na dojk, parcijalni estrogen agonist u uterusu, agonist prema KVS i u odnosu na kost, tj. sposoban da očuva mineralnu čvrstinu kosti³³. Vezuje se za estrogen-responsivni element (ERE) na DNK. U tkivima gde je aktivacioni faktor AF1 dovoljan da se ostvari transkriptivna aktivnost tamoksifena ovaj lek je agonist (kost, KVS) ili parcijalni agonist (uterus), a u onim tkivima gde se uključuje aktivacioni faktor AF2, tamoksifen je čist antagonist estrogenog delovanja (tkivo dojke)³⁴.

Mehanizam delovanja selektivnih modulatora estrogenskih receptora

Poznato je da E ostvaruju svoje efekte na ćelijskom nivou, posle prethodnog vezivanja sa odgovarajućim receptorima citosola, α i β , čiju sintezu kodiraju različiti geni³⁵. Delovanje E podrazumeva prethodno vezivanje E (N terminalni deo ili AF1) za vezujuće mesto ćelije domaćina, tj. sa koaktivatorom ciljnih gena lociranih na DNK³⁶. To mesto sadrži dva atoma cinka, što olakšava vezivanje za specifičnu DNK sekvenciju, tj. mesto koje je hemijski odgovorno za E (estrogen responsivni element – ERE). Reakcijom vezivanja (dimerizacijom) menja se konformacija estrogenog receptora. E vezan za receptor ćelije (kompleks E-receptor) reaguje sa ERE na DNK i tek tada se uključuje ligandom aktivisani faktor 2 koji određuje tip reakcije, tj. agonističko ili antagonističko delovanje E.

Glavni predstavnik selektivnih modulatora estrogenskih receptora raloksifen vezuje se visokim afinitetom na obe vrste receptora za E (α i β) na iste aminokiseline tkivnih receptora gde bi se vezao 17 β estradiol. SERM ispoljavaju različite efekte u različitim tkivima.

Ocenjivanje učinka nadoknade estrogena ili primene selektivnih modulatora estrogenskih receptora

Uticaj NH na kvalitet života žena koje primaju estrogene hormone nije lako izmeriti. Skala koja numerički vrednuje kvalitet života³⁷ koristi psihometrijska merenja poboljšanja (smanjenje broja valunga, sposobnost efektivnog umnog i fizičkog rada, lični osećaj zadovoljstva i dr.), sa preporukom da se ponudena skala modifikuje, zavisno od uslova života sredine i obrazovanja osobe³⁸. Ocenjeno poboljšanje kvaliteta života zavisi od dominantnog simptoma u menopauzi. Kod žena starijih od 65 godina, sa vazomotornim smetnjama

i depresijom, dokazano je poboljšanje opšteg stanja posle primene E³⁹. Nadoknada estrogenih hormona može da uzrokuje smetnje kao što su mučnina, napetost i bol u dojka, vaginalno krvarenje, glavobolje gubitak kose, ali su tegobe prolazne. Primena SERM, međutim, može da izazove crvenilo i kratkotrajni talas toplote, što idealni SERM ne bi smeo⁴⁰.

Nadoknada estrogena u menopauzi – prevencija osteoporoze

Estrogeni (konjugovani estrogeni, estradiol, estron, esterifikovani estrogeni, etinil estradiol, mestranol) sami ili udruženi sa progestinima, primenjuju se u prevenciji i lečenju OP. Terapija E zaustavlja gubitak koštane mase, štiti kost, sprečava ponavljane frakture⁴¹. Estrogeni su osteoprotektivni primenjeni i oralno i transdermalno⁴². Studija PEPI (*Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention*) pokazala je da C21 progestini u standardnim dozama, ne povećavaju efekte E na kost. Trajanje lečenja je individualno (5–10 godina) sa godišnjim kontrolama. Estrogeni doprinose rastu, diferentovanju ćelija, metaboličkim procesima u mnogim tkivima, a u odnosu na kost povećavaju mineralizaciju. Nadoknada E zaustavlja gubitak koštane mase, štiti kost, sprečava ponavljanje fraktura. Hormonska supstituciona terapija E, sprovedena 5–10 godina u perimenopauzi i postmenopauzi, doprinosi očuvanju čvrstine kosti, gotovo kao na nivou premenopauze. Rizik od fraktura je 53,7% manji kod žena koje su primale E duže od šest godina³⁷. Kod 464 žena u postmenopauzi koje su dobijale 2 mg estradiola i 1 mg ciproteron acetata, tokom pet godina sa vitaminom D smanjio se relativni rizik za nevertebralne prelome od 0,61 (0,39–0,97) na 0,29 (0,10–0,90) za prelome ručja od 0,45 (0,22–0,90) na 0,24 (0,09–0,69) u odnosu na placebo⁷. Kod 16 608 žena WHI je potvrdila relativni rizik za prelom vrata butne kosti od 0,66 (0,45–0,98). Porast mineralne čvrstine kosti je gotovo isti, primenom 2 mg kao i sa 1mg estradiola.

Raloksifen, glavni predstavnik SERM, koristi se kod žena u menopauzi u cilju prevencije i lečenja OP, jer smanjuje rizik od vertebralnih fraktura, iako ne sprečava periferne frakture⁴³. Posle 12 meseci primene RLX (60 mg/dan) kod žena u postmenopauzi, značajno se smanjuje resorpcija kosti i koncentracije markera resorpcije kosti u plazmi i urinu, povećava koštana masa, u poređenju sa placebo, a postignuti efekat traje 24 meseca. Studija MORE ispitala je efekte RLX (60 i 120 mg/dan) kod 7 705 žena u postmenopauzi sa i bez vertebralnih fraktura u vremenu istraživanja u odnosu na placebo. Sve su dobijale suplementaciju kalcijuma (500 mg/dan) i vitamina D3 (400–600 U/dan). Posle 24 meseca broj osteoporotičkih fraktura smanjio se na polovinu (38–52%)⁴⁴, a postignuti povoljan učinak održao se tokom 36 meseci⁴⁵.

Lečenje tamoksifenom tokom dve godine, takođe povećava BMD slabinskog dela kičme za 1,17% i kuka za 1,71%. Relativni rizik od osteoporotičkog preloma, posle uzimanja tamoksifena (3,6 godine) je 0,66 u grupi 13 590 žena u postmenopauzi (ukupan broj preloma bio je 47, dok je na placebo broj preloma bio 71)⁴⁶. Postignuti efekat zavisi od doze preparata. Zapaženo je značajno povećanje koštane mase⁴⁷.

Uticaj nadoknade hormona na kardiovaskularni sistem

Prevalencija bolesti KVS značajno raste kod žena u menopauzi, naročito posle hirurške menopauze. Jedna od 20 žena starosti do 50 godina i jedna od 10 žena starijih od 65 godina ima smetnje KVS⁴⁸. Nadoknada hormona u menopauzi smanjuje relativni rizik oboljevanja (0,88, raspon: 0,64–1,21) za bolesti KVS^{49, 50}. Međutim, studija sprovedena na ženama u postmenopauzi sa ishemijskom bolešću srca ima drugačije nalaze^{51, 52}. Žene koje su primale kombinaciju estrogen-gestagen imale su povećan rizik od kardiovaskularnih oboljenja, koronarne bolesti i cerebrovaskularnih bolesti⁵³. Čini se da je presudno vreme započinjanja nadoknade hormona. Ako je prošlo deset godina posle menopauze, procesi ateromatoze su već odmakli da bi se očekivao povoljan učinak na stanje krvnih sudova. Žene u postmenopauzi koje su dobijale E, posle 24 meseca imaju hipertrigliceridemiju⁴⁶.

Primenjen tokom šest meseci RLX u dozi od 60 i 120 mg/dan kod 390 žena u postmenopauzi, smanjio je značajno koncentraciju holestrola, LDL, fibrinogena u serumu i time umanjio rizik od koronarne bolesti⁵⁴. Studija RUTH (*Raloxifene Use for the Heart*) izučavala je relativni koronarni rizik kod 10 000 postmenopauznih žena od 5 do 7,5 godina i utvrdila da RLX u dozi 60 mg značajno smanjuje koronarnu smrt i akutni infarkt miokarda u odnosu na placebo³¹. Raloksifen je E agonist u odnosu na kardiovaskularni sistem, smanjuje koncentraciju LDL, ne povećava koncentraciju holesterola u serumu i deluje antiarteriosklerotski. U eksperimentima na životinjama, usporava nastanak ateromskog plaka, doprinosi relaksaciji zida krvnog suda posredovanu azotnim oksidom^{55, 56}.

Tamoksifen utiče na odnos antioksidantnih i prooksidantnih radikala u organizmu, umanjuje arteriosklerotske promene, smanjivanjem LDL i može da minimizira nastanak bolesti KVS direktnim sprečavanjem sinteze TNF α ^{46, 57}.

Ima, međutim, podataka da primena tamoksifena povećava rizik od nastanka moždanog udara. Za RLX to nije zapaženo. Opšti rizik za ishemijski ili hemoragijski moždani udar za žene starosti 50–59 godina je 4, za stare od 60 do 69 godina 9, a 13 od 10 000 godišnje za žene starosti od 70 do 79 godina. Kod žena starosti 60–69 godina, koje primaju E rizik od moždanog udara raste na 19, a kod starijih od 70 godina na 14 od 10 000 tokom godine⁵⁸.

Rizik od venskih tromboza

Procenjuje se da je opšti rizik kod žena, starijih od 50 godina, od dobijanja venskih tromboza (VT) 1,7 od 1000, a smrtnost od VT se kreće od 1 do 2%²⁴. Primena E u menopauzi smanjuje fibrinogen, čija koncentracija u plazmi raste starenjem, a dokazano je povećanje sinteze antikoagulantnog proteina C, ali i faktora koagulacije VII, VIII i Willebrandovog činioca. Procenjuje se da je rizik od tromboze dubokih vena dvostruko veći kod žena koje primaju E²⁴. Rezultati studije HERS⁵⁹ ukazuju da je relativni rizik od tromboze dubokih vena tokom primene konjugovanih estrogenih preparata 2,7 (1,4–5), dok WHI istraživanje daje podatak da je

relativni rizik 2,1 (1,6–2,7) i da je najveći u prvoj godini lečenja⁶⁰. Transdermalna, u odnosu na oralnu primenu E je bezbednija⁶¹. Rizik je i genetski određen. Genotip sa prisutnim faktor V Leiden povećava rizik od tromboembolizma, pa je pomenuti genotip značajno dokazati pre započinjanja nadoknade hormona⁶².

Relativni rizik od tromboza dubokih vena tokom lečenja raloksifenom je 2,17 (0,83–5,70) i nije potvrđeno povećanje incidencije tromboembolijske bolesti kod žena koje su primale raloksifen⁷.

Uticaj nadoknade estrogena na kogniciju

U uslovima deficita E, smanjivanju kognitivne funkcije doprinosi i polimorfizam receptora za E⁶³. Nadoknada hormona poboljšava kogniciju i smanjuje rizik za nastanak Alzheimerove demencije za oko 34%, ako ona nije bila ispoljena⁶⁴, ali nivo E nije u korelaciji sa poboljšanjem⁶⁵. Uloga E u primarnoj prevenciji demencije Alzheimerovog tipa još uvek nije dovoljno jasna.

Nadoknada hormona u menopauzi i rizik od karcinoma dojke

Efekti nadoknade hormona na rizik od nastanka karcinoma dojke još nisu sasvim jasni. Ima studija koje ukazuju da su neki E uključeni u karcinogenezu dojke⁶⁶. Estrogeni stimulišu proliferaciju normalnih i malignih ćelija, tako što indukuju sintezu proteina koji su neophodni za stvaranje nukleinskih kiselina i aktivaciju regulatornih gena za procese rasta tkiva, kao i za sintezu faktora tumorskog rasta sličnih insulinu (IGFs)⁶⁷. Proliferativno delovanje E može da uzrokuje grešku pri replikaciji DNK i da smanji mogućnost reparacije DNK, što doprinosi kumulaciji mutacija, pa vremenom nastale mutacije mogu da započnu proces nastanka neoplazije. Primena E i progesterona, ali ne i sam E2, smanjuju rizik od nastanka kolorektalnog karcinoma²⁴.

Pokazano je da raloksifen ima antitumorsko delovanje nezavisno od E, koje ostvaruje modulacijom proteina prenosa signala, npr. inhibicijom fosfolipaze D i na nivou estrogen pozitivnih receptora, ali i na nivou onih koji to nisu. Raloksifen indukuje apoptozu ćelija karcinoma dojke i mokraćne bešike, smanjuje sintezu brojnih supstancija na koje E ima stimulišući efekat: faktora rasta tumora (TGF α), faktora rasta tumora IGF sistema, biosintezu kolagena i adheziivnog medijatorskog proteina⁶⁸. U dojci, raloksifen ispoljava antagonistički efekat i blokira transkripciju proteina, tj. blokira delovanje E. U studiji MORE je pokazano da raloksifen smanjuje broj receptora za E u tkivu dojke, ali samo kod invazivnih karcinoma dojke, dok kod duktusnih i estrogen-receptor negativnih ne deluje. Njegov efekat je još veći kada se primenjuje sa retinoičnom kiselinom (cisRA). Kod 21% od 167 žena koje su imale biopsijom potvrđen invazivni karcinom dojke I i II stepena, posle trogodišnje primene 60 mg raloksifena na dan, došlo je do smanjenja malignog proliferativnog potencijala, mereno ekspresijom markera proliferacije Ki67⁶⁹. Istovremeno, incidencija novih karcinoma dojke se smanjila, a poboljšala se mineralna čvrstina kosti. Od 61 tumora

dojke, koji su procenjeni da bi mogli biti maligni, kod 62% slučajeva je umanjena incidencija nastanka invazivnog karcinoma dojke²⁸. U toj grupi, čak 14% žena starijih od 60 godina dalo je podatak da imaju porodičnu anamnezu za karcinom dojke.

Delovanje na endometrijum

Selektivni modulatori estrogenskih receptora ispoljavaju različite efekte u različitim tkivima. Primena tamoksifena uvećava rizik od nastanka karcinoma endometrija, dok raloksifen ne deluje tako⁷⁰.

Tokom primene raloksifena, ne dolazi do hiperplazije ni krvarenja, tj. delovanje na endometrijum je povoljno⁷¹.

Kada započeti nadoknadu hormona u menopauzi?

Uprkos kontroverzama, NH treba započeti rano, u indikacionom domenu, kako bi se umanjili simptomi menopauze, urogenitalna atrofija, očuvao ili popravio kvalitet života, sprečila hiperlipidemija, ubrzana ateromatoza i OP. Nadoknada estrogenih hormona može da uzrokuje smetnje kao što su mučnina, napetost i bol u dojkama, vaginalno krvarenje, glavobolju, gubitak kose, ali su one prolazne. Ovaj oblik lečenja nosi rizik od nastanka estrogen-zavisnih neoplazmi (karcinom dojke, endometrijum), tromboembolije, pojave hipertenzije, poremećaja funkcije jetre, nastanka bilijarnih kamenova kod osoba sa sklonošću, pa je oprez neophodan. Indikaciono područje primene jasno je određeno i zahteva saglasnost bolesnice, koja svojom voljom prihvata savet za ovu terapiju^{53, 72}.

Selektivni modulatori estrogenskih receptora predstavljaju bezbedan, mada ne i idealan oblik sekundarne prevencije osteoporoze.

Napredak farmakoterapije u menopauzi ukazuje da neki od inhibitora enzimskog sistema aromatazne aktivnosti (letrozol, eksemestran) mogu da imaju veoma povoljan efekat u očuvanju mineralne čvrstine kosti i sekundarnoj prevenciji osteoporoze.

Zaključak

Osteoporoza je socioekonomska kategorija čak i u bogatim društvenim zajednicama. Troškovi lečenja osteoporoze daleko nadmašuju cenu i preventive i dijagnostike zajedno. To je razlog da se, primenom estrogena ili selektivnih modulatora receptora za estrogene već u ranoj menopauzi, spreči nastanak i ispoljavanje osteoporoze.

Selektivni modulatori receptora za estrogene umanjuju vazomotorne i neuroendokrine poremećaje u menopauzi, poboljšavaju kvalitet života, povoljno deluju na metabolizam lipida i stanje kardiovaskularnog sistema, bezbedni su u odnosu na karcinogenezu, sprečavaju nastanak osteoporoze u menopauzi i smanjuju rizik od preloma. Značajno bolji su u odnosu na prethodne oblike nadoknade hormona u menopauzi, ali nisu bezbedni u pogledu karcinoma endometrija (tamoksifen), cerebrovaskulnih insulta (tamoksifen) i tromboza dubokih vena (tamoksifen, raloksifen).

L I T E R A T U R A

1. *Coelingh Bennink HJ*. Are all estrogens the same? *Maturitas* 2004; 47(4): 269–75.
2. *Đurica S*. Osteoporosis caused by the disturbed hormones secreting – treatment possibilities. *Medicinski glasnik Instituta za štitastu žlezdu i metabolizam* 2005; (13): 29–38. (Serbian)
3. *Ahlborg HG, Jobnell O, Turner CH, Rannevik G, Karlsson MK*. Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med* 2003; 349(4): 327–34.
4. *Đurica S, Milošević PD*. Osteoporosis in the elderly. In: *Đurica S*, editor. Hormone-induced osteoporosis. Beograd: Zdravlje – Actavis; 2005. p. 71–89. (Serbian)
5. *Đurica S*. Osteoporosis caused by the disturbed hormones secreting. In: *Đurica S*, editor. Hormone-induced osteoporosis. Beograd: Zdravlje – Actavis; 2005. p. 55–69. (Serbian)
6. *Kostić N, Đurica S*. Contribution of estrogen to the maintenance of bone mineral hardness in ovarian deficiency. In: *Đurica S*, editor. Strategy of prevention and treatment of osteoporosis caused by hormone disturbance. Beograd: MSD; 2006. p. 33–9. (Serbian)
7. *Brixen K, Abrahamsen B, Kassem M*. Prevention and treatment of osteoporosis in women. *Curr Obstet Gyn* 2005; 15(4): 251–8.
8. *Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, Clarke BL, Gray TK, Harris DW*, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocr Pract* 2003; 9(6): 544–64.
9. *Seeman E*. Osteoporosis in men. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997; 11(3): 613–29.
10. *Blain H*. Osteoporosis in men: epidemiology, physiopathology, diagnosis, prevention and treatment. *Rev Med Interne* 2004; 25 Suppl 5: S552–9. (French)
11. *National Osteoporosis Foundation USA*. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Philadelphia: NOF; 2003.
12. *Seaggar R, Howell J, David H, Gregg-Smith S*. Prevention of secondary osteoporotic fractures—why are we ignoring the evidence? *Injury* 2004; 35(10): 986–8.
13. *Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E*, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004; 34(1): 195–202.
14. *Palacios S, Sanchez Borrego R, Forteza A*. The importance of preventive health care in postmenopausal women. *Maturitas* 2005; 52(Suppl 1): 53–60.
15. *Manolagas SC*. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21(2): 115–37.
16. *Nakazawa T, Nakajima A, Seki N, Okawa A, Kato M, Moriya H*, et al. Gene expression of periostin in the early stage of fracture healing detected by cDNA microarray analysis. *J Orthop Res* 2004; 22(3): 520–5.
17. *Allen MR, Hock JM, Burr DB*. Periosteum: biology, regulation, and response to osteoporosis therapies. *Bone* 2004; 35(5): 1003–12.
18. *Orwoll ES*. Toward an expanded understanding of the role of the periosteum in skeletal health. *J Bone Miner Res* 2003; 18(6): 949–54.
19. *Nanes MS*. Tumor necrosis factor-alpha: molecular and cellular mechanisms in skeletal pathology. *Gene* 2003; 321: 1–15.
20. *Bruunsgaard H, Pedersen M, Pedersen BK*. Aging and proinflammatory cytokines. *Curr Opin Hematol* 2001; 8(3): 131–6.
21. *Salem ML, Hossain MS, Nomoto K*. Mediation of the immunomodulatory effect of beta-estradiol on inflammatory responses by inhibition of recruitment and activation of inflammatory cells and their gene expression of TNF-alpha and IFN-gamma. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 121(3): 235–45.
22. *Srivastava S, Toraldo G, Weitzmann MN, Cenci S, Ross FP, Pacifici R*. Estrogen decreases osteoclast formation by down-regulating receptor activator of NF-kappa B ligand (RANKL)-induced JNK activation. *J Biol Chem* 2001; 276(12): 8836–40.
23. *Compston JE, Papapoulos SE, Blanchard F*. Report on osteoporosis in the European Community: current status and recommendations for the future. Working Party from European Union Member States. *Osteoporos Int* 1998; 8(6): 531–4.
24. *Rees M*. Unravelling the confusion about HRT in women. *J Men's Health and Gender* 2005; 2(3): 287–91.
25. *Schapira MM, Gilligan MA, McAuliffe TL, Nattinger AB*. Menopausal hormone therapy decisions: insights from a multi-attribute model. *Patient Educ Couns* 2004; 52(1): 89–95.
26. *Rosenbaum H*. Critique of the evidence from large trials of hormone replacement therapy. *International Congress Series* 2004; 1266: 139–50.
27. *Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML*, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3): 321–33.
28. *Sporn MB, Dowsett SA, Mershon J, Bryant HU*. Role of raloxifene in breast cancer prevention in postmenopausal women: clinical evidence and potential mechanisms of action. *Clin Ther* 2004; 26(6): 830–40.
29. *Cummings SR, Duong T, Kenyon E, Cauley JA, Whitehead M, Krueger KA*, et al. Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene. *JAMA* 2002; 287(2): 216–20.
30. *Katzenellenbogen BS, Katzenellenbogen JA*. Biomedicine. Defining the "S" in SERMs. *Science* 2002; 295(5564): 2380–1.
31. *Plouffe L Jr*. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) in clinical practice. *J Soc Gynecol Investig* 2000; 7(1 Suppl): S38–46.
32. *Jordan VC, MacGregor JL, Tonetti DA*. Tamoxifen: from breast cancer therapy to the design of a postmenopausal prevention maintenance therapy. *Osteoporos Int* 1997; 7 Suppl 1: S52–7.
33. *Goss PE, Qi S, Cheung AM, Hu H, Mendes M, Pritchard KP*. The selective estrogen receptor modulator SCH 57068 prevents bone loss, reduces serum cholesterol and blocks estrogen-induced uterine hypertrophy in ovariectomized rats. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 92(1–2): 79–87.
34. *McDonnell DP*. The Molecular Pharmacology of SERMs. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10(8): 301–311.
35. *Gustafsson JA*. Estrogen receptor beta – a new dimension in estrogen mechanism of action. *J Endocrinol* 1999; 163(3): 379–83.
36. *Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC*. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 2002; 346(5): 340–52.
37. *Utian WH, Janata JW, Kingsberg SA, Schluchter M, Hamilton JC*. The Utian Quality of Life (UQOL) Scale: development and validation of an instrument to quantify quality of life through and beyond menopause. *Menopause* 2002; 9(6): 402–10.
38. *Constantine GD, Pickar JH*. Estrogens in postmenopausal women: recent insights. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3(6): 626–34.
39. *Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA; Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group*. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA* 2002; 287(5): 591–7.

40. Jordan VC. Selective estrogen receptor modulation: concept and consequences in cancer. *Cancer Cell* 2004; 5(3): 207–13.
41. Boivin G, Vede S, Purdie DW, Compston JE, Meunier PJ. Influence of estrogen therapy at conventional and high doses on the degree of mineralization of iliac bone tissue: a quantitative micro-radiographic analysis in postmenopausal women. *Bone* 2005; 36(3): 562–7.
42. Warming L, Ravn P, Christiansen C. Levonorgestrel and 17beta-estradiol given transdermally for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 2005; 50(2): 78–85.
43. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282(7): 637–45.
44. Maričić M, Gluck O. Review of raloxipene and its clinical applications in osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 767–75.
45. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999; 281(23): 2189–97.
46. Avioli LV. SERM Drugs for the Prevention of Osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10(8): 317–319.
47. Kristensen B, Ejlersen B, Dalgaard P, Larsen L, Holmegaard SN, Transbol I, et al. Tamoxifen and bone metabolism in postmenopausal low-risk breast cancer patients: a randomized study. *J Clin Oncol* 1994; 12(5): 992–7.
48. American Heart Association. Heart and Stroke Statistical Update. Dallas: American Heart Association; 2002.
49. Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2002; 137(4): 273–84.
50. Porne B, Chevallier O, Netelenbos JC. Oral 17beta-estradiol (1 mg) continuously combined with dydrogesterone improves the serum lipid profile of postmenopausal women. *Menopause* 2002; 9(3): 171–8.
51. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG* 2002; 109(9): 1056–62.
52. Skouby SO, Al-Azzawi F, Barlow D, Ertunçalp JC, Gompel A, Graziotin A, et al. Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2005; 51: 8–14.
53. Speroff L, Kenemans P, Burger HG. Practical guidelines for postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 2005; 51(1): 4–7.
54. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, Paul S, Farmer M, Lawrence JB, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279(18): 1445–51.
55. Bjarnason NH, Haarbo J, Byrjalsen I, Kauffman RF, Knudsen MP, Christiansen C. Raloxifene reduces atherosclerosis: studies of optimized raloxifene doses in ovariectomized, cholesterol-fed rabbits. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52(2): 225–33.
56. Figtree GA, Lu Y, Webb CM, Collins P. Raloxifene acutely relaxes rabbit coronary arteries in vitro by an estrogen receptor-dependent and nitric oxide-dependent mechanism. *Circulation* 1999; 100(10): 1095–101.
57. Zhao Y, Wang LM, Chaiswing L, Yen HC, Oberley TD, Lien YC, et al. Tamoxifen protects against acute tumor necrosis factor alpha-induced cardiac injury via improving mitochondrial functions. *Free Radic Biol Med* 2006; 40(7): 1234–41.
58. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(14): 1701–12.
59. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280(7): 605–13.
60. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292(13): 1573–80.
61. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Hormone replacement therapy and venous thromboembolism. Green Top Guideline No 19. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2004.
62. Herrington DM, Vittinghoff E, Howard TD, Major DA, Owen J, Reboussin DM, et al. Factor V Leiden, hormone replacement therapy, and risk of venous thromboembolic events in women with coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(6): 1012–7.
63. Yaffe K, Lui LY, Grady D, Stone K, Morin P. Estrogen receptor 1 polymorphisms and risk of cognitive impairment in older women. *Biol Psychiatry* 2002; 51(8): 677–82.
64. Sherwin BB. Estrogen and cognitive functioning in women. *Endocr Rev* 2003; 24(2): 133–51.
65. Thal LJ, Thomas RG, Mulnard R, Sano M, Grundman M, Schneider L. Estrogen levels do not correlate with improvement in cognition. *Arch Neurol* 2003; 60(2): 209–12.
66. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344(4): 276–85.
67. Yee D, Lee AV. Crosstalk between the insulin-like growth factors and estrogens in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2000; 5(1): 107–15.
68. Reindollar R, Koltun W, Parsons A, Rosen A, Siddhanti S, Plouffe LJ, et al. Effects of oral raloxifene on serum estradiol levels and other markers of estrogenicity. *Fertil Steril* 2002; 78(3): 469–72.
69. Dowsett M, Bundred NJ, Decensi A, Sainsbury RC, Lu Y, Hills MJ, et al. Effect of raloxifene on breast cancer cell Ki67 and apoptosis: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial in postmenopausal patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(9): 961–6.
70. Assikis VJ, Neven P, Jordan VC, Vergote I. A realistic clinical perspective of tamoxifen and endometrial carcinogenesis. *Eur J Cancer* 1996; 32A(9): 1464–76.
71. Goldstein SR, Scheele WH, Rajagopalan SK, Wilkie JL, Walsh BW, Parsons AK. A 12-month comparative study of raloxifene, estrogen, and placebo on the postmenopausal endometrium. *Obstet Gynecol* 2000; 95(1): 95–103.
72. Lester J, Dodwell D, McCloskey E, Coleman R. The causes and treatment of bone loss associated with carcinoma of the breast. *Cancer Treat Rev* 2005; 31(2): 115–42.

Rad je primljen 12. VII 2006.