



**ΑΝΟΙΚΤΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΚΥΠΡΟΥ**

**ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ & ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑΣ &
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ»**

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΜΑΣΤΕΡ

**Η επίδραση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης στα
επίπεδα της λιποπρωτεΐνης (a) στις μετεμμηνοπαυσιακές
γυναίκες: συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση**

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Γ. ΑΝΑΓΝΩΣΤΗΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Πέτρος Γαλάνης

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, 2016



**ΑΝΟΙΚΤΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΚΥΠΡΟΥ**

**ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ & ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑΣ &
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ»**

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΜΑΣΤΕΡ

**Η επίδραση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης στα επίπεδα της
λιποπρωτεΐνης (a) στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες:
συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση**

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΑΝΑΓΝΩΣΤΗΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Πέτρος Γαλάνης

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, 2016

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	7
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	9
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ	10
ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ (ABSTRACT)	12
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	14
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....	17
1. ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ.....	17
1.1. Προεμμηνοπαυσιακή ορμονική ρύθμιση της ωοθηκικής λειτουργίας.....	17
1.2. Τα στάδια αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας.....	19
1.3. Οι αλλαγές που συμβαίνουν στην εμμηνόπαυση.....	22
1.4. Συμπτωματολογία σχετιζόμενη με την εμμηνόπαυση	24
1.5. Εμμηνόπαυση και καρδιαγγειακός κίνδυνος	30
1.6. Η επίδραση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) στην ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.....	31
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....	35
2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΗΣ (a) ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	
2.1. Τι είναι η λιποπρωτεΐνη (a) [Lp(a)];)	35
2.2. Επιδημιολογικά δεδομένα για τη σχέση της Lp(a) με την ΚΑΝ	37
2.3. Επίδραση της εμμηνόπαυσης στα επίπεδα της Lp(a).....	40
2.4. Θεραπευτικές επιλογές για τη μείωση των υψηλών συγκεντρώσεων της Lp(a)	41
2.5. Νεότερες θεραπείες	47
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....	51

3. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	51
3.1. Επιλογή μελετών	51
3.2. Στρατηγική αναζήτησης.....	52
3.3. Εξαγωγή δεδομένων.....	52
3.4. Στατιστική ανάλυση.....	53
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....	54
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	54
4.1. Γενικά αποτελέσματα.....	54
4.2. Ταξινόμηση μελετών ανάλογα με το οιστρογόνο ή τιμπολόνη	56
4.3. Σύγκριση μελετών - αποτελέσματα.....	62
4.4. Επιμέρους συγκρίσεις	73
4.4.1. Μελέτες σύγκρισης συνεχούς με κυκλικό σχήμα	73
4.4.2. Μελέτες σύγκρισης διαδερμικού με p.o. οιστρογόνο	75
4.4.3. Μελέτες σύγκρισης υψηλής με χαμηλή δόση οιστρογόνου.....	77
4.4.4. Μελέτες σύγκρισης μονοθεραπείας με οιστρογόνο με συνδυασμένη ΘΟΥ.....	79
4.4.5. Μελέτες σύγκρισης ΘΟΥ με τιμπολόνη	81
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.....	85
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	85
6. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6.....	91
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	91
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	92

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Ελληνικοί όροι

AEE	αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
ΔΕ	διάστημα εμπιστοσύνης
ΔΜΣ	δείκτης μάζας σώματος
ΘΟΥ	θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης
KAN	καρδιαγγειακή νόσος
OX	ολική χοληστερόλη
OY	οικογενής υπερχοληστερολαιμία
ΠΩΑ	πρώιμη ωθηκική ανεπάρκεια
ΣΔ	σακχαρώδης διαβήτης
ΣΠΩ	σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών
ΤΕΡ	τελευταία έμμηνος ρύση

Ξενόγλωσσοι όροι

4 S	Scandinavian Simvastatin Survival Study
AC	ωοθυλάκια του άντρου
AFC	αριθμός ωοθυλακίων του άντρου
AIM-HIGH	Atherosclerosis Intervention in Metabolic Syndrome With ↑ Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes
AMH	antimullerian hormone
Apo(a)	απολιποπρωτεΐνη (a)
ApoB	απολιποπρωτεΐνη B
ApoB100	απολιποπρωτεΐνη B100
CA	οξική κυπροτερόνη
CEE	conjugated equine estrogens (συζευγμένο οιστρογόνο)
CETP	πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης
CI	διάστημα εμπιστοσύνης
E2	Οιστραδιόλη
EAS	Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αθηροσκλήρωση
ELITE	Early versus Late Intervention Trial with Estradiol
FSH	ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη
GABA	γ-αμινοβουτυρικό οξύ
GnRH	εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών
HDL-X	χοληστερόλη λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας
HDL2-X	υποκλάσμα 2 της HDL-X
HERS	Heart and Estrogen Replacement Study
HPS2-THRIVE	Heart Protection Study 2: Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events
HR	σχετικός κίνδυνος
LDL-X	χοληστερόλη της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη
LH	ωχρινιοποιητική ορμόνη
Lp(a)	λιποπρωτεΐνη (a)

MD	mean differences
MPA	οξική μεδροξυπρογεστερόνη
mRNA	αγγελιοφόρο ριβονουκλεϊκό οξύ
MTP	microsomal triglyceride transfer protein
NETA	οξική νορεθιστερόνη
NHS	Nurses' Health Study
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
OR	σχετικός κίνδυνος
PCSK-9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses
RCT	τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη
RR	σχετικός κίνδυνος
SERM	εκλεκτικός τροποποιητής υποδοχέων οιστρογόνων
WEST	Women's Estrogens for Stroke Trial
WHI	Women's Health Initiative

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Πέτρο Γαλάνη, για τη συνεχή καθοδήγηση και επίβλεψη σε όλα τα στάδια της εργασίας μέχρι την ολοκλήρωσή της, καθώς και την καθοριστική συμβολή του στη στατιστική ανάλυση και επεξεργασία των δεδομένων.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον αναπληρωτή καθηγητή Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής Α.Π.Θ., κ. Δημήτριο Γουλή, για την καθοριστική συμβολή του στο σχεδιασμό, τη στατιστική ανάλυση και την επεξεργασία των δεδομένων. Χωρίς την αμέριστη συμπαράστασή του θα ήταν αδύνατη η εκπόνηση της διατριβής αυτής. Τον ευχαριστώ επίσης για την εμπιστοσύνη του στο πρόσωπό μου και την ενασχόλησή μου με το πεδίο της εμμηνόπαυσης.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον ακαδημαϊκό υπεύθυνο του παρόντος μεταπτυχιακού προγράμματος, αναπληρωτή καθηγητή του ΑΠΚΥ, κ. Μάμα Θεοδώρου, για τη συνεργασία και το ενδιαφέρον που έδειξε σε όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «Πολιτική Υγείας και Σχεδιασμός Υπηρεσιών Υγείας», καθώς και όλους του καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος για όσα μας προσέφεραν όλα αυτά τα χρόνια.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στη δίδα Χατζηστεργίου Βασιλεία, φοιτήτρια Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ., η οποία βοήθησε σημαντικά στην ανασκόπηση και την επιλογή των μελετών, καθώς και την εξαγωγή των δεδομένων, ως «δεύτερος ερευνητής», γεγονός που συνέβαλε στην εγκυρότητα της μετα-ανάλυσης αυτής.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά το συνάδελφο κ. Νήφωνα Γκέκα, ιατρό ΕΛ.ΑΣ., για τη σημαντική συμβολή του στη συγγραφή του γενικού μέρους της διατριβής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την αμέριστη συμπαράσταση, κατά τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου διατριβής.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή:

Η μετάβαση στην εμμηνόπαυση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (KAN). Η λιποπρωτεΐνη (a) [Lp(a)], ένας ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου, πιθανά να αποτελεί έναν από τους παθογενετικούς μηχανισμούς για τη σχέση εμμηνόπαυσης και KAN. Μερικές, αλλά όχι όλες οι μελέτες, καταδεικνύουν μία πιθανή μείωση των επιπέδων της Lp(a) με τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) και την τιμπολόνη, αν και τα στοιχεία είναι αντικρουόμενα.

Σκοπός:

Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της επίδρασης ΘΟΥ και της τιμπολόνης στα επίπεδα της Lp(a) πλάσματος στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Υλικό και μέθοδος:

Αναζήτηση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών στις βάσεις δεδομένων Medline, Scopus, EMBASE και Cochrane, αναφορικά με την επίδραση της ΘΟΥ και της τιμπολόνης στα επίπεδα της Lp(a) πλάσματος στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (δημοσιευμένες μέχρι το Φεβρουάριο του 2016).

Αποτελέσματα:

Συζευγμένο οιστρογόνο (CEE) χορηγήθηκε σε 14 μελέτες, από του στόματος 17β-οιστραδιόλη σε 24 μελέτες, διαδερμική 17β-οιστραδιόλη σε 13 μελέτες, βαλερική οιστραδιόλη σε 7 μελέτες, ενδορρινική οιστραδιόλη σε μία μελέτη, οιστραδιόλη σε μορφή εμφυτεύματος σε μία μελέτη και τιμπολόνη σε 10 μελέτες.

Σε 24 μελέτες έγινε σύγκριση της ΘΟΥ με εικονικό φάρμακο ή μη-θεραπεία (34 ζεύγη συγκρίσεων). Η ΘΟΥ προκαλεί σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή τη μη-θεραπεία [μέση απόλυτη διαφορά μετά τη ΘΟΥ: -4,41 mg/dl, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ): -2,82 έως -5,44, $p < 0,0001$], με σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($\chi^2=157$, $df=33$, $I^2=79\%$), χωρίς σφάλμα δημοσίευσης. Η μέση σχετική διαφορά (%) ήταν -20,35% (95% ΔΕ: -25,33% έως -15,37%, $p < 0,0001$), με

σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($\chi^2=2245$, $df=33$, $I^2=98,5\%$), χωρίς σφάλμα δημοσίευσης.

Σε 7 μελέτες χρησιμοποιήθηκε η τιμολόνη, η οποία προκαλεί μη στατιστικά σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή τη μη-θεραπεία (μέση απόλυτη διαφορά: -12,24 mg/dl, 95% ΔΕ: -25,51 έως 1,03, $p=0.071$), με σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($\chi^2=48$, $df=6$, $I^2=87,4\%$) χωρίς σφάλμα δημοσίευσης. Η μέση σχετική διαφορά (%) των συγκεντρώσεων ήταν -23,84% (95% ΔΕ: -63,43% έως 15,74%, $p=0,238$), με σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($\chi^2=465$, $df=6$, $I^2=98,7\%$), χωρίς σφάλμα δημοσίευσης. Δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ ΘΟΥ και τιμολόνης.

Σχετικά με την οδό χορήγησης, το p.o. οιστρογόνο προκαλεί σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) σε σύγκριση με το διαδερμικό οιστρογόνο (μέση απόλυτη διαφορά: 9,09 mg/dl, 95% ΔΕ: 2,98 έως 15,21, $p=0,004$), με σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($\chi^2=63$, $df=9$, $I^2=85,7\%$), χωρίς σφάλμα δημοσίευσης. Η μέση σχετική διαφορά των συγκεντρώσεων της Lp(a) ανάμεσα στο διαδερμικό και p.o. οιστρογόνο ήταν 37,66% (95% ΔΕ: 16,84% έως 58,48%, $p<0,0001$), με σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($\chi^2=889$, $df=9$, $I^2=99\%$), χωρίς σφάλμα δημοσίευσης.

Δεν βρέθηκε διαφορά όσον αφορά στην επίδραση της ΘΟΥ στα επίπεδα της Lp(a) ανάλογα με το σχήμα της ΘΟΥ (συνεχές ή κυκλικό), τη δόση του οιστρογόνου (υψηλή-συμβατική και χαμηλή δόση) και το συνδυασμό ή όχι με προγεσταγόνο.

Συμπεράσματα: Η παρούσα μετα-ανάλυση βρήκε ότι η ΘΟΥ οδηγεί σε σημαντική ελάττωση των συγκεντρώσεων της Lp(a), χωρίς σημαντική διαφορά σε σύγκριση με την τιμολόνη. Η τιμολόνη προκαλεί μη στατιστικά σημαντική ελάττωση των επιπέδων της Lp(a). Η λήψη οιστρογόνου από του στόματος είναι περισσότερο αποτελεσματική από το διαδερμικό οιστρογόνο, ενώ το σχήμα της ΘΟΥ (συνεχές ή κυκλικό), η δόση του οιστρογόνου και η προσθήκη του προγεσταγόνου δεν επηρεάζουν την επίδραση της ΘΟΥ στα επίπεδα της ΘΟΥ.

Λέξεις κλειδιά: λιποπρωτεΐνη (a), εμμηνόπαυση, μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, καρδιαγγειακός κίνδυνος, μετα-ανάλυση

ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ (ABSTRACT)

Background:

Transition to menopause has been associated with increased cardiovascular disease (CVD) risk; lipoprotein(a) [Lp(a)], an independent CVD risk factor, may be one of the pathogenetic mechanisms for this association. Some, but not all studies, indicate a potential Lp(a)-lowering effect for hormone replacement therapy (HRT) and tibolone, although data are heterogenous and conflicting.

Aims:

Systematic review and meta-analysis of the effect of HRT and tibolone on Lp(a) concentrations in post-menopausal women.

Methods:

Medline, Scopus, EMBASE and Cochrane databases were searched for randomized-controlled studies, investigating the effect of HRT on Lp(a) concentrations (up to February 2016) in postmenopausal women.

Results:

The literature search identified 49 eligible studies, published between 1995 and 2012. Conjugated equine estrogen (CEE) was used in 14 studies, oral 17 β -estradiol in 24, transdermal 17 β -estradiol in 13, estradiol valerate in 7, intranasal estradiol in one and implant estradiol in another one. Tibolone was used in 10 studies.

In 24 studies HRT was compared with placebo or no therapy. HRT caused a significant reduction in Lp(a) concentrations in comparison with placebo or no therapy [mean absolute difference: -4.41 mg/dl, 95% confidence interval (CI): -2.82 to -5.44, $p < 0.0001$], with significant heterogeneity between studies ($\chi^2=157$, $df=33$, $I^2=79\%$), but with no evidence of publication bias. The percent change in mean Lp(a) levels was -20.35% (95% CI: -25.33% to -15.37%, $p < 0.0001$), with significant heterogeneity between studies ($\chi^2=2245$, $df=33$, $I^2=98.5\%$) but without evidence of publication bias.

Seven studies comparing tibolone with placebo or no therapy were identified. No significant difference in Lp(a) levels was found: (mean absolute difference in Lp(a) levels after tibolone: -12.14 mg/dl, 95% CI: -25.51 to 1.03, $p=0.071$), with significant heterogeneity between studies ($\chi^2=48$, $df=6$, $I^2=87.4\%$), but with no evidence of publication bias. The percent change in mean Lp(a) levels was -23.84% (95% CI: -63.33% to 15.74%, $p=0.238$), with significant heterogeneity between studies ($\chi^2=465$, $df=36$, $I^2=98.7\%$) but without evidence of publication bias. No difference between HRT and tibolone with regard to their effect on Lp(a) was observed.

With regard to the route of HRT administration, oral estrogen caused a significantly greater reduction in Lp(a) levels compared with transdermal estrogen (mean absolute difference: 9.09 mg/dl, 95% CI: 2.98 to 15.21, $p=0.004$), with significant heterogeneity between studies ($\chi^2=63$, $df=9$, $I^2=85.7\%$) and no evidence of publication bias. No difference in their effect on Lp(a) concentrations was noticed when continuous was compared with cyclical HRT, high (conventional) estrogen dose was compared with low estrogen dose and when estrogen monotherapy was compared with combination therapy (estrogen plus progestin).

Conclusions:

This meta-analysis found that HRT causes significant reduction in Lp(a) concentrations, without significant difference compared with tibolone. Tibolone's Lp(a) lowering effect did not reach statistical significance. Oral estrogen seems to be more effective than transdermal estradiol, whereas the type of HRT (cyclical or continuous), the dose of estrogen and the addition of progestin does not seem to modify the Lp(a)-lowering effect of HRT.

Keywords: Lipoprotein(a), menopause, postmenopausal women, cardiovascular risk, meta-analysis

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μετάβαση της γυναίκας στην εμμηνόπαυση συνοδεύεται από πληθώρα φυσικών και νευροψυχικών μεταβολών, οι οποίες είναι συνέπεια κυρίως της πτώσης των επιπέδων των ενδογενών οιστρογόνων. Εκτός από τα συμπτώματα αυτά, η μετάβαση στη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ), ο οποίος αποδίδεται κυρίως στην αθηρογόνο μεταβολή του λιπιδαιμικού προφίλ, το οποίο συγκλίνει με το αντίστοιχο των ανδρών ίδιας ηλικίας. Αυτή συνίσταται στην αύξηση των συγκεντρώσεων της ολικής χοληστερόλης (ΟΧ), της χοληστερόλης της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL-X), των τριγλυκερίδιων και της απολιποπρωτεΐνης Β. Επιπλέον, η εμμηνόπαυση συσχετίζεται με μείωση της χοληστερόλης της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL-X), κυρίως λόγω της μείωσης του υποκλάσματος 2 της HDL-X (HDL2-X).

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ), η οποία περιλαμβάνει το συνδυασμό οιστρογόνου (είτε από του στόματος είτε διαδερμικά) και προγεσταγόνου ή μονοθεραπεία με οιστρογόνο (σε περιπτώσεις υστερεκτομής), φαίνεται να είναι αποτελεσματική στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου όταν χορηγείται σε νεότερες γυναίκες, με ελάχιστες αθηροσκληρωτικές βλάβες και τα πρώτα χρόνια της εμμηνόπαυσης, ενώ δεν υπάρχει καθόλου όφελος σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας με προϋπάρχοντες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή εγκατεστημένη ΚΑΝ. Όσον αφορά στο μεταβολισμό των λιπιδίων, η ΘΟΥ φαίνεται να οδηγεί σε αύξηση των συγκεντρώσεων της HDL-X και σε μείωση των συγκεντρώσεων της LDL-X και της ΟΧ. Διαφορές φαίνεται να υπάρχουν στην επίδρασή τους στα επίπεδα των τριγλυκερίδιων, αφού τα από του στόματος οιστρογόνα φαίνεται να τα αυξάνουν, ενώ τα διαδερμικά να τα μειώνουν.

Η τιμπολόνη, η οποία είναι ένα συνθετικό στεροειδές και χαρακτηρίζεται από οιστρογονικές, προγεσταγονικές και ανδρογονικές ιδιότητες, χρησιμοποιείται επίσης για την ανακούφιση από τα μετεμμηνοπαυσιακά συμπτώματα. Η επίδρασή της στον μεταβολισμό των λιπιδίων συνίσταται σε σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις των τριγλυκερίδιων, αλλά και της HDL-X, και σε μικρότερο βαθμό στην μείωση της ΟΧ.

Στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου με τον οποίο σχετίζεται η εμμηνόπαυση φαίνεται να συμβάλλει και ένας άλλος παράγοντας, η λιποπρωτεΐνη (a) [Lp(a)], ένα σφαιρικό μακρομοριακό σύμπλεγμα, με δομή ομοιάζουσα της LDL, όσον αφορά στο μέγεθος και τη σύσταση σε λιπίδια, καθώς και την παρουσία της απολιποπρωτεΐνης B100. Η μείζων διαφορά ανάμεσα στα δύο μόρια είναι ότι, εκτός από την ApoB, η Lp(a) διαθέτει και μία δεύτερη πρωτεΐνη, την απολιποπρωτεΐνη (a). Οι συγκεντρώσεις της Lp(a) στο πλάσμα καθορίζονται με κληρονομικό χαρακτήρα, με σημαντικές διακυμάνσεις μεταξύ των ατόμων.

Η Lp(a), που έχει επίσης σημαντική δομική ομοιότητα με το πλασμινογόνο, χαρακτηρίζεται από αθηροθρομβωτικές ιδιότητες. Επιδημιολογικά δεδομένα τα τελευταία έτη έχουν αναδείξει την Lp(a) ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ΚΑΝ και στα δύο φύλα. Η εμμηνόπαυση φαίνεται να συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων της Lp(a) στις περισσότερες μελέτες. Από τις υπάρχουσες θεραπείες, η νιασίνη και οι αναστολείς της proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK-9), που έχουν αναπτυχθεί για τη μείωση των επιπέδων της LDL-X σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με μη επαρκή ανταπόκριση στη συνήθη υπολιπιδαιμική αγωγή, φαίνεται να είναι οι πιο αποτελεσματικές στη μείωση των επιπέδων της Lp(a). Υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία στη βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση της ΘΟΥ και της τιμπολόνης στα επίπεδα της Lp(a) στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών επίδρασης της ΘΟΥ και της τιμπολόνης στα επίπεδα της Lp(a) στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Η παρούσα εργασία χωρίζεται σε δύο μέρη. Το πρώτο, γενικό μέρος, αποτελείται από δύο κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στις προεμμηνοπαυσιακές ορμονικές μεταβολές, στα στάδια αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας, στις ορμονικές αλλαγές και την αντίστοιχη συμπτωματολογία που συμβαίνουν κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση, σε επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο της εμμηνόπαυσης και την επίδραση της ΘΟΥ στην ελάττωση του κινδύνου αυτού. Στο δεύτερο

κεφάλαιο γίνεται αναφορά στο ρόλο της Lp(a) ως παράγοντα κινδύνου ΚΑΝ, την επίδραση της εμμηνόπαυσης στα επίπεδα της Lp(a) και τις υπάρχουσες και νεότερες θεραπευτικές επιλογές για τη μείωση των υψηλών συγκεντρώσεων της Lp(a).

Το ειδικό μέρος, αποτελείται από τα κεφάλαια 3, 4, 5 και 6. Στο κεφάλαιο 3 γίνεται αναφορά στο σχεδιασμό και τη μεθοδολογία της έρευνας για την επιλογή των μελετών, τη στρατηγική της αναζήτησης, την εξαγωγή των δεδομένων και τη στατιστική ανάλυση. Στο κεφάλαιο 4 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα, αφού γίνεται πρώτα ταξινόμηση των μελετών ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο οιστρογόνο και την τιμπολόνη. Στη συνέχεια γίνεται αναφορά στην επίδραση συνολικά της ΘΟΥ και της τιμπολόνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή τη μη-θεραπεία (καθώς και μεταξύ τους) και, ακολούθως, παρατίθενται τα αποτελέσματα των επιμέρους συγκρίσεων όσον αφορά στο είδος της ΘΟΥ (συνεχές ή κυκλικό), στην οδό χορήγησης του οιστρογόνου (διαδερμικό ή από του στόματος), στη δόση και στην προσθήκη προγεσταγόνου. Στο κεφάλαιο 5 γίνεται ο σχολιασμός των αποτελεσμάτων της μελέτης και η σύγκριση με τα αποτελέσματα παρόμοιων μελετών. Τέλος, στο κεφάλαιο 6 παρατίθενται συνοπτικά τα συμπεράσματα της παρούσης εργασίας.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1. ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

1.1. Προεμμηνοπαυσιακή ορμονική ρύθμιση της ωοθηκικής λειτουργίας

Ο εμμηνορυσιακός κύκλος ελέγχεται από τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες, ο οποίος εκτός από τη μεσοκυκλική αιχμή των γοναδοτροπινών [της ωοθυλακιοτρόπου (follicle-stimulating hormone, FSH) και της ωχρινοτρόπου ορμόνης (luteinizing hormone (LH)], λειτουργεί ως σύστημα αρνητικής ανατροφοδότησης, κατά το οποίο οι γοναδοτροπίνες διεγείρουν την παραγωγή των στεροειδών του φύλου από τις ωοθήκες, τα οποία με τη σειρά τους ασκούν ανασταλτική δράση στην έκκριση των πρώτων [1, 2]. Η έκκριση των γοναδοτροπινών βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο του υποθαλάμου, ο οποίος εκκρίνει την εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών [gonadotropin-releasing hormone (GnRH)], η οποία δρα στα γοναδοτρόπα κύτταρα του προσθίου λοβού της υπόφυσης διεγείροντας την έκκριση των LH και FSH [1, 2]. Η συχνότητα και το εύρος των σφυγμικών κυμάτων καθορίζει την ποσότητα κάθε ορμόνης που θα εκκριθεί τελικά (χαμηλότερες συχνότητες δίνουν προτεραιότητα στην έκκριση της FSH, ενώ η έκκριση της LH επιτυγχάνεται με υψηλότερες συχνότητες διέγερσης από τη GnRH) [2].

Κατά την έναρξη του καταμήνιου κύκλου, η ωοθήκη περιέχει αρκετά ωοθυλάκια με άντρο (antral follicles - AC). Αυτά αποτελούνται από ένα ωοκύτταρο, το οποίο διαχωρίζεται από ένα σάκο με υγρό, που λέγεται άντρο, και περιβάλλονται και τα δύο από ένα στρώμα κοκκιωδών κυττάρων. Τα κύτταρα αυτά, με τη σειρά τους, περιβάλλονται από μία βασική μεμβράνη, γύρω από την οποία βρίσκεται άλλο ένα στρώμα, αποτελούμενο από τα κύτταρα της θήκης. Τα τελευταία αναπτύσσουν υποδοχείς για την LH όταν αποτελούν τμήμα του κυρίαρχου ωοθυλακίου και παράγουν ανδρογόνα (προγεστερόνη ή τεστοστερόνη) από τη χοληστερόλη. Αντίστοιχα, τα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας εκφράζουν υποδοχείς για

την FSH. Τα ανδρογόνα προσλαμβάνονται από τους υποδοχείς αυτούς και μεταβολίζονται σε οιστραδιόλη (E_2) [1-3].

Τα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας παράγουν επίσης την πεπτιδική ορμόνη ανασταλίνη (inhibin), η οποία κυκλοφορεί σε δύο ισομορφές, την Α και Β [1-3]. Στην όψιμη ωχρινική φάση (δηλαδή πριν την εμμηνορρυσία) και στην πρόιμη ωοθυλακική φάση, τα επίπεδα της κυκλοφορούσας FSH αυξάνονται, γεγονός το οποίο διεγείρει την ανάπτυξη και επιλογή του κυρίαρχου ωοθυλακίου. Αν και δεν είναι ακριβώς γνωστό πώς γίνεται η επιλογή αυτή, πιστεύεται ότι διαμέσου ποικίλης ωοθυλακικής ευαισθησίας, το πιο ευαίσθητο ωοθυλάκιο οδεύει προς την ωρίμανσή του, ενώ τα άλλα προς την ατρησία (εκφύλιση). Με την ανάπτυξή του, το κυρίαρχο ωοθυλάκιο εκκρίνει διαρκώς αυξανόμενα επίπεδα E_2 , η οποία δρα στο ενδομήτριο διεγείροντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του. Από την άλλη μεριά, στο επίπεδο της υπόφυσης, τα αυξανόμενα επίπεδα της E_2 και της ανασταλτίνης Β, δρουν ελαττώνοντας την έκκριση της FSH, διαμέσου μηχανισμού αρνητικής ανατροφοδότησης [1-3]. Κατά τη διάρκεια της πρόιμης και μεσο-ωοθυλακικής φάσης, η E_2 ασκεί επίσης ανασταλτική δράση στην έκκριση της LH. Παρ' όλα αυτά, περίπου 36 ώρες πριν την ωοθυλακιόρρηξια (δηλαδή στην όψιμη ωοθυλακική φάση), τα επίπεδα της E_2 στην κυκλοφορία αυξάνονται σε τέτοιο βαθμό ώστε να μετατρέπεται η ανασταλτική σε ευοδωτική δράση. Το γεγονός αυτό οδηγεί στην εκκριτική αιχμή της LH (η οποία συνοδεύεται από μικρότερου μεγέθους αιχμή της FSH) κατά τη διάρκεια του 24ώρου πριν την ωοθυλακιόρρηξια. Αυτή η εκκριτική αιχμή της LH οδηγεί σε ρήξη του τοιχώματος του κυρίαρχου ωοθυλακίου και απελευθέρωση του ωαρίου [1-3].

Μετά την ωοθυλακιόρρηξια, παρατηρείται μία απότομη πτώση στην παραγωγή της E_2 από το διαρραγέν ωοθυλάκιο. Το ωοθυλάκιο υφίσταται κατόπιν μία σειρά αλλαγών που το μετατρέπουν σε μία ενδοκρινική δομή, η οποία καλείται ωχρό σωματίο. Το τελευταίο παράγει E_2 και προγεστερόνη, οι οποίες δρουν στο ενδομήτριο προάγοντας την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου. Η LH διατηρεί το ωχρό σωματίο κατά τη διάρκεια της εβδομάδας που ακολουθεί την ωοθυλακιόρρηξια, αλλά αν δεν επιτευχθεί εγκυμοσύνη, αυτό αρχίζει να εκφυλίζεται, οδηγώντας σε σταδιακή ελάττωση της παραγωγής των στεροειδών ορμονών. Με την πτώση των επιπέδων των E_2 και προγεστερόνης, η απώλεια της αρνητικής

ανατροφοδότησης, οδηγεί σε επακόλουθη αύξηση των επιπέδων της FSH, σηματοδοτώντας την έναρξη του επόμενου εμμηνορρυσιακού κύκλου [1-3].

1.2. Στάδια αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας

Προκειμένου να γίνει αντιληπτό το πλαίσιο στο οποίο συμβαίνουν οι φυσιολογικές αλλαγές κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση, είναι απαραίτητο να διατυπωθούν μερικοί ορισμοί σχετικά με τα στάδια της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας. Ως «προεμμηνόπαυση» ορίζεται η φάση στη ζωή της γυναίκας από την εμμηναρχή (πρώτη εμφάνιση της εμμήνου ρύσεως) μέχρι την έναρξη του περιεμμηνόπαυσιακού σταδίου. Ο όρος «περιεμμηνόπαυση» αναφέρεται στην περίοδο της ώριμης αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας, από το σημείο που εμφανίζονται διακυμάνσεις του μήκους του καταμήνιου κύκλου ή τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της μετάβασης στην εμμηνόπαυση, μέχρι το έτος που ακολουθεί την τελευταία έμμηνο ρύση (TEP). Μόνο μετά την πάροδο 12 μηνών αμηνόρροιας μπορεί να τεθεί η διάγνωση της εμμηνόπαυσης. Οι όροι «εμμηνόπαυση» και «μετεμμηνόπαυση» χρησιμοποιούνται αδιακρίτως για να περιγράψουν τη φάση της ζωής της γυναίκας από το σημείο αυτό [4-6].

Για να περιγραφεί καλύτερα η μετάβαση της γυναίκας στα διαφορετικά στάδια της αναπαραγωγικής της ζωής, έχει αναπτυχθεί τα τελευταία έτη το σύστημα STRAW (από τα αρχικά Stages of Reproductive Aging Workshop), στην αρχική του μορφή το 2001 [5] και στην αναθεωρημένη μορφή του το 2012 (γνωστό και ως STRAW+10), σε μία προσπάθεια να επανεκτιμηθούν τα κριτήρια ορισμού της έναρξης της όψιμης αναπαραγωγικής ζωής και της πρώιμης μετάβασης στην εμμηνόπαυση [6]. Τα κριτήρια STRAW θεωρούνται ως ο χρυσός κανόνας για τη περιγραφή των σταδίων μετάβασης στην εμμηνόπαυση και βασίζεται όχι μόνο στον τύπο της εμμηνορρυσίας και την αντίστοιχη συμπτωματολογία, αλλά και στις αλλαγές σε συγκεκριμένους ενδοκρινικούς βιοδείκτες, όπως η ανασταλίνη Β και η anti-mullerian hormone (AMH), μία γλυκοπρωτεΐνη που εκκρίνεται από τα κύτταρα του άντρου, η οποία ασκεί ανασταλτική δράση στην μετάβαση από το αρχέγονο στο πρωτογενές ωοθυλάκιο [6] (εικόνα 1).

Η περιεμμηνόπαυση ουσιαστικά αφορά στα στάδια -2, -1 και +1a του συστήματος ταξινόμησης κατά STRAW. Το στάδιο -2, που καλείται επίσης «πρώιμη μετάβαση στην εμμηνόπαυση» ορίζεται, ως η εμμένουσα διαφορά μεγαλύτερη ή ίση των επτά ημερών στη διάρκεια διαδοχικών εμμηνορρυσιακών κύκλων. Χαρακτηρίζεται επίσης από ποικίλου βαθμού αύξηση των συγκεντρώσεων στον ορό της FSH στην πρώιμη ωοθυλακική φάση, συνοδευόμενη από χαμηλές συγκεντρώσεις της ανασταλτίνης B και AMH. Ο αριθμός των ωοθυλακίων του άντρου [antral follicle count (AFC)], ένας άλλος δείκτης που χρησιμοποιείται στο σύστημα STRAW, είναι επίσης χαμηλός. Η διάρκεια του σταδίου -2 ποικίλλει [6]. Το στάδιο -1, γνωστό και ως «όψιμη μετάβαση στην εμμηνόπαυση» χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερες περιόδους αμηνόρροιας (>60 ημέρες), με εμμένουσα αύξηση των επιπέδων της FSH (>25 IU/l) συνοδευόμενα από υψηλά επίπεδα E2. Ο AFC και τα επίπεδα των AMH και ανασταλτίνης B είναι χαμηλά. Η διάρκεια της φάσης αυτής εκτιμάται στα 1-3 έτη. Φαίνεται ότι οι AMH και AFC υπερέχουν της FSH όσον αφορά στην αξία τους ως δείκτες ωοθηκικής γήρανσης, όχι μόνο στη βάση της μεγαλύτερης ικανότητάς προσδιορισμού των όψιμων αναπαραγωγικών σταδίων και της μετάβασης στην περιεμμηνόπαυση, αλλά και σε σχέση με το γεγονός ότι δεν επηρεάζονται από τη φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου [6].

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			Low	Variable*	↑ Variable*	↑ >25 IU/L**	↑ Variable	Stabilizes		
FSH			Low	Low	Low	Low	Low	Very Low		
AMH				Low	Low	Low	Low	Very Low		
Inhibin B										
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

Εικόνα 1. Τα στάδια αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας κατά STRAW (βιβλ. 6)

Το τέλος της όψιμης φάσης της μετάβασης στην εμμηνόπαυση καθορίζεται με την ΤΕΡ, η οποία αποτελεί την αρχή της μετεμμηνόπαυσιακής φάσης (στάδια +1 και +2). Το στάδιο +1 ορίζεται ως «πρώιμο μετεμμηνόπαυσιακό στάδιο» και διαιρείται σε τρία υποστάδια (+1a, +1b, +1c). Το στάδιο +1a αφορά στους πρώτους 12 μήνες μετά την ΤΕΡ και το τέλος του σταδίου αυτού (περίοδος αμηνόρροιας διάρκειας 12 μηνών) σηματοδοτεί το τέλος της περιεμμηνόπαυσης και την είσοδο στο στάδιο της εμμηνόπαυσης, αν και η διάγνωση αυτή μπορεί μόνο να τεθεί αναδρομικά. Κατά τη διάρκεια των σταδίων +1a και +1b (το τελευταίο διαρκεί επίσης ένα έτος), τα επίπεδα της FSH συνεχίζουν να αυξάνονται, ενώ της E_2 συνεχίζουν να μειώνονται. Από το σημείο αυτό και μετέπειτα οι συγκεντρώσεις των ορμονών αυτών στο αίμα σταθεροποιούνται. Τα μετεμμηνόπαυσιακά συμπτώματα και ιδιαίτερα τα αγγειοκινητικά εμφανίζονται συνήθως κατά τη διάρκεια των σταδίων αυτών. Το στάδιο +1c σηματοδοτεί μία περίοδο σταθεροποίησης των επιπέδων των FSH και E_2 η οποία διαρκεί 3-6 έτη. Το «όψιμο μετεμμηνόπαυσιακό στάδιο» (+2) αφορά στο υπόλοιπο της ζωής της γυναίκας, κατά τη διάρκεια του οποίου τα επίπεδα της FSH παρουσιάζουν σταδιακή πτώση.

Η περίοδος αυτή χαρακτηρίζεται από γενικευμένες σωματικές αλλαγές που σχετίζονται περισσότερο με τη ηλικιακή γήρανση, παρά με τη γήρανση του αναπαραγωγικού συστήματος. Πάντως, η συχνότητα των ουρογεννητικών συμπτωμάτων αυξάνεται την περίοδο αυτή [6].

Παρά την προαναφερθείσα συνεισφορά τους σε μία πιο λεπτομερή προσέγγιση της μετάβασης στην εμμηνόπαυση, τα κριτήρια STRAW έχουν κάποιους περιορισμούς. Πρώτον, δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε γυναίκες με πρόωμη ωθηκική ανεπάρκεια (ΠΩΑ), εξαιτίας της υψηλής μεταβλητότητας της αναπαραγωγικής ζωής στην κατάσταση αυτή. Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται για γυναίκες ηλικίας νεότερης των 40 ετών, με αμηνόρροια, ανεπάρκεια στεροειδών του φύλου και υψηλά επίπεδα γοναδοτροπινών. Αφορά περίπου στο 1% των γυναικών κάτω των 40 ετών και το 0,1% και 0,01% των γυναικών ηλικίας μικρότερης των 30 και 20 ετών, αντίστοιχα. Για τη διάγνωση της ΠΩΑ, απαιτούνται επαναλαμβανόμενες υψηλές συγκεντρώσεις FSH (σε διάστημα τεσσάρων εβδομάδων), μετά από 3-4 μήνες αμηνόρροιας ή διαταραχών εμμήνου ρύσεως [7]. Τα κριτήρια STRAW δεν μπορούν επίσης να εφαρμοστούν σε γυναίκες με το σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών (ΣΠΩ), σε υποθαλαμικής αιτιολογίας αμηνόρροια, σε χρόνιες νόσους όπως η λοίμωξη από τον ιό της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας και σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία (με αλκυλιωτικούς παράγοντες) ή θεραπεία με ταμοξιφαίνη [6]. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε περιπτώσεις υστερεκτομής ή καυτηριασμού του ενδομητρίου, τα κριτήρια STRAW συστήνεται να βασίζονται μόνο στους ενδοκρινικούς δείκτες ωθηκικής γήρανσης παρά στο μοντέλο της εμμηνορυσίας, μετά από μία μετεγχειρητική περίοδο τουλάχιστον τριών μηνών [6]. Επιπλέον, η έλλειψη τυποποιημένων μεθόδων προσδιορισμού των παραπάνω ενδοκρινικών δεικτών, όπως η ανασταλίνη και η AMH, και η εθνολογική τους ποικιλομορφία, αποτελούν άλλον ένα περιορισμό της χρήσης του συστήματος ταξινόμησης κατά STRAW [6].

1.3. Οι αλλαγές που συμβαίνουν κατά την εμμηνόπαυση

Η μετάβαση στην περίοδο της περιεμμηνόπαυσης είναι αποτέλεσμα διαφόρων παραγόντων, όπως η επιτάχυνση της απώλειας των ωοθυλακίων, εκφύλιση της δομικής και λειτουργικής

ποιότητας των ωαρίων, επιτάχυνση της διαδικασίας ανάπτυξης του ωοθυλακίου, καθιστώντας το λιγότερο αποτελεσματικό, και η απορρύθμιση των κεντρικών νευρωνικών διαδικασιών που εμπλέκονται στην εκκριτική αιχμή της LH [1].

Στις περισσότερες γυναίκες παρουσιάζονται διαταραχές στο μήκος του κύκλου, ξεκινώντας από μία αρχική μείωση και, ακολούθως, παράταση της, διάρκειας 14-60 ημερών κατά την περιεμμηνόπαυση. Εκτός από τις εμμηνορυσιακές διαταραχές, ποικίλη άλλη συμπτωματολογία μπορεί να παρουσιαστεί, η οποία εξαρτάται από τις διακυμάνσεις και την τελική μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων. Πάντως, περίπου το 15-25% των γυναικών αναφέρει ελάχιστες διαφορές στον κύκλο τους πριν την TEP [5, 6].

Η επικρατούσα αντίληψη σχετικά με την εξαρτώμενη από την ηλικία γυναικεία υπογονιμότητα είναι ότι αυτή οφείλεται σε έκπτωση τόσο της ποιότητας όσο και της ποσότητας των ωοθυλακίων [1, 3]. Η μείωση της δεξαμενής των ωαρίων καταδεικνύεται κυρίως από την ελάττωση του AFC (ωοθυλάκια διαμέτρου 2-10 mm) [8, 9], καθώς επίσης και του αριθμού των μη-αναπτυσσόμενων και αρχέγονων ωοθυλακίων, οι οποίοι μειώνονται σταδιακά καθώς η γυναίκα μεταβαίνει σε πιο προχωρημένα στάδια STRAW [9, 10]. Τον 5^ο μήνα της ενδομήτριας ζωής, υπάρχουν περίπου 7 εκατομμύρια μη-αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια, ο αριθμός των οποίων ελαττώνεται από το σημείο αυτό και μετά, εξαιτίας ατρησίας, είτε λόγω νέκρωσης ή απόπτωσης σε κάποιο στάδιο της ανάπτυξης, φθάνοντας περίπου τις 300.000 κατά την έναρξη της εφηβείας [3]. Στην ηλικία των 30 ετών, το 12% της αρχικής δεξαμενής των αρχέγονων ωοθυλακίων υπάρχει πλέον, το οποίο μειώνεται περαιτέρω φθάνοντας το 3% στην ηλικία των 40 ετών και σε αριθμό <1.000 στην ηλικία των 50-51, που είναι η μέση ηλικία της εμμηνόπαυσης [3]. Ο AFC σχετίζεται αρνητικά με την ηλικία, μία συσχέτιση που είναι ισχυρότερη από άλλους παράγοντες, όπως ο συνολικός όγκος των ωοθηκών, ο ολικός όγκος των ωοθυλακίων και τα επίπεδα των FSH, E2 και ανασταλτίνης B [8]. Ο AFC σχετίζεται επίσης αρνητικά με τις συγκεντρώσεις των FSH, E2 και ανασταλτίνης B [8]. Παρατηρείται επίσης μία δραματική μείωση του αριθμού των ωοθυλακίων που εισέρχονται σε φάση ανάπτυξης, από ~45 στις ηλικίες των 25-30 σε περίπου έξι στην ηλικία των 38-45 ετών [11].

Κατά την περιεμμηνόπαυση, το 20% των εμμηνορρυσιακών κύκλων διάρκειας ≤ 40 ημερών είναι ανωθυλακιορρηκτικοί, ποσοστό που φτάνει το 80% όταν η διάρκεια τους ξεπερνάει τις 40 ημέρες [12]. Έχει φανεί ότι η διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης του εμμηνορρυσιακού κύκλου μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία της γυναίκας, γεγονός που καταδεικνύει μία επιτάχυνση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων του άντρου [13]. Η επιτάχυνση αυτή φαίνεται ότι είναι αποτέλεσμα μίας πρώιμης αύξησης των επιπέδων της FSH, εξαιτίας διαταραχής του μοντέλου έκκρισης της GnRH, ως αποτέλεσμα απορρύθμισης του ενεργοποιητικού κέντρου σφυγμικών κυμάτων της GnRH στον υποθάλαμο, το οποίο με τη σειρά του είναι αποτέλεσμα απώλειας ελέγχου από άλλα εγκεφαλικά κέντρα [3]. Φαίνεται ότι η επιτάχυνση της ανάπτυξης του κυριάρχου ωοθυλακίου αρχίζει από την ωχρινική φάση του προηγούμενου κύκλου, πριν την εμμηνορρυσία [13, 14]. Παράλληλα με την προοδευτική απώλεια του αριθμού των ωοθυλακίων, παρατηρείται επίσης έκπτωση της ποιότητάς τους και της λειτουργίας των κοκκιωδών κυττάρων με την πάροδο των ετών της αναπαραγωγικής ζωής [3]. Έχει δειχθεί ότι οι γυναίκες άνω των 40 ετών σε σύγκριση με νεότερης ηλικίας, χαρακτηρίζονται από μικρότερης διάρκειας ωοθυλακική φάση και μήκος κύκλου (κατά 2-4 ημέρες), καθώς και από υψηλότερα επίπεδα FSH κατά την όψιμη ωχρινική και πρώιμη ωοθυλακική φάση, τα οποία συμβάλλουν σε έκπτωση της ποιότητας των ωοθυλακίων και των ωαρίων, επηρεάζοντας έτσι αρνητικά τη γονιμότητα στις ηλικίες αυτές [14].

1.4. Συμπτωματολογία σχετιζόμενη με την εμμηνόπαυση

Η μετάβαση στην εμμηνόπαυση χαρακτηρίζεται από ένα ευρύ φάσμα σωματικών και ψυχικών μεταβολών, οι οποίες μπορεί να φανούν αρκετά εξουθενωτικές για τη γυναίκα που υφίσταται τις φυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν την περίοδο αυτή. Στις σωματικές ανήκουν τα: αγγειοκινητικά συμπτώματα, συμπτώματα από το ουρογεννητικό σύστημα, κεφαλαλγίες, αίσθημα παλμών, μαστοδυνία, μηνορραγία, μυοσκελετικοί πόνοι, σύνδρομο «ανήσυχων ποδιών», διαταραχές ύπνου και εύκολη κόπωση. Στις μεταβολές από την ψυχική σφαίρα ανήκει η κατάθλιψη, η ευερεθιστότητα, η αδυναμία συγκέντρωσης και η απώλεια μνήμης. Η σεξουαλική δυσλειτουργία οφείλεται σε σωματικά και ψυχολογικά αίτια. Από τα συμπτώματα αυτά, τα αγγειοκινητικά και του ουροποιογεννητικού, φαίνεται ότι έχουν την πιο

έκδηλη επίδραση στην ποιότητα ζωής και είναι τα κυριότερα για τα οποία οι γυναίκες αναζητούν ιατρική συμβουλή. Άλλες μεταβολές σχετιζόμενες με την εμμηνόπαυση περιλαμβάνουν την απώλεια οστικής μάζας [5, 6].

1.4.1. Φυσικά συμπτώματα

1.4.1.1. Αγγειοκινητικά συμπτώματα

Τα αγγειοκινητικά συμπτώματα αποτελούν τη συχνότερη εκδήλωση της περιόδου μετάβασης στην εμμηνόπαυση, καθώς και της μετεμμηνόπαυσιακής περιόδου, και εμφανίζονται είτε ως εξάψεις ή νυχτερινοί ιδρώτες. Σύμφωνα με το σύστημα STRAW+10, τα αγγειοκινητικά συμπτώματα γενικά εμφανίζονται στην όψιμη περιεμμηνόπαυσιακή και στην πρόιμη μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο. Η μέση διάρκειά τους εκτιμάται στα πέντε έτη μετά την ΤΕΡ, ενώ μπορεί να φθάσει μέχρι και τα 15 έτη [6]. Η ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων δεν είναι πλήρως γνωστοί, αλλά πιστεύεται ότι τόσο οι εξάψεις όσο και οι νυχτερινοί ιδρώτες είναι αποτέλεσμα διαταραχής του θερμορρυθμιστικού κέντρου στον υποθάλαμο. Φαίνεται ότι υπάρχει σχέση με τα χαμηλά επίπεδα E2. Πράγματι, ο αυξημένος επιπολασμός συμπτωμάτων στην όψιμη περιεμμηνόπαυσιακή και στην πρόιμη μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο, κατά τις οποίες παρατηρείται πτώση των επιπέδων της E2, και η βελτίωση των συμπτωμάτων με την θεραπεία με οιστρογόνα, υποστηρίζουν την άποψη αυτή. Η συμπληρωματική θεραπεία με προγεσταγόνα φαίνεται ότι ασκεί ευεργετική δράση στα αγγειοκινητικά συμπτώματα [1, 15]. Οι εξάψεις και οι νυχτερινοί ιδρώτες χαρακτηρίζονται τυπικά από αγγειοδιαστολή και εφίδρωση της κεφαλής, του τραχήλου και του θώρακα. Στις αγγειοκινητικές μεταβολές της εμμηνόπαυσης ανήκουν επίσης η αύξηση του καρδιαγγειακού ρυθμού και οι ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές. Αξίζει να σημειωθεί ότι, ενώ η θερμοκρασία του δέρματος αυξάνεται αρκετούς βαθμούς κελσίου κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση, η θερμοκρασία του σώματος αρχίζει να πέφτει. Τα συμπτώματα γενικά διαρκούν περίπου πέντε λεπτά, αλλά μπορεί να διαρκέσουν μέχρι μία ώρα, με αρκετά επεισόδια κατά τη διάρκεια της ημέρας, με προτίμηση κυρίως τη νύχτα, οδηγώντας πολλές φορές σε αϋπνίες και ψυχικές διαταραχές, όπως κατάθλιψη, ευερεθιστότητα, αδυναμία συγκέντρωσης και απώλεια μνήμης [1, 15]. Αρκετοί παράγοντες επηρεάζουν τη συχνότητα

και τη σοβαρότητα των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων. Οι γυναίκες αφρικανικής και αμερικανικής φυλής εμφανίζουν αγγειοκινητικά συμπτώματα περισσότερο συχνά από τις αντίστοιχες γυναίκες λευκής φυλής. Οι γυναίκες που έχουν υποστεί μία απότομη (φαρμακευτική ή χειρουργική) μετάβαση στην εμμηνόπαυση χαρακτηρίζονται επίσης από χειρότερη συμπτωματολογία σε σύγκριση με εκείνες που μεταβαίνουν με φυσικό τρόπο [1, 15].

1.4.1.2. Ουρογεννητικά συμπτώματα

Ενώ τα αγγειοκινητικά συμπτώματα εμφανίζονται στην όψιμη περιεμμηνοπαυσιακή και στην πρόιμη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο, τα ουρογεννητικά συμπτώματα κυριαρχούν στην όψιμη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο και επιδεινώνονται με την πάροδο του χρόνου [1, 3]. Η βάση της συμπτωματολογίας αυτής εντοπίζεται στους υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης, ο οποίοι υπάρχουν στην ουρογεννητική οδό [16]. Με την εμφάνιση της ανεπάρκειας E_2 και προγεστερόνης, λαμβάνει χώρα μία σειρά φυσιολογικών αλλαγών, συμπεριλαμβανομένων της ελάττωσης της αγγείωσης, της επιθηλιακής κάλυψης και της μυϊκής μάζας, καθώς επίσης και της αύξησης της λιπώδους μάζας [1]. Η απώλεια της ελαστικότητας στην περιοχή του κόλπου, οδηγεί σε δυσπαρευνία, ενώ η απώλεια του επιθηλίου προκαλεί σε αιμορραγία από τραυματισμό. Επιπλέον, το pH του κόλπου γίνεται περισσότερο αλκαλικό στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, γεγονός το οποίο τις καθιστά περισσότερο ευάλωτες σε λοιμώξεις. Άλλα συμπτώματα που έχουν σχέση με τις αλλαγές στο περιβάλλον του κόλπου είναι η ξηρότητα και ο ερεθισμός. Όσον αφορά στο ουροποιητικό σύστημα, η έναρξη της μετεμμηνοπαυσιακής περιόδου μπορεί να συνοδευτεί από συχνουρία, έπειξη για ούρηση και ακράτεια. Επίσης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ουρολοιμώξεων [1-3, 16].

1.4.1.3. Άλλα φυσικά συμπτώματα

Το αίσθημα παλμών αποτελεί συχνό φαινόμενο στις περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και θεωρείται ότι οφείλεται σε αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος [17]. Επιπρόσθετα, κατά τη διάρκεια της πρόιμης φάσης της μετάβασης στην

εμμηνόπαυση, οι γυναίκες συχνά αναφέρουν ευαισθησία στους μαστούς, η συχνότητα και η σοβαρότητα της οποίας φθίνει με την πάροδο της ηλικίας. Τόσο τα υψηλά επίπεδα των εξωγενών οιστρογόνων όσο και της προγεστερόνης φαίνεται ότι αυξάνουν την ευαισθησία των μαστών. Με την προοδευτική απώλεια των ωοθυλακίων και την αύξηση των ανοωθυλακιόρρηκτικών κύκλων, οι γυναίκες συχνά αναφέρουν μηνόρραγια [1, 8]. Πόνος στην οσφύ και δυσκαμψία των αρθρώσεων αποτελούν συχνά συμπτώματα της περιεμμηνόπαυσιακής περιόδου [18].

1.4.2. Νευροψυχολογικά συμπτώματα

Τα νευροψυχικές διαταραχές αποτελούν συχνό χαρακτηριστικό της μετάβασης στην εμμηνόπαυση και περιλαμβάνουν την κατάθλιψη, την ευερεθιστότητα, την αδυναμία συγκέντρωσης, την απώλεια μνήμης, τις διαταραχές ύπνου. Υποδοχείς οιστρογόνων, προγεστερόνης και τεστοστερόνης έχουν ανιχνευθεί σε αρκετά κέντρα του εγκεφάλου, ενώ τα οιστρογόνα φαίνεται ότι έχουν επίδραση στα επίπεδα αρκετών νευροδιαβιβαστών, όπως της σεροτονίνης, του γλουταμικού και του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA). Είναι λοιπόν πιθανό ότι αλλαγές στα επίπεδα των ορμονών αυτών παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση της συμπτωματολογίας από την ψυχική σφαίρα. Μέχρι στιγμής, υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα που να αποδεικνύουν ότι οι ενδοκρινικές αλλαγές της περιεμμηνόπαυσιακής περιόδου ευθύνονται για τα συμπτώματα αυτά, και πιθανά εξωτερικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο. Παρ' όλα αυτά η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) φαίνεται να προκαλεί βελτίωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση [19, 20].

Αρκετές γυναίκες αναφέρουν διαταραχές ύπνου, οι οποίες μπορούν να αποδοθούν στα αγγειοκινητικά συμπτώματα και στο σύνδρομο «ανήσυχων ποδιών», αλλά μπορεί να είναι επίσης αποτέλεσμα ψυχολογικών συμπτωμάτων και εξωτερικών παραγόντων. Οι διαταραχές ύπνου οδηγούν σε μυϊκή αδυναμία και εύκολη κόπωση [21]. Αν και δεν είναι ακριβώς γνωστοί οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, αρκετές γυναίκες αναφέρουν κεφαλαλγίες και οι ημικρανίες στην εμμηνόπαυση. Δεν είναι γνωστό αν τα αυξημένα ή ελαττωμένα επίπεδα των

οιστρογόνων αποτελούν τον εκλυτικό παράγοντα των ημικρανιών. Έχει αναφερθεί τόσο βελτίωση όσο και επιδείνωση με τη ΘΟΥ [22].

1.4.3. Διαταραχές σεξουαλικότητας

Οι αλλαγές στη σεξουαλική λειτουργία κατά την περι- και μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο είναι αποτέλεσμα περίπλοκης αλληλεπίδρασης σωματικών και ψυχολογικών παραγόντων. Πολλές γυναίκες αναφέρουν απώλεια της libido, καθώς επίσης και αλλαγές της ευαισθησίας. Αυτές μπορούν να είναι άμεσο αποτέλεσμα της ορμονικής ανεπάρκειας. Συγκεκριμένα, η πτώση των επιπέδων των οιστρογόνων και της προγεστερόνης επηρεάζουν άμεσα το ουροποιογεννητικό σύστημα, όπως περιγράφηκε παραπάνω. Η διαδικασία της γήρανσης παίζει επίσης ένα ρόλο, αφού με τη πάροδο της ηλικίας, οι άνθρωποι είναι προοδευτικά περισσότερο επιρρεπείς σε χρόνιες νόσους, οι οποίες επηρεάζουν αρνητικά την ικανότητα της σεξουαλικής επαφής ή μπορεί να λαμβάνουν φάρμακα που επηρεάζουν αρνητικά τη libido. Οι γυναίκες βιώνουν επίσης μία αλλαγή στην εικόνα του σώματός τους κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση. Η απώλεια της αναπαραγωγικής ικανότητας, οι σχετιζόμενες με τη γήρανση αλλαγές και ενδεχόμενες χειρουργικές επεμβάσεις (π.χ. μαστεκτομή) μπορεί να επηρεάσουν την αυτοπεποίθηση της γυναίκας. Συνήθως, ένας συνδυασμός των παραπάνω παραγόντων οδηγεί στον αυξημένο επιπολασμό της μείωσης της σεξουαλικής ικανότητας στη εμμηνόπαυση [1, 23].

1.4.4. Μεταβολικό σύνδρομο και δυσλιπιδαιμία

Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες φαίνεται ότι διατρέχουν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου σε σύγκριση με τις προεμμηνοπαυσιακές, το οποίο περιλαμβάνει ένα σύνολο κλινικών διαταραχών, όπως αρτηριακή υπέρταση, αντίσταση στην ινσουλίνη, διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, δυσλιπιδαιμία και παχυσαρκία [24, 25]. Τα οιστρογόνα φαίνεται ότι έχουν ευεργετική επίδραση στο μεταβολισμό των λιπιδίων και την

αντίσταση στην ινσουλίνη [26]. Συγκεκριμένα, ενώ η επίδραση της μετάβασης στην εμμηνόπαυση στην αρτηριακή πίεση δεν είναι ξεκάθαρη, τα οιστρογόνα φαίνεται να προκαλούν ελάττωση της (αρτηριακής πίεσης) με διάφορους τρόπους, όπως η αγγειοδιαστολή μέσω ενεργοποίησης της ενδοθηλιακής συνθάσης του οξειδίου του αζώτου. Άλλοι μηχανισμοί ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης από τα οιστρογόνα φαίνεται να είναι η ελάττωση της ευαισθησίας των υποδοχέων αγγειοτενσίνης και η επιβράδυνση σχηματισμού αγγειοτενσίνης II, που αποτελεί ισχυρό αγγειοσυσπαστικό παράγοντα [27].

Όσον αφορά στην επίδραση των οιστρογόνων στο μεταβολισμό των λιπιδίων, αυτή συνίσταται στην αύξηση των συγκεντρώσεων της χοληστερόλης της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL-X) και τη μείωση της χοληστερόλης της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL-X) και της ολικής χοληστερόλης (OX). Διαφορές φαίνεται ότι υπάρχουν στην επίδρασή τους όσον αφορά στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, αφού τα από του στόματος οιστρογόνα τα αυξάνουν, ενώ η διαδερμική 17-βήτα οιστραδιόλη τα μειώνει [28]. Η αύξηση του σωματικού βάρους είναι επίσης συχνό εύρημα στην εμμηνόπαυση [25]. Η ανεπάρκεια των οιστρογόνων συσχετίζεται με αύξηση σωματικού βάρους, ενώ η θεραπεία με οιστρογόνα μπορεί να ελαττώσει το βαθμό της αύξησης αυτής ή ακόμα να οδηγήσει σε απώλεια βάρους. Με τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση, η κατανομή λίπους επίσης αλλάζει. Αυτό εξηγείται μερικώς από τα οιστρογόνα, τα οποία προάγουν την συγκέντρωση λίπους στην περιοχή των γλουτών και του μηρών. Με την απώλεια των οιστρογόνων στην εμμηνόπαυση, οι γυναίκες αρχίζουν να συγκεντρώνουν περισσότερο σπλαχνικό λίπος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη [25, 26].

1.4.5. Απώλεια οστικής μάζας

Αν και η οστεοπόρωση και ο αυξημένος κίνδυνος κατάγματος χαρακτηρίζουν κυρίως τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, φαίνεται ότι η ταχεία απώλεια οστού εμφανίζεται από την περίοδο της μετάβασης στην εμμηνόπαυση (απώλεια 1% της οστικής μάζας το χρόνο) και οφείλεται στο συνδυασμό τόσο αυξημένης οστικής απορρόφησης όσο και ελαττωμένου οστικού σχηματισμού. Η οστική απορρόφηση αποδίδεται στην ταχεία πτώση των συγκεντρώσεων των οιστρογόνων. Αυτό ενισχύεται από το γεγονός ότι η θεραπεία με

οιστρογόνα οδηγεί σε σημαντική βελτίωση της οστικής μάζας και στην ελάττωση του κινδύνου σπονδυλικών και καταγμάτων ισχίου, ενώ οι μεταβολές οι οποίες αναστρέφονται με τη διακοπή της θεραπείας. Επίσης, η πτώση των επιπέδων της προγεστερόνης οδηγεί σε ελάττωση του ρυθμού του οστικού σχηματισμού [29].

1.5. Εμμηνόπαυση και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Οι περισσότερες μελέτες τα τελευταία 40 έτη υποστηρίζουν την άποψη ότι η μετάβαση στην εμμηνόπαυση συσχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ) [30, 31]. Πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι οι γυναίκες με ΠΩΑ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ισχαιμικής καρδιακής νόσου ή θανάτου από καρδιακή νόσο [σχετικός κίνδυνος (hazard ratio, HR): 1,69, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ): 1,29-2,21)] καθώς και ολικής ΚΑΝ (HR: 1,61, ΔΕ: 1,22-2,12) [32]. Άλλες παλαιότερες μελέτες δεν έδειξαν διαφορά στον καρδιαγγειακό κίνδυνο μεταξύ προ- και μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών, που βρίσκονταν σε φυσική εμμηνόπαυση, μετά από έλεγχο για γνωστούς παράγοντες ΚΑΝ [33]. Αντίθετα, γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική εμμηνόπαυση, φαίνεται να διατρέχουν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου σε σύγκριση με τις προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες ίδιας ηλικίας [33], αν και σε άλλες μελέτες δεν παρατηρήθηκε διαφορά ανάλογα με το είδος της εμμηνόπαυσης (χειρουργική ή φυσική) [30].

Η ενδεχόμενη αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση αποδίδεται κυρίως στο αθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ που αποκτούν οι γυναίκες, το οποίο συγκλίνει με το αντίστοιχο των ανδρών ίδιας ηλικίας [34, 35]. Ειδικότερα, στις μετεμμηνόπαυσιακές σε σύγκριση με τις προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες έχει παρατηρηθεί, εκτός από την προαναφερθείσα αύξηση των συγκεντρώσεων ΟΧ, LDL-X και των τριγλυκερίδιων, αύξηση των επιπέδων της απολιποπρωτεΐνης Β (ApoB), [34, 35]. Επιπλέον, η εμμηνόπαυση μπορεί επίσης να συσχετίζεται με μείωση της HDL-X, κυρίως λόγω της μείωσης του υποκλάσματος 2 της HDL-X (HDL2-X) [34], αν και ορισμένες μελέτες, όπως η Framingham Offspring Study δεν βρήκαν διαφορά στις συγκεντρώσεις της HDL-X μεταξύ προ- και μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών [30]. Φαίνεται επίσης ότι η μετάβαση στην εμμηνόπαυση σχετίζεται με την ελάττωση της περιεκτικότητας της HDL-X σε χοληστερόλη [34]. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες η αύξηση του

σωματικού λίπους και η τροποποίηση της κατανομής του σύμφωνα με το ανδρικό πρότυπο (υψηλότερη αναλογία λιπώδους ιστού μέσης προς ισχίου), συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο ΚΑΝ σε σύγκριση με τις προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες [36]. Τέλος, αύξηση των συγκεντρώσεων θρομβωτικών παραγόντων όπως της ομοκυστεΐνης [24], ενδοθηλιακή δυσλειτουργία [37] και συστηματική φλεγμονή [38], έχει επίσης αναφερθεί τόσο με τη φυσική όσο και με τη χειρουργική εμμηνόπαυση. Πάντως, δεν είναι σαφές εάν αυτή η αύξηση του κινδύνου ΚΑΝ (οφειλόμενη κυρίως στις διαφορές των συγκεντρώσεων των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος) είναι αποτέλεσμα της εμμηνόπαυσης αυτής καθ' εαυτής ή της διαδικασίας της γήρανσης [31].

1.6. Η επίδραση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) στην ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου

Τα τελευταία 40 έτη, η ΘΟΥ ήταν αρκετά διαδεδομένη στο δυτικό κόσμο. Στη δεκαετία του 70', δεδομένα από μελέτες παρατήρησης, όπως η Nurses' Health Study (NHS), έδειξαν ότι η θεραπεία με οιστρογόνα σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες συσχετίζεται με ελάττωση του κινδύνου ΚΑΝ κατά 30-50% [39]. Στη βάση των δεδομένων αυτών, διεξήχθησαν μεγάλης κλίμακας κλινικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες [Randomized Controlled Trials (RCTs)], όπως η Heart and Estrogen Replacement Study (HERS), που αποτελεί την κύρια μελέτη δευτερογενούς πρόληψης, στην οποία 2.763 μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες (μέσης ηλικίας 66,7 έτη) με πρόσφατο στεφανιαίο επεισόδιο, έλαβαν είτε 0,625 mg συζευγμένου οιστρογόνου [conjugated equine estrogens (CEE)] σε συνδυασμό με 2,5 mg μεδροξυπρογεστερόνης [medroxyprogesterone acetate (MPA)] ή εικονικό φάρμακο. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η ΘΟΥ δεν έχει προστατευτική δράση στην καρδιά, αλλά περισσότερο οδήγησε σε αύξηση της επίπτωσης νέων στεφανιαίων επεισοδίων κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας [40]. Το ίδιο αποτελέσματα έδειξε και η μελέτη Women's Estrogens for Stroke Trial (WEST), τυχαιοποιημένη μελέτη, που συνέκρινε την επίδραση 1 mg 17β-οιστραδιόλης/ημέρα με το εικονικό φάρμακο, στην δευτερογενή πρόληψη νέων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ), σε 664 μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες (μέση ηλικία 71 έτη), με πρόσφατο ισχαιμικό ή παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ. Δεν υπήρξε διαφορά ανάμεσα στις δύο

ομάδες σχετικά με την επίπτωση των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων. Συνεπώς, η ΘΟΥ δεν συνιστάται για τη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων [41].

Η μελέτη σταθμός στον τομέα της επίδρασης της ΘΟΥ στην επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν η Women's Health Initiative (WHI), η οποία συμπεριέλαβε 16.608 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (ηλικίας 50-79 ετών) με ακέραη μήτρα, οι οποίες έλαβαν είτε 0,625mg CEE σε συνδυασμό με 2,5 mg MPA/ημέρα ή εικονικό φάρμακο (WHI-EP) [42]. Παράλληλα, διεξαγόταν το σκέλος της WHI σε γυναίκες με υστερεκτομή, η οποία συμπεριέλαβε 10.739 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έλαβαν είτε 0,625 mg CEE /ημέρα ή εικονικό φάρμακο (WHI-E) [43]. Το 2002, μετά από ένα μέσο διάστημα παρακολούθησης 5,2 ετών, η WHI-EP διεκόπη πρόωρα, λόγω αυξημένου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού και στεφανιαίων επεισοδίων στις γυναίκες που ελάμβαναν ΘΟΥ [42]. Το 2004, μετά από μέσο διάστημα παρακολούθησης 6,8 ετών, διεκόπη και η WHI-E, λόγω αυξημένου κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ στις γυναίκες που ελάμβαναν ΘΟΥ. Η WHI είχε σημαντικά αρνητικό αντίκτυπο στη χρήση ΘΟΥ [43].

Παρ' όλα αυτά, μετά από μια 10ετία συζητήσεων και διαφωνιών, έχουν αναθεωρηθεί τα αποτελέσματα της WHI. Η σύγχρονη άποψη αποδίδει τις διαφορές μεταξύ των μελετών παρατήρησης και των RCTs, στα χαρακτηριστικά των πληθυσμών που μελετήθηκαν. Στις μελέτες παρατήρησης, οι γυναίκες που έλαβαν ΘΟΥ ήταν περισσότερο υγιείς από τις γυναίκες που δεν έλαβαν θεραπεία. Επιπλέον, οι μελέτες παρατήρησης αφορούσαν σε γυναίκες, οι οποίες ξεκίνησαν την αγωγή κοντά στην περίοδο της μετάβασης στην εμμηνόπαυση, για τον έλεγχο των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων. Αντίστροφα, οι γυναίκες στις μελέτες HERS και WHI ήταν αρκετά μεγαλύτερες στην ηλικία και η συντριπτική τους πλειοψηφία ξεκινούσε θεραπεία αρκετά έτη μετά την εμμηνόπαυση. Αυτό το συμπέρασμα, αντανακλούν και τα ευρήματα από μελέτες σε πειραματόζωα, οι οποίες αναγνωρίζουν τα οιστρογόνα ως τις ορμόνες που μπορούν να διατηρήσουν έναν υγιή αγγειακό ιστό σε καλή λειτουργική κατάσταση, αλλά υπάρχει ελάχιστη ή καθόλου επίδραση σε αγγεία με αθηροσκλήρωση. Καταδεικνύεται, συνεπώς, από τα παραπάνω ότι το όφελος που προκύπτει από τη ΘΟΥ μεγιστοποιείται στις νεότερες γυναίκες με ελάχιστες αθηροσκληρωτικές βλάβες, ενώ δεν υπάρχει καθόλου όφελος σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας με προϋπάρχοντες

παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή εγκατεστημένη ΚΑΝ. Αυτή η αρχή τελευταία έχει αναγνωριστεί ως η «υπόθεση του κατάλληλου χρόνου» («timing hypothesis»), η οποία θεωρεί ότι τα καρδιαγγειακά οφέλη από τη ΘΟΥ εξαρτώνται πλήρως από την κατάσταση των αγγείων του ατόμου και η χορήγηση της ίδιας αγωγής σε διαφορετικά στάδια της ζωής της γυναίκας έχει διαφορετικές επιδράσεις [44]. Αυτό επιβεβαιώθηκε πολύ πρόσφατα από τη μελέτη Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE), η οποία έδειξε ότι η χορήγηση από του στόματος 1 mg 17β-οιστραδιόλης συσχετίζεται με σημαντική μείωση του πάχους του έσω μέσω χιτώνα των καρωτίδων όταν χορηγείται σε γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση για διάστημα μικρότερο των έξι ετών, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε διαφορά σε γυναίκες που βρίσκονταν στην εμμηνόπαυση για διάστημα μεγαλύτερο ή ίσο των δέκα ετών [45].

Πρόσφατη μετα-ανάλυση RCTs έδειξε ότι γενικά η ΘΟΥ τόσο σε πρωτογενή όσο και σε δευτερογενή πρόληψη δεν ασκεί προστατευτική δράση όσον αφορά τη θνητότητα από κάθε αιτία, το θάνατο από ΚΑΝ, το μη-θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, τη στηθάγχη και την επαναγγείωση. Συσχετίζεται όμως με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ [σχετικός κίνδυνος (Relative Risk, RR): 1,24, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ): 1,10-1,41] και φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (RR: 1,92, 95% ΔΕ: 1,36-2,69). Ο απόλυτος κίνδυνος για ΑΕΕ και θρομβοεμβολικά επεισόδια ήταν 6 περιπτώσεις ανά 1000 γυναίκες και 8 ανά 1000 γυναίκες, αντίστοιχα, σε διάστημα 4,2 έτη. Από την ανάλυση των υποομάδων, προέκυψε ότι οι γυναίκες οι οποίες είχαν αρχίσει θεραπεία νωρίτερα από 10 έτη μετά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση εμφάνισαν μείωση της θνητότητας (RR: 0,70, 95% ΔΕ: 0,52-0,95) και της επίπτωσης στεφανιαίας νόσου (συνδυασμός θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια και μη-θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου) (RR: 0,52, 95% ΔΕ: 0,29-0,96), αλλά διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (RR: 1,74, 95% ΔΕ: 1,11-2,73) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή τη μη θεραπεία. Δεν υπήρχαν ισχυρές αποδείξεις για αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ στην ομάδα αυτή. Στις γυναίκες που ξεκίνησαν ΘΟΥ μετά τα 10 έτη της εμμηνόπαυσης, αυτή συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ (RR: 1,21, 95% CI 1,06-1,38) και θρομβοεμβολικής νόσου (RR: 1,96, 95% ΔΕ: 1,37-2,80), χωρίς ιδιαίτερη επίδραση στον κίνδυνο θανάτου ή στεφανιαίων συμβαμάτων [46].

Σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες της Αμερικανικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας, η ΘΟΥ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανακούφιση από τα μετεμμηνοπαυσιακά συμπτώματα σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 60 ετών ή σε εκείνες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση για διάστημα μικρότερο από δέκα έτη, αφού εκτιμηθεί ο κίνδυνος ΚΑΝ. Αυτός θα καθορίσει και τον τύπο, τη δόση και την οδό χορήγησης της ΘΟΥ. Σε γυναίκες υψηλού κινδύνου ΚΑΝ (10ετής κίνδυνος κατά Framingham >10%), συνιστώνται μη ορμονικές θεραπείες για την ανακούφιση από τα αγγειοκινητικά συμπτώματα. Σε γυναίκες ενδιάμεσου κινδύνου (10ετής κίνδυνος 5-10%), συνιστάται διαδερμική οιστραδιόλη ως πρώτης γραμμής θεραπεία είτε μόνη (σε γυναίκες με ιστορικό υστερεκτομής) ή σε συνδυασμό με φυσική προγεστερόνη (ή άλλης μορφής προγεστερόνη που δεν επηρεάζει τους καρδιομεταβολικούς παράγοντες). Σε γυναίκες χαμηλού κινδύνου ΚΑΝ (10ετής κίνδυνος <5%), δεν υπάρχει ουσιαστικά πρόβλημα με τη ΘΟΥ [44].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΗΣ (a) ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

2.1. Τι είναι η λιποπρωτεΐνη (a) [Lp(a)];

Η Lp(a), η οποία ανακαλύφθηκε το 1963 [47], αποτελεί ένα σφαιρικό μακρομοριακό σύμπλεγμα, διαμέτρου περίπου 25 nm και πυκνότητας που ποικίλλει από 1,05 ως 1,12 g/ml. Η δομή της είναι παρόμοια της LDL, όσον αφορά στο μέγεθος και τη σύσταση σε λιπίδια, καθώς και την παρουσία της απολιποπρωτεΐνης B100 (ApoB100). Η μείζων διαφορά ανάμεσα στα δύο μόρια είναι ότι, εκτός από την ApoB, η Lp(a) διαθέτει και μία δεύτερη πρωτεΐνη, τη απολιποπρωτεΐνη (a) [Apo(a)], η οποία συνδέεται με την ApoB100 με μη-ομοιοπολικό δεσμό και μία μονή δισουλφιδική γέφυρα. Η παρουσία της Apo(a) καθορίζει τις διαφορές στην πυκνότητα και την ηλεκτροφορητική ικανότητα μεταξύ LDL και Lp(a). Το μοριακό βάρος της Lp(a), κυμαίνεται από 400 σε 700 kDa [48].

Η Lp(a) παρουσιάζει σημαντικές δομικές ομοιότητες με το πλασμινογόνο, έναν από τους παράγοντες του ινωδολυτικού συστήματος. Η Apo(a) αποτελεί μία περιοχή (domain) μη-ενεργού πρωτεάσης ή πρωτεάσης-σερίνης, της οποίας η αλληλουχία των αμινοξέων συμπίπτει με εκείνη του πλασμινογόνου κατά 94%. Επιπλέον, υπάρχουν δύο άλλες περιοχές, που αποτελούνται από τρισδιάστατες δομές βαρέων αλύσων, με υψηλό βαθμό γλυκοζυλίωσης, γνωστές ως kringle [49]. Στην περιοχή πρωτεάσης-σερίνης της Apo(a) το αμινοξύ σερίνη έχει αντικατασταθεί από αργινίνη στην περιοχή ενεργοποίησης, αντίστοιχη με εκείνη του πλασμινογόνου, γεγονός το οποίο αποτρέπει την μετατροπή της Lp(a) σε ενεργό πρωτεάση από τον ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, την ουροκινάση και τη στρεπτοκινάση. Από τις περιοχές kringle της Apo(a), μία είναι παρόμοια με την kringle V του πλασμινογόνου, με μόλις 9% αντικατάσταση των αμινοξέων [49].

Με τη χρήση της ηλεκτροφόρησης και της ανοσοκαθήλωσης, έχουν ταυτοποιηθεί έξι διαφορετικά αλλήλια για την Lp(a): Lp(a)F, Lp(a)B, Lp(a)S1, Lp(a)S2, Lp(a)S3 και Lp(a)S4. Τα γράμματα F, S και B προέρχονται από την κινητικότητα της Apo(a) σε σύγκριση με εκείνη της ApoB100, όπου το F αντιστοιχεί στο επίθετο «γρήγορος» («fast»), το S στο «αργός» («slow») και το B, αναφέρεται σε κινητικότητα ίδια με εκείνη της ApoB100, αντίστοιχα. Η ισομορφή καθορίζει τη συγκέντρωση της Lp(a) στο πλάσμα, διότι αντιπροσωπεύει έναν περιοριστικό παράγοντα της σύνθεσης της Lp(a). Οι μικρότερες πρωτεΐνες εκκρίνονται πιο εύκολα από εκείνες με μεγαλύτερο μοριακό βάρος. Οι ισομορφές με λιγότερες επαναλήψεις του τύπου 2 της kringle IV (KIV), που συνεπάγονται μικρότερες αλληλουχίες της Apo(a), καθορίζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις της Lp(a) και αυξάνουν την αθηρο-θρομβωτική της δραστηριότητα [50].

Παρά τις δομικές ομοιότητες μεταξύ Lp(a) και LDL, η σύνθεση και ο μεταβολισμός της Lp(a), τα οποία δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί, είναι εξ' ολοκλήρου ανεξάρτητα από τη σύνθεση και το μεταβολισμό της LDL. Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η σύνθεση της Apo(a) λαμβάνει χώρα στα ηπατοκύτταρα και η σύνδεσή της με την ApoB100 γίνεται στην επιφάνεια του κυττάρου [51]. Συνεπώς, το ήπαρ έχει περιγραφεί ως το βασικό όργανο σύνθεσης της Lp(a). Δεν υπάρχει συντονισμός μεταξύ των συνθετικών οδών της Apo(a) και της ApoB100, καθώς και μεταξύ της σύνθεσης της Lp(a) και του πλασμινογόνου [51]. Στους ανθρώπους, το γονίδιο που κωδικοποιεί την Apo(a) (*LPA*), παρουσιάζει ομολογία κατά 70% με το αντίστοιχο του πλασμινογόνου. Το γονίδιο *LPA* βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 6, στην περιοχή 6q2.6-2.7 [49], χαρακτηρίζεται από δέκα διαφορετικές παραλλαγές στην περιοχή KIV και από πολλαπλές επαναλήψεις (δύο ως 43) του τύπου 2, της [49, 50].

Οι συγκεντρώσεις της Lp(a) έχουν κληρονομικό χαρακτήρα, με σημαντικές διακυμάνσεις μεταξύ των ατόμων, δεν επηρεάζονται από περιβαλλοντικούς παράγοντες και τείνουν να μένουν σταθερές συνεχώς κατά τη διάρκεια της ζωής. Στο γενικό πληθυσμό, κυμαίνονται από

<1 mg/dl σε >1.000 mg/dl [49, 50]. Τα επίπεδα της Lp(a) αυξάνονται σε χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, όπως ρευματοειδής αρθρίτιδα [52], συστηματικός ερυθηματώδης λύκος [53] και επίκτητη ανοσοανεπάρκεια [54], καθώς και άλλες καταστάσεις, όπως μετά από μεταμόσχευση καρδιάς [55], χρόνια νεφρική ανεπάρκεια [56] και πνευμονική υπέρταση [57]. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί μία παροδική αύξηση της Lp(a) μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου τις πρώτες 24 ώρες, με επάνοδο στα αρχικά επίπεδα μετά από 30 ημέρες [58]. Από την άλλη πλευρά, ηπατικές νόσοι και η κατάχρηση στεροειδικών ορμονών ελαττώνουν τα επίπεδα της Lp(a) [56].

2.2. Επιδημιολογικά δεδομένα για τη σχέση της Lp(a) με την ΚΑΝ

Σε γενικές γραμμές, υπάρχει μια συνεχής και ανεξάρτητη θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της Lp(a) και του κινδύνου ΚΑΝ. Μία από τις μεγαλύτερες μελέτες, στην οποία συμμετείχαν 2.047 ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ιστορικό θανατηφόρου ή μη εμφράγματος του μυοκαρδίου) και 3.921 μάρτυρες, εξέτασε τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της Lp(a) και του ΚΑΝ. Σε σύγκριση με τις χαμηλές συγκεντρώσεις της Lp(a) (δηλαδή <5 mg/dl), ο σχετικός κίνδυνος (OR) για ΚΑΝ ήταν 1,27 [95% CI: 1,1 -1,45], 1,39 (95% CI: 1,22-1,57) και 1,77 (95% CI 1,57 - 1,99) για τις μέσες συγκεντρώσεις των 84 mg/dl, 171 mg/dl και 383 mg/dl, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε μικρή ή καθόλου συσχέτιση μεταξύ της Lp(a) και των κλασικών παραγόντων κινδύνου, όπως η ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, η ΟΧ και η αρτηριακή πίεση [59]. Μια προηγούμενη μετά-ανάλυση προοπτικών μελετών έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος (RR) για τα άτομα με συγκεντρώσεις Lp(a) στο άνω τριτημόριο της αρχικής τιμής (~ 100 mg/dl) ήταν 1,6 (95% CI: 1,4-1,8) σε σύγκριση με αυτά που είχαν Lp(a) στο κάτω τριτημόριο (~ 5 mg/dl). Σε αυτή τη μελέτη, οι συγκεντρώσεις της Lp(a) είχαν εξίσου μικρή συσχέτιση με παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ [60]. Σε μια παλαιότερη αναδρομική μελέτη, οι ασθενείς με συγκεντρώσεις Lp(a): $206,8 \pm 47,1$ mg/dl διέτρεχαν 6-πλάσιο κίνδυνο για τουλάχιστον ένα καρδιαγγειακό σύμβαμα σε σύγκριση με εκείνους που είχαν συγκεντρώσεις Lp(a): $32,2 \pm 4,8$ mg/dl [61]. Μια πρόσφατη μετά-ανάλυση των μελετών ασθενών-μαρτύρων και των προοπτικών μελετών έδειξε ότι η Lp(a) είναι επίσης ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο, κυρίως σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 55 ετών. Ο OR για τις υψηλές συγκεντρώσεις σε σύγκριση με τις

χαμηλές συγκεντρώσεις της Lp(a) ήταν 1,41 (95% ΔΕ: 1,26-1,57) από τις μελέτες ασθενών-μαρτύρων και 1,29 (95% ΔΕ: 1,06-1,58) από τις προοπτικές μελέτες [62].

Οι συστάσεις της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης (EAS) το 2010, που εστιάζουν στο ρόλο της Lp(a) ως παράγοντα κινδύνου για ΚΑΝ, και προτείνουν την μέτρηση της Lp(a), σε ασθενείς με πρώιμη ΚΑΝ, οικογενή υπερχοληστερολαιμία (ΟΥ), οικογενειακό ιστορικό πρώιμης ΚΑΝ ή/και αυξημένα επίπεδα Lp(a), υποτροπιάζουσα ΚΑΝ παρά τη θεραπεία με στατίνες και αυξημένο κίνδυνο θανατηφόρου ή μη καρδιαγγειακού επεισοδίου ($\geq 3\%$). Σύμφωνα με τις οδηγίες αυτές, ένα επιθυμητό επίπεδο της Lp(a) θεωρείται κάτω από το 80ο εκατοστημόριο ή λιγότερο από 50 mg/dl [63]. Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας και τις κατευθυντήριες οδηγίες της EAS για τη διαχείριση των δυσλιπιδαιμιών, ο έλεγχος για την Lp(a) συνιστάται επίσης σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ΚΑΝ ή με οικογενειακό ιστορικό πρώιμης ΚΑΝ [64]. Η Αμερικανική Ένωση Κλινικών Ενδοκρινολόγων δεν συνιστά καθολικό προσυμπτωματικό έλεγχο για την Lp(a). Αντ' αυτού, θεωρούν ότι αυτός είναι χρήσιμος σε λευκούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή σε ασθενείς με ανεξήγητο οικογενειακό ιστορικό πρώιμης ΚΑΝ [65]. Επιπλέον, οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες σε παιδιά και εφήβους με ΟΥ προτείνουν την μέτρηση της Lp(a) για την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις με θετικό οικογενειακό ιστορικό για πρόωρο θάνατο από ΚΑΝ (ακόμη και σε μέτρια υπερχοληστερολαιμία) [66].

Οι συγκεντρώσεις της Lp(a) φαίνεται να είναι δύο έως τρεις φορές υψηλότερες στους μαύρους σε σύγκριση με τους λευκούς και τους ισπανόφωνους [67-69]. Όσον αφορά στην επίδραση της εθνικότητας, για τη συσχέτιση της Lp(a) με τον κίνδυνο ΚΑΝ, υπάρχει μια συνεχής συσχέτιση, τόσο σε μαύρους [σχετικός κίνδυνος (HR): 1,49 (95% CI: 1,9-2,4)] όσο και σε λευκούς (HR: 1,22, 95% ΔΕ: 1,02-1,45). Όταν το επίπεδο των 50 mg/dl χρησιμοποιείται ως όριο για τον καθορισμό του κινδύνου ΚΑΝ, αυτό μπορεί να συσχετιστεί με υψηλό κίνδυνο σε όλες τις φυλές (HR: 1,67 για τους μαύρους, 1,82 για τους λευκούς και 2,37 για τους Ισπανόφωνους), εκτός από τους Κινέζους. Χαμηλότερα όρια, όπως 30 mg/dl σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο ΚΑΝ μόνο στους μαύρους [70]. Οι γονιδιακοί

πολυμορφισμοί της Apo(a) φαίνεται να ευθύνονται εν μέρει γι 'αυτές τις εθνικές και φυλετικές διαφορές [68].

Όσον αφορά τις διαφορές μεταξύ των δύο φύλων, τα δεδομένα από μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες, όπως η μελέτη Framingham Offspring δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών [71]. Ωστόσο, η σχέση μεταξύ των επιπέδων της Lp(a) και του κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ παρατηρήθηκε μόνο για τους άνδρες, που δείχνει ότι τα αυξημένα επίπεδα Lp(a) μπορεί να είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης του κινδύνου για στεφανιαία νόσο σε άνδρες [72]. Η διαπίστωση αυτή επιβεβαιώθηκε και από άλλους [73]. Η έλλειψη προγνωστικής αξίας της Lp(a) στις γυναίκες μπορεί να οφείλεται στο χαμηλό αριθμό των γυναικών που εμφάνισαν ΚΑΝ σε σχέση με τους άνδρες στις μελέτες αυτές και ως εκ τούτου μπορεί να αντανακλά περισσότερο ένα ζήτημα ανάλυσης δύναμης (power analysis) της μελέτης παρά μία πραγματική διαφορά στην προγνωστική της αξία. Παρ' όλα αυτά, τα δεδομένα από τη Women's Health Study (προοπτική μελέτη, 27.791 φαινομενικά υγιών γυναικών, μέσης ηλικίας 54,2 χρόνια), έδειξαν ότι οι γυναίκες με συγκεντρώσεις Lp(a) ≥ 44 mg/dl είχαν 1,5 φορές (95% ΔΕ: 1,21-1,79) περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρδιαγγειακά συμβάματα σε σύγκριση με αυτές που είχαν Lp(a) $\leq 3,4$ mg/dl. Αυτή η συσχέτιση ήταν ανεξάρτητη των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου ΚΑΝ [ηλικία, φυλή, σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), αρτηριακή πίεση, OX, HDL-X], αλλά ήταν ισχυρότερη στους ασθενείς με LDL-X > 121 mg/dl [74].

Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι οι συγκεντρώσεις της Lp(a) δεν επηρεάζονται από την ηλικία [61, 71], ενώ άλλες έχουν διαπιστώσει ότι αυξάνονται με την ηλικία, πιο έκδηλα στις γυναίκες από τους άνδρες, ειδικά μετά την ηλικία των 50 ετών [75]. Η Lp(a) ακολουθεί την κατανομή των συγκεντρώσεων της OX [74]. Παλαιότερες μελέτες, όπως η Framingham, δε βρήκαν συσχέτιση με την OX ή LDL-X, ενώ μία μελέτη βρήκε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της Lp(a) και των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στα δύο φύλα [71]. Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), το αλκοόλ και το κάπνισμα δεν επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις της Lp(a) [71]. Υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία σχετικά με την επίδραση του ΣΔ στις συγκεντρώσεις της Lp(a) [61, 72].

2.3. Επίδραση της εμμηνόπαυσης στα επίπεδα της Lp(a)

Εκτός από τις προαναφερθείσες μεταβολές στο λιπιδαιμικό προφίλ, όπως αύξηση των συγκεντρώσεων των OX, LDL-X, ApoB και τριγλυκεριδίων, και μείωση των συγκεντρώσεων της HDL2-X, η μετάβαση της γυναίκας στην εμμηνόπαυση, φαίνεται να συνοδεύεται και από αύξηση των επιπέδων της Lp(a) [75-77], συμβάλλοντας έτσι σε έναν δυνητικά υψηλότερο αθηρωματικό κίνδυνο στις μεταεμμηνοπαυσιακές σε σύγκριση με τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Είναι ενδιαφέρον ότι, σε περιπτώσεις χειρουργικής εμμηνόπαυσης, παρατηρείται ήδη σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων της Lp(a) τρεις μήνες μετά την ωοθηκεκτομή [77]. Ωστόσο, λίγες μελέτες έχουν άμεσα συγκρίνει τις συγκεντρώσεις της Lp(a) μεταξύ των προ- και μετα-εμμηνοπαυσιακών γυναικών [78-82]. Στην πλειοψηφία των μελετών, οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είχαν υψηλότερα επίπεδα Lp(a) σε σύγκριση με τις προεμμηνοπαυσιακές [78-82], καθώς και με τις περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [78-80]. Έχει επίσης αναφερθεί αύξηση των επιπέδων της Lp(a) κατά την διάρκεια της μετάβασης στην εμμηνόπαυση [78]. Σε αυτή τη μελέτη, οι περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με 3-6 μήνες αμηνόρροια είχαν υψηλότερα επίπεδα Lp(a) από τις περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με κανονική έμμηνο ρύση [78]. Οι συγκεντρώσεις της Lp(a) τείνουν να είναι ακόμη υψηλότερες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υπερχοληστερολαιμία σε σύγκριση με προ- ή μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με φυσιολογικές συγκεντρώσεις της LDL-X, γεγονός που δείχνει τη σημασία μέτρησης της Lp(a) στην πρώτη ομάδα [81]. Σε μια μελέτη, ο ισχυρότερος ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης των συγκεντρώσεων της Lp(a) ήταν η εμμηνοπαυσιακή κατάσταση στις γυναίκες και η αναλογία μέσης-ισχίων στους άνδρες [83]. Πρέπει να τονιστεί ότι τα δεδομένα για υψηλότερες συγκεντρώσεις Lp(a) στις μετεμμηνοπαυσιακές σε σύγκριση με τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες προέρχονται κυρίως από μελέτες με μικρό αριθμό συμμετεχόντων.

Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν επίσης μερικές συγκριτικές μελέτες, οι οποίες δεν έδειξαν σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις της Lp(a) μεταξύ προ- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, παρά το γεγονός ότι παρατηρήθηκαν ελαφρώς (8%) υψηλότερες συγκεντρώσεις Lp(a) μετά την εμμηνόπαυση [84]. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με ΣΔ, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ προ- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών στις συγκεντρώσεις της

Lp(a) [85]. Ειδικότερα, ο OR για επίπεδα Lp(a) ορού >35 mg/dl ήταν 5,85 σε προεμμηνοπαυσιακές και 5,08 σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΔ σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς ΣΔ, μετά την προσαρμογή της ηλικίας και του ΔΜΣ [85].

Παρ' όλα αυτά, αυτό που είναι στην πραγματικότητα πιο σημαντικό είναι αν η Lp(a) αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ στις γυναίκες μετά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση. Σε μια μεγάλη μελέτη, που συμπεριέλαβε 2.763 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με στεφανιαία νόσο ηλικίας κάτω των 80 ετών, ο HR για εκείνες στο δεύτερο (7,1 έως 25,3 mg/dl), τρίτο (25,4 έως 54,9 mg/dl) και τέταρτο (55-236 mg/dl) τεταρτημόριο των συγκεντρώσεων της Lp(a) ήταν 1,01, 1,31 και 1,54 αντίστοιχα, σε σύγκριση με το πρώτο τεταρτημόριο (<7 mg/dl) μετά από πολυπαραγοντική προσαρμογή, δείχνοντας ότι η Lp(a) είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για υποτροπιάζοντα στεφανιαία συμβάματα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [86]. Σε μια άλλη μελέτη, οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αγγειογραφικά αποδεδειγμένη στεφανιαία νόσο είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις Lp(a) σε σύγκριση με εκείνες χωρίς αγγειακή-απόφραξη ειδικότερα, ήταν δύο φορές υψηλότερη σε ασθενείς με απόφραξη ενός αγγείου και τρεις φορές υψηλότερη σε αυτούς που είχαν απόφραξη πολλαπλών αγγείων [87]. Ωστόσο, μια άλλη μελέτη απέτυχε να δείξει συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της Lp(a) και της εμφάνισης επασβεστώσεων στα στεφανιαία αγγεία σε ασυμπτωματικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [88].

Πρέπει να σημειωθεί ότι οι παραπάνω μελέτες δεν συμπεριέλαβαν ομάδα προεμμηνοπαυσιακών γυναικών για σύγκριση.

2.4. Θεραπευτικές επιλογές για τη μείωση των υψηλών συγκεντρώσεων Lp(a)

Αν και οι συγκεντρώσεις της Lp(a) είναι καθορισμένες γενετικά σε μεγάλο βαθμό [κυρίως από τις Apo(a) ισομορφές] και η παρέμβαση στον τρόπο ζωής δεν έχει καμία επίδραση σε αυτές [64] [υπάρχουν αμφιλεγόμενες μελέτες για την επίδραση της άσκησης στα επίπεδα της Lp(a)], [89, 90], παρ' όλα αυτά υπάρχουν αρκετές θεραπευτικές παρεμβάσεις που μπορούν να τις μειώσουν. Πρέπει να σημειωθεί ότι, παρά τη σημασία της Lp(a) στην

αθηροσκληρωτική διαδικασία και την ανάπτυξη ΚΑΝ, δεν υπάρχει σήμερα υπολιπιδαιμική αγωγή με αποδεδειγμένη μείωση του κινδύνου ΚΑΝ μέσω μιας σημαντικής μείωσης των συγκεντρώσεων της Lp(a).

2.4.1. Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (ΘΟΥ)

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα που υποστηρίζουν τη μείωση των επιπέδων της Lp(a) μετά από ΘΟΥ, που κυμαίνεται μεταξύ 19,9% και 44% [86, 91-93]. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες χρησιμοποίησαν CEE σε συνδυασμό με MPA ή διϋδρογεστερόνη. Οι ασθενείς με αρχικά υψηλές συγκεντρώσεις Lp(a) φαίνεται να ωφελήθηκαν περισσότερο σε σύγκριση με εκείνους που είχαν αρχικά χαμηλές τιμές [86, 91]. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες δεν έδειξαν καμία επίδραση της ΘΟΥ στις συγκεντρώσεις της Lp(a) και συγκεκριμένα με τη χρήση της διαδερμικής οιστραδιόλης σε συνδυασμό με MPA [80, 94]. Η προσθήκη του προγεσταγόνου φαίνεται να αυξάνει περαιτέρω αυτές τις μειώσεις (η μεγαλύτερη επίδραση παρατηρήθηκε με τη νορεθιδρόνη) [28] ή να μην έχει καμία επίδραση [93].

2.4.2. Τιμπολόνη

Η τιμπολόνη είναι ένα συνθετικό στεροειδές που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων και χαρακτηρίζεται από οιστρογονικές, προγεσταγονικές και ανδρογονικές ιδιότητες [95]. Η επίδρασή της στον μεταβολισμό των λιπιδίων συνίσταται σε σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων και της HDL-X (22% και 25%, αντίστοιχα) και σε μικρότερο βαθμό στην μείωση της OX (7,4%) [28]. Όσον αφορά στην Lp(a), οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει μια σημαντική μείωση των συγκεντρώσεών της στο πλάσμα, που κυμαίνεται από 26% έως 48% [92, 96-98]. Άλλες μελέτες έχουν δείξει μια πολύ χαμηλότερη (-5%) [99] ή καθόλου μείωση [100, 101] των συγκεντρώσεων της Lp(a). Είναι ενδιαφέρον ότι η μείωση μπορεί να φανεί ήδη από τη δεύτερη εβδομάδα της αγωγής [95]. Οι παρατηρούμενες διαφορές στην μείωση της Lp(a)

μπορεί να αποδοθούν στα διαφορετικά επίπεδα της Lp(a) προ θεραπείας και στο γεγονός ότι οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες αυτές δεν ήταν τυχαιοποιημένες.

2.4.3. Νιασίνη

Η νιασίνη, χορηγούμενη είτε ως μονοθεραπεία είτε ως συνδυασμένη θεραπεία με στατίνες, μπορεί να προκαλέσει μειώσεις στις συγκεντρώσεις της Lp(a) της τάξης των 7-40% (20-26% κατά μέσο όρο), με έναν δοσο-εξαρτώμενο τρόπο (1-3 g/ημέρα), εκτός από τις άλλες επιδράσεις της στις λιπιδαιμικές παραμέτρους, κυρίως στην HDL-X και τα τριγλυκερίδια [63, 102-106]. Το μέγεθος της μείωσης των επιπέδων της Lp(a) φαίνεται να εξαρτάται από τα επίπεδα προ θεραπείας και φαίνεται να είναι μεγαλύτερο σε υψηλότερα αρχικά επίπεδα [104]. Μείωση ακόμη και κατά 88% σε μια περίπτωση με αξιοσημείωτα αυξημένα επίπεδα Lp(a) έχει αναφερθεί [107].

Ο φαινότυπος της Apo(a) φαίνεται να καθορίζει την απόκριση της Lp(a) στην νιασίνη (είναι υψηλότερος στις περιπτώσεις φαινοτύπου χαμηλού μοριακού βάρους) [102], αν και άλλες μελέτες δεν το έχουν επιβεβαιώσει [105]. Δεν έχουν αναφερθεί διαφορές σχετικά με την επίδραση της νιασίνης στα επίπεδα της Lp(a) μεταξύ των δύο φύλων. Ο ακριβής μηχανισμός μείωσης της Lp(a) με νιασίνη δεν είναι γνωστός. Η αναστολή κινητοποίησης των ελεύθερων λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό, η οποία ελαττώνει την ηπατική σύνθεση της ApoB, η αποδόμηση των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν ApoB και η αναστολή της ακυλτρανσφεράσης-2 της διακυλογλυκερόλης, ένα βασικό ένζυμο για τη σύνθεση των τριγλυκεριδίων, αποτελούν μερικούς από τους πιθανούς μηχανισμούς μείωσης της Lp(a) από την νιασίνη [108]. Μελέτες κινητικής της Apo(a) έδειξαν μία μείωση τόσο στον ρυθμό παραγωγής όσο και στον ρυθμό καταβολής της με τη νιασίνη [109, 110].

Μια μετά-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών [111] έδειξε ότι η θεραπεία με νιασίνη σχετίζεται με μια σημαντική ελάττωση των μείζονων στεφανιαίων συμβαμάτων (μείωση σχετικού κινδύνου: 25%, 95% ΔΕ: 13-35), των ΑΕΕ (μείωση σχετικού κινδύνου: 26%, 95% ΔΕ: 8-41) και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (μείωση σχετικού κινδύνου: 27%,

95% CI: 15-37). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι αυτή η μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε μελέτες δευτερογενούς πρόληψης, οι οποίες διεξήχθησαν πριν από την καθιέρωση των στατινών ως βασική υπολιπιδαιμική θεραπεία. Με βάση τα αποτελέσματα της προαναφερθείσας μετα-ανάλυσης, η EAS συνιστά νιασίνη σε δόσεις των 1-3 g/ημέρα ως την προτεινόμενη θεραπεία σε ασθενείς με αυξημένες συγκεντρώσεις της Lp(a) [63].

Παρ'όλα αυτά, δύο μελέτες σταθμοί που δημοσιεύθηκαν πρόσφατα, η Atherosclerosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH) [112] και η Heart Protection Study 2: Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE) μελέτες [113], απέτυχαν να δείξουν οποιοδήποτε σημαντικό κλινικό όφελος με την προσθήκη της νιασίνης (1-2 g/ημέρα) στη θεραπεία μείωσης της LDL-X. Και οι δύο μελέτες συμπεριέλαβαν ασθενείς υψηλού κινδύνου ΚΑΝ, οι οποίοι είχαν ήδη επιτύχει το στόχο LDL-X <70 mg/dl με τη βέλτιστη δόση στατινής, αλλά είχαν χαμηλές συγκεντρώσεις HDL-X. Επιπρόσθετα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την χρήση της νιασίνης, από το δέρμα, το γαστρεντερικό και το μυοσκελετικό, όπως και η εμφάνιση ΣΔ, είναι αρκετά συχνές και οδηγούν τους ασθενείς στο να διακόψουν την θεραπεία. Η νιασίνη, ως μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης συγχορηγείται με Iarogripant, έναν εκλεκτικό ανταγωνιστή του υποδοχέα της προσταγλανδίνης D2, προκειμένου να μειωθούν οι αντιδράσεις από το δέρμα (όπως οι εξάψεις) [113]. Παρά το μηδενικό αποτέλεσμα στην μείωση του κινδύνου ΚΑΝ, η νιασίνη οδήγησε σε μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) κατά 21% στη μελέτη AIM-HIGH [104]. Δεν έχουν αναφερθεί στοιχεία σχετικά με αυτή την παράμετρο στη μελέτη HPS2-THRIVE. Πρέπει να σημειωθεί ότι μετά τη δημοσίευση των μελετών AIM-HIGH και HPS2-THRIVE, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων απέσυρε την νιασίνη από την αγορά [114].

2.4.4. Στατίνες

Σε γενικές γραμμές, οι στατίνες έχουν ελάχιστη ή καμία επίδραση στην μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) [115-117]. Αυτή φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη, δεδομένου ότι σε μία μελέτη σε ασθενείς με ΟΥ, η atorvastatίνη, σε δόση 10 mg/ημέρα, οδήγησε σε

μείωση κατά 6% των συγκεντρώσεων της Lp(a) [115], ενώ, σε μια άλλη μελέτη, παρατηρήθηκε μείωση κατά 22% με 80 mg ατορβαστατίνης και 18,8% με 40 mg σιμβαστατίνης [116]. Στοιχεία από τη μελέτη Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η οποία συνέκρινε την επίδραση της θεραπείας με σιμβαστατίνη στη θνησιμότητα και νοσηρότητα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, έδειξε ότι οι συγκεντρώσεις της Lp(a) προ θεραπείας παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση της επιβίωσης και των μειζόνων στεφανιαίων συμβαμάτων. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που βρισκόταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο των συγκεντρώσεων της Lp(a) είχαν σημαντικότερη μείωση των θανάτων από αυτούς που ήταν στο χαμηλότερο [118]. Επιπλέον, ανάλυση των δεδομένων από τη μελέτη AIM-HIGH έδειξε ότι οι συγκεντρώσεις της Lp(a) μπορούν να προβλέψουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα τόσο σε ασθενείς που λαμβάνουν σιμβαστατίνη όσο και σε αυτούς με συνδυαστική θεραπεία σιμβαστατίνης και νιασίνης [104]. Οι ειδικοί στον τομέα των δυσλιπιδαιμιών προτείνουν σε ασθενείς με Lp(a) >30 mg/dl και υψηλό κίνδυνο ΚΑΝ τη μείωση της LDL-X με τις στατίνες στη χαμηλότερη εφικτή τιμή, και σε περιπτώσεις ανεπαρκούς ανταπόκρισης προτείνουν την χρήση νιασίνης ή την LDL-X πλασμαφαίρεση [119].

2.4.5. Αναστολείς της *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK-9)*

Η PCSK-9 είναι ένα ένζυμο το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των λιπιδίων, καθώς μειώνει την πρόσληψη της ηπατικής LDL-X ενισχύοντας την ενδοσωματική και λυσοσωματική αποδόμηση των LDL-υποδοχέων. Οι πρώτες μελέτες έδειξαν ότι οι αδρανοποιητικοί (loss-of-function) γονότυποι της PCSK-9 χαρακτηρίζονται από χαμηλές συγκεντρώσεις LDL-X και χαμηλή επίπτωση ΚΑΝ, ενώ οι ενεργοποιητικές (gain-of-function) μεταλλάξεις στην PCSK-9 σχετίζονται με υψηλά επίπεδα LDL-X και πρόωρη αθηροσκλήρωση [120]. Δύο ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της PCSK-9, το alirocumab και το evolocumab, έχουν δημιουργηθεί για τη μείωση των επιπέδων της LDL-X σε ασθενείς με ανεπαρκή ρύθμιση ή δυσανεξία στην υπάρχουσα θεραπεία με στατίνες. Δεδομένα τυχαιοποιημένων μελετών φάσης II και III δείχνουν ότι αυτοί οι παράγοντες προκαλούν σημαντική μείωση στις συγκεντρώσεις της LDL-X (μέση μείωση σε σύγκριση με

το εικονικό φάρμακο: 62%) [121, 122]. Έχει φανεί επίσης σημαντική μείωση στη συχνότητα των μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων έως 48%, στις 78 εβδομάδες θεραπείας. Η θεραπεία με τους αναστολείς της PCSK-9 ήταν γενικά καλά ανεκτή, με τις ανεπιθύμητες ενέργειες να περιορίζονται σε ελάχιστονες αντιδράσεις του δέρματος [121, 122].

Εκτός από την σημαντική επίδραση τους στις συγκεντρώσεις της LDL-X, τα μέχρι στιγμής δεδομένα δείχνουν ότι η θεραπεία με αυτούς τους παράγοντες μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a). Συγκεκριμένα, το alirocumab, χορηγούμενο υποδόρια κάθε δύο εβδομάδες στη δόση των 150 mg, προκαλεί μείωση κατά 30% των συγκεντρώσεων της Lp(a) σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, που δεν θεραπεύονταν επαρκώς με τη συνήθη υπολιπιδαιμική αγωγή. Στους ασθενείς με αρχικά υψηλότερες συγκεντρώσεις φάνηκε μεγαλύτερη μείωση. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 58 ± 10 ετών, εκ των οποίων το 54% ήταν γυναίκες. Παρατηρήθηκε επίσης ασθενής συσχέτιση μεταξύ της μείωσης της Lp(a) και του μεγέθους μείωσης της LDL-X [123]. Ο έτερος αναστολέας της PCSK-9, το evolocumab, μπορεί επίσης να προκαλέσει μια δοσοεξαρτώμενη μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) όταν χορηγείται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΚΑΝ που θεραπεύονται ανεπαρκώς με στατίνες ή σε ασθενείς με δυσανεξία στις στατίνες. Ειδικότερα, η ανάλυση των δεδομένων από 1.359 ασθενείς σε τέσσερις μελέτες φάσης II έδειξε ότι το μέσο ποσοστό μείωσης των συγκεντρώσεων της Lp(a) σε 70, 105 και 140 mg κάθε δύο εβδομάδες ήταν 13,8%, 25,2% και 29,5%, αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα ποσοστά με μηνιαίες δόσεις των 280 mg, 350 mg και 420 mg ήταν 18,7%, 21,3% και 24,5% [124].

Παρά το γεγονός ότι αυτές οι μελέτες δεν περιορίζονταν σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τα στοιχεία δείχνουν ότι οι μειώσεις των επιπέδων της Lp(a) είναι ανεξάρτητες από την ηλικία και το φύλο. Επιπλέον, η ταυτόχρονη χρήση στατινών συνοδεύεται από μεγαλύτερες μειώσεις [129]. Αξίζει να σημειωθεί ότι μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι οι συγκεντρώσεις της PCSK-9 είναι υψηλότερες στις μετεμμηνοπαυσιακές σε σύγκριση με τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ανεξάρτητα από την κατάσταση των οιστρογόνων [125]. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό αν η διαφαινόμενη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου από τους αναστολείς της PCSK-9 μπορεί να αποδοθεί μερικώς και ανεξάρτητα στη ελάττωση των συγκεντρώσεων της Lp(a). Και τα δύο μονοκλωνικά αντισώματα έχουν πρόσφατα πάρει

έγκριση από τον FDA για τη μείωση των επιπέδων της LDL-X σε ασθενείς με ομόζυγη ή ετερόζυγη ΟΥ ή σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου οι οποίοι θεραπεύονται ανεπαρκώς με στατίνες, ως δευτερογενή πρόληψη [126, 127].

2.5. Νεότερες θεραπείες

2.5.1. Mipomersen

Η mipomersen είναι ένα ολιγονουκλεοτίδιο, το οποίο μπορεί να μειώσει τη σύνθεση της ApoB, αναστέλλοντας τη μετάφραση του αγγελιοφόρου ριβονουκλεϊκού οξέως (mRNA) [128]. Σε κλινικές μελέτες φάσης III σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΚΑΝ, κυρίως εκείνων με ομόζυγη ή σοβαρή ετερόζυγη ΟΥ που δεν ελέγχονται επαρκώς με άλλους παράγοντες, η εβδομαδιαία χορήγηση της mipomersen σε δόση 200 mg οδήγησε σε μια μέση μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) κατά 26,4%, μαζί με την ευεργετική επίδραση της στις άλλους λιπιδαιμικές παραμέτρους (μέση μείωση της LDL-X κατά 33,1%, της non-HDL-X κατά 31,7% και της ApoB κατά 33,3%) [129, 130]. Η μέση μεταβολή στις συγκεντρώσεις της Lp(a) σχετίζεται με τις αντίστοιχες μειώσεις των ApoB και LDL-X. Ωστόσο, η mipomersen έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, συμπτώματα γρίπης και αύξηση των τρανσαμινασών [129, 130].

2.5.2. Lomitapide

Η lomitapide είναι ένας αναστολέας της microsomal triglyceride transfer protein (MTP). Η MTP, η οποία βρίσκεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο των ηπατοκυττάρων και των εντεροκυττάρων, ρυθμίζει το σχηματισμό των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν την αροB τόσο στο ήπαρ όσο και στο έντερο [131]. Η αποτελεσματικότητά της στη μείωση των επιπέδων της LDL-X έχει δοκιμαστεί κυρίως σε ασθενείς με ομόζυγη ΟΥ. Σε μια μέση δόση 40 (εύρος 5-60) mg/ημέρα, η lomitapide μπορεί να προκαλέσει μείωση των συγκεντρώσεων της LDL-X έως και 50%. Η αύξηση των τρανσαμινασών και η στεάτωση του ήπατος είναι οι πιο συχνές

ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορούν να περιορίσουν τη χρήση του φαρμάκου αυτού [132]. Όσον αφορά την Lp(a), η Iomitapide μπορεί να προκαλέσει μείωση της τάξεως του 17-19%, ακόμη σε ασθενείς με ομόζυγη ΟΥ [132] και με υψηλό κίνδυνο ΚΑΝ [133], αν και αυτή η επίδραση παρατηρήθηκε στις 26-56 εβδομάδες θεραπείας στην πρώτη μελέτη, αλλά δεν διατηρήθηκε στις 78 εβδομάδες θεραπείας [132].

2.5.3. Αναστολείς της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης [*Cholesterol-ester-transfer protein (CETP)*]

Αυτοί οι παράγοντες αναπτύχθηκαν αρχικά για την αύξηση της HDL-X, αλλά μπορούν επίσης να μειώσουν τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL-X) και της LDL-X [134]. Ο πρώτος CETP-αναστολέας που δοκιμάστηκε σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ήταν το torcetrapib, η χορήγηση του οποίου όμως οδήγησε σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία [135], ενώ ο dalcetrapib στον ίδιο πληθυσμό δεν είχε καμία επίδραση στα καρδιαγγειακά συμβάματα, παρά τη σημαντική αύξηση της HDL-X [136]. Τα τελευταία έτη, έχουν αναπτυχθεί νέοι CETP-αναστολείς, όπως ο anacetrapib, οι οποίοι μπορούν να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της HDL-X κατά 129-151% και να μειώσουν τις αντίστοιχες της LDL-X κατά 36 - 41% και της Lp(a) κατά 17%. Η αποτελεσματικότητά τους όμως όσον αφορά στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου δεν έχει ακόμη αποδειχθεί [137].

2.5.4. Eprotirome

Η eprotirome είναι ένας ήπατο-εκλεκτικός αγωνιστής των υποδοχέων των θυρεοειδικών ορμονών, ο οποίος, μετά την πρόσδεση του στον υποδοχέα β της τριωδοθυρονίνης, μιμείται την υπολιπιδαιμική της δράση, προκαλώντας μια ρύθμιση προς τα πάνω των υποδοχέων της LDL. Η eprotirome έχει δοκιμαστεί σε βραχυχρόνιες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ΟΥ είτε ως μονοθεραπεία είτε ως συμπληρωματική θεραπεία με στατίνες. Στις μελέτες αυτές, η eprotirome οδήγησε σε μείωση των συγκεντρώσεων της LDL-X κατά 12%, 23% και 32% σε

δόση 50, 100 ή 200 μg/ημέρα, αντίστοιχα, με παρόμοιες μειώσεις των non-HDL-X και ApoB [138, 139]. Παρατηρήθηκε επίσης μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) κατά 27-43% (με δόσεις 25-100 μg/ημέρα), η οποία ήταν μεγαλύτερη όταν αρχικά επίπεδα της ήταν υψηλότερα. Η μικρού βαθμού αύξηση των τρανσαμινασών αποτελεί την πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια [138, 139].

Συνοψίζοντας, μικρές ως μέτριες μειώσεις των συγκεντρώσεων της Lp(a) έχουν παρατηρηθεί με τις προαναφερθείσες θεραπείες, αν και οι διαθέσιμες μελέτες έχουν γίνει σε μικρό αριθμό ασθενών. Καμία μελέτη δεν έχει ακόμα διεξαχθεί αποκλειστικά σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Επιπλέον, το κλινικό όφελος όσον αφορά στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου δεν έχει ακόμη αποδειχθεί.

2.5.5. Πλασμαφαίρεση της Lp(a)

Σε περιπτώσεις ασθενών με υψηλές συγκεντρώσεις της Lp(a), που δεν μπορούν να ελεγχθούν επαρκώς με τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές, και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, η πλασμαφαίρεση της Lp(a) αποτελεί μια πολύ αποτελεσματική επιλογή, η οποία φαίνεται να μειώνει επίσης τα καρδιαγγειακά συμβάματα [140, 141]. Σε γενικές γραμμές, η πλασμαφαίρεση των λιποπρωτεϊνών συνιστάται σε ασθενείς με ομόζυγη και ετερόζυγη OY με KAN, η οποία είναι ανθεκτική στην υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή ή σε ασθενείς με OY που έχουν δυσανεξία στις στατίνες [141]. Η πλασμαφαίρεση των λιποπρωτεϊνών που γίνεται μία ή δύο φορές την εβδομάδα, απομακρύνει επιλεκτικά τις λιποπρωτεΐνες που περιέχουν ApoB (αφήνοντας δηλαδή την HDL-X) και μπορεί να επιτύχει μείωση των συγκεντρώσεων της LDL-X και της Lp(a) κατά 50-75% [140].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

3.1. Επιλογή μελετών

Τα κριτήρια επιλογής των μελετών ήταν τα ακόλουθα: (i) RCTs σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (με ή χωρίς ιστορικό υστερεκτομής), που συνέκριναν ένα είδος ΘΟΥ με εικονικό φάρμακο ή με μη-θεραπεία ή με τιμπολόνη ή με εκλεκτικούς τροποποιητές υποδοχέων οιστρογόνων [selective estrogen-receptor modulators (SERMs)] ή με ένα διαφορετικό είδος ΘΟΥ όσον αφορά στη δόση, την οδό χορήγησης ή το χρησιμοποιούμενο προγεσταγόνο (ii) μελέτες διάρκειας τουλάχιστον οκτώ εβδομάδων (iii) αποχή από οποιαδήποτε ορμονική θεραπεία τουλάχιστον για τρεις μήνες (iv) μελέτες με διαθέσιμα δεδομένα για τις συγκεντρώσεις της Lp(a) πριν και μετά τη θεραπεία. Σε περιπτώσεις στις οποίες οι απόλυτες τιμές των επιπέδων της Lp(a) μετά τη θεραπεία δεν ήταν άμεσα διαθέσιμες, αυτές υπολογίστηκαν έμμεσα από την % μεταβολή τους μετά τη θεραπεία. Σε περιπτώσεις μελετών που ανέφεραν συγκεντρώσεις της Lp(a) σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα, επιλέχτηκε το μεγαλύτερο από αυτά. Σε περιπτώσεις με περισσότερες από μία δημοσιεύσεις από την ίδια ομάδα, επιλέχτηκε η μελέτη με τα πληρέστερα δεδομένα.

Τα κριτήρια αποκλεισμού των μελετών ήταν (i) η μη-τυχαιοποιημένη φύση, (ii) η διάρκεια μικρότερη των οκτώ εβδομάδων, (iii) η απουσία ομάδας ελέγχου, (iv) η συμμετοχή προ- και περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών, (v) η διάγνωση ΣΔ ή νεφρικής ανεπάρκειας στους συμμετέχοντες, (vi) η ταυτόχρονη θεραπεία με στατίνες ή άλλη υπολιπιδαιμική αγωγή, (vii) η προσθήκη τεστοστερόνης στη ΘΟΥ, (viii) η απουσία δεδομένων για τα επίπεδα της Lp(a) προ και μετά ΘΟΥ ή θεραπείας με τιμπολόνη, (ix) κείμενο σε μη-Αγγλική γλώσσα και (x) μελέτες σε πειραματόζωα.

3.2. Στρατηγική αναζήτησης

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση RCTs στις βάσεις MEDLINE (PubMed), Scopus, EMBASE και Cochrane σχετικά με την επίδραση ΘΟΥ και/ή τιμπολόνης στα επίπεδα Lp(a) στον ορό μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών μέχρι το Φεβρουάριο του 2016. Η βασική αναζήτηση έγινε στη βάση PubMed και τροποποιήθηκε αντίστοιχα και στις άλλες βάσεις δεδομένων. Τα κύρια στοιχεία αναζήτησης ήταν: “hormone replacement therapy” Ή (OR) “hormone therapy” OR “estrogen therapy” Ή “estradiol therapy” Ή “tibolone”) ΚΑΙ [“lipoprotein (a)” Ή “Lp(a)”] ΚΑΙ (“postmenopausal women” Ή “menopausal women” Ή “menopause”). Το τελικό σύνολο των περιλήψεων στην Αγγλική γλώσσα αποθηκεύτηκε στη διαδικτυακή έκδοση του προγράμματος EndNote (www.myendnoteweb.com), μετά από αφαίρεση των διπλοεγγραφών. Η επιλογή των περιλήψεων, η εξαγωγή των πληροφοριών από τα άρθρα σε πλήρη μορφή κειμένου («full-text») και η εκτίμηση σφάλματος («risk of bias») με την κλίμακα Newcastle-Ottawa Scale (NOS) έγιναν ανεξάρτητα, από δύο ερευνητές. Τυχόν διαφωνίες επιλύθηκαν με συζήτηση μεταξύ τους και με τη βοήθεια τρίτου κριτή.

3.3. Εξαγωγή δεδομένων

Δύο ερευνητές εξέτασαν τις υποψήφιες μελέτες. Εξήχθησαν και καταγράφηκαν τα ακόλουθα στοιχεία: (i) όνομα πρώτου συγγραφέα, (ii) έτος δημοσίευσης, (iii) χώρα (ή χώρες) στην οποία (ή στις οποίες) διεξήχθη η μελέτη, (iv) διάρκεια της μελέτης, (v) για κάθε ομάδα συμμετεχόντων (παρέμβασης και συγκριτική): αριθμός των συμμετεχόντων, ηλικία, βάρος, ΔΜΣ, ηλικία μετάβασης στην εμμηνόπαυση (12 μήνες από την τελευταία έμμηνο ρύση), έτη παραμονής στην εμμηνόπαυση, οδός χορήγησης και τύπος οιστρογόνου και προγεσταγόνου, δόση τιμπολόνης και (vi) συγκεντρώσεις Lp(a) πριν και μετά τη θεραπεία. Η ανάλυση των υπο-ομάδων έγινε ανάλογα με την οδό χορήγησης οιστρογόνου (από του στόματος ή διαδερμική), τη μορφή της ΘΟΥ (κυκλική ή συνεχής), τη δόση του οιστρογόνου και την προσθήκη ή όχι προγεσταγόνου.

3.4. Στατιστική ανάλυση

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση ακολούθησε τις οδηγίες του συστήματος PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses) [142]. Τα μοντέλα τυχαίων επιδράσεων (random effects models) χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση των δεδομένων, καθώς υπήρχε μεγάλη ετερογένεια στα αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων.

Οι εκβάσεις μετρήθηκαν είτε ως μέση απόλυτη διαφορά [mean difference (MD)] μεταξύ των δυο κατηγοριών του προσδιοριστή (ενδεικτική κατηγορία και κατηγορία αναφοράς) είτε ως μέση σχετική διαφορά μεταξύ των δυο κατηγοριών του προσδιοριστή. Στην περίπτωση της μέσης σχετικής διαφοράς χρησιμοποιήθηκε η παρακάτω ισότητα:

$$\frac{\text{τελική τιμή} - \text{αρχική τιμή}}{\text{αρχική τιμή}} \times 100$$

Επομένως, οι μέσες σχετικές διαφορές εκφράζονται ως ποσοστά, ενώ οι μέσες απόλυτες διαφορές εκφράζονται ως απόλυτες τιμές. Επιπλέον, για κάθε μέτρο σχέσης υπολογίστηκε και το αντίστοιχο 95% ΔΕ, καθώς και η τιμή p.

Η ετερογένεια ελέγχθηκε με τον έλεγχο Cochran chi-square test και το I^2 . Τιμές I^2 ίσες με 30-60% θεωρήθηκαν ως ετερογένεια ενδιάμεσου βαθμού, ενώ τιμές >60% θεωρήθηκαν ως ετερογένεια υψηλού βαθμού. Το σφάλμα δημοσίευσης (publication bias) ελέγχθηκε με το διάγραμμα με τη μορφή ανεστραμμένου χωνιού (funnel plot), με τον έλεγχο Begg-Mazumdar (τιμές $p > 0,1$ δηλώνουν την απουσία σφάλματος δημοσίευσης) και τον έλεγχο Egger (τιμές $p > 0,1$ δηλώνουν την απουσία σφάλματος δημοσίευσης).

Τα αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων παρουσιάζονται με τα αντίστοιχα δένδροδιαγράμματα (forest plots).

Οι μετα-αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο Comprehensive Meta Analysis V2 (trial version).

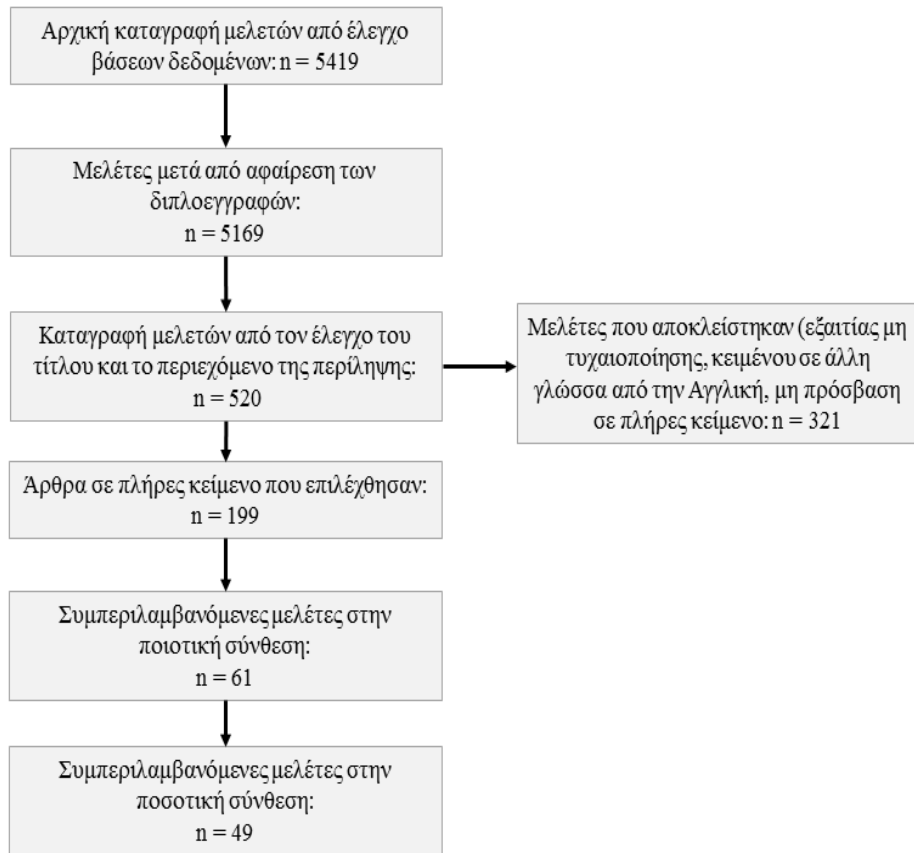
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1. Γενικά αποτελέσματα

Από την αρχική αναζήτηση προέκυψαν 5.169 αποτελέσματα, μετά από αποκλεισμό των διπλοεγγραφών, από τα οποία, τα 520 άρθρα εξετάστηκαν και επιλέχθηκαν από τον τίτλο και την περίληψη (Εικόνα 2). Από αυτά, τα 321 αποκλείστηκαν εξαιτίας μη-τυχαιοποίησης, κειμένου γραμμένου σε μη αγγλική γλώσσα και μη διαθεσιμότητα πλήρους κειμένου. Τελικά, 199 άρθρα σε πλήρες κείμενο επιλέχθηκαν από τα οποία τελικά 61 πληρούσαν τα κριτήρια της ποιοτικής σύνθεσης δεδομένων. Από τα τελευταία, επιλέχθηκαν τελικά 49 μελέτες για την ποσοτική σύνθεση [100, 101, 143-189]. Οι λόγοι αποκλεισμού των 12 μελετών ήταν: (i) μη διαθέσιμα δεδομένα για τα επίπεδα της Lp(a) πριν και μετά τη θεραπεία, (ii) περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, (iii) μη διάκριση των συμμετεχόντων της ομάδας ανάλογα με τον τύπο του οιστρογόνου, (iv) πολλαπλές δόσεις οιστρογόνου σε κάθε ομάδα, (v) μη αναφορά του αριθμού των συμμετεχόντων σε κάθε ομάδα.

Ο αριθμός των συμμετεχόντων στις 49 μελέτες κυμαινόταν από 12 σε 82 (συνολικός αριθμός 6.256). Τα έτη δημοσίευσης των μελετών ήταν από το 1995 ως το 2012. Οι χώρες στις οποίες είχαν διεξαχθεί οι μελέτες ήταν: Ολλανδία (n=11), Ηνωμένο Βασίλειο (n=6), Ιταλία (n=4), Γαλλία (n=3), Σουηδία (n=3), Φινλανδία (n=3), Η.Π.Α. (n=3), Τουρκία (n=3), Γερμανία (n=2), Δανία (n=2), Σλοβενία (n=2), Ελβετία (n=1), Νορβηγία (n=1), Ιρλανδία (n=1), Αυστραλία (n=1), Ιαπωνία (n=1) και Κίνα (n=1). Μία μελέτη διεξήχθη σε περισσότερες από μία χώρες (Γερμανία, Βουλγαρία, Πολωνία, Ουγγαρία).



Εικόνα 2. Διάγραμμα ροής των συμπεριλαμβανομένων μελετών

4.2. Ταξινόμηση μελετών ανάλογα με το οιστρογόνο ή τιμπολόνη

Η διάρκεια της ΘΟΥ ή της αγωγής με τιμπολόνη κυμαινόταν από 3 σε 36 μήνες. Δέκα μελέτες χρησιμοποίησαν τρεις ομάδες συμμετεχόντων, επτά χρησιμοποίησαν τέσσερις ομάδες, μία μελέτη πέντε ομάδες και άλλη μία επτά ομάδες. CEE χορηγήθηκε σε 14 μελέτες (εύρος ημερήσιας δόσης 0,3-0,625 mg) (Πίνακας 1) [146, 148, 149, 155, 156, 159, 160, 166, 170, 174, 178-180, 185], από του στόματος 17β-οιστραδιόλη σε 24 μελέτες (ημερήσια δόση 0,5-2 mg) (Πίνακας 2) [143, 145, 147, 150-152, 154, 160, 161, 163, 164, 168, 172, 173, 175, 177, 179, 180, 183, 184, 186-189], διαδερμική 17β-οιστραδιόλη σε 13 μελέτες (δόση 25-100 μg, δύο φορές την εβδομάδα) (Πίνακας 3) [144, 149, 151, 154, 156, 161, 164, 167, 175, 177, 181, 182, 184], βαλερική οιστραδιόλη σε επτά μελέτες (ημερήσια δόση 1-2 mg) (Πίνακας 4) [144, 153, 157, 158, 165, 171, 186], ενδορρινική οιστραδιόλη σε μία μελέτη (σε δόση 175 μg/ημερησίως) [183], οιστραδιόλη σε μορφή εμφυτεύματος (50 mg/τρεις μήνες) σε μία μελέτη [164] και τιμπολόνη σε δέκα μελέτες (ημερήσια δόση 1,25-2,5 mg) (Πίνακας 5) [100, 101, 148, 154, 157, 159, 169, 176, 185, 187].

Πίνακας 1. Μελέτες με τη χρήση συζευγμένου οιστρογόνου (CEE) (n=14)						
Όνομα 1^{ου} συγγραφέα	Έτος δημοσίευσης	Διάρκεια μελέτης (μήνες)	Αριθμός συμμετεχόντων	Δόση CEE (mg)	Προγεσταγόνο	Ομάδα(ες) σύγκρισης
Gevers	1995	13	59	0,625	5 mg μεδρογεστόνη	0,625 mg CEE
Milner	1996	22	32	0,625	0,15 mg νοργεστρέλη	α) Τιμπολόνη 2,5 mg β) Μη θεραπεία
Perrone	1996	6	14	0,625	10 mg μεδροξυ-προγεστερόνης (MPA)	α) 50 μg διαδερμικής 17β-οιστραδιόλης +10 mg MPA β) Μη θεραπεία
Espeland	1998	36	73	0,625	2,5 mg MPA	α) 0,625 mg CEE β) 0,625 mg CEE + 10 mg MPA γ) 0,625 mg CEE + 200 mg προγεστερόνης δ) εικονικό φάρμακο
Meschia	1998	12	60	0,625	10 mg MPA	α) 50 μg διαδερμικής 17β-οιστραδιόλης +10 mg MPA β) Μη θεραπεία
Farish	1999	18	40	0,625	0,15 mg νοργεστρόνη	τιμπολόνη 2,5 mg
Mijatovic	1999	24	15	0,625	Όχι	ραλοξιφένη 150 mg
Demirool	2001	6	55	0,625	5 mg MPA	εικονικό φάρμακο
Lobo	2001	13	86	0,625	2,5 mg MPA	α) 0,625 mg CEE β) 0,45 mg CEE γ) 0,45 mg CEE + 2,5 mg MPA δ) 0,45 mg CEE + 1,5 mg MPA ε) 0,3 mg CEE+1,5 mg MPA στ) 0,3 mg CEE ζ) εικονικό φάρμακο
Smolders	2002	12	24	0,625	2,5 mg MPA	α) ραλοξιφένη 150 mg β) ραλοξιφένη 60 mg γ) εικονικό φάρμακο
Mercuro	2003	3	12	0,625	Όχι	0,3 mg CEE
Kraker	2004	12	182	0,625	5 mg MPA	1 mg 17β-οιστραδιόλης+ 5 mg διϋδρογεστερόνης
Odmark	2004	12	23	0,625	5 mg MPA	2 mg 17β-οιστραδιόλης+ 1mg νορεθιστερόνης (NETA)
Demirool	2007	6	28	0,625	Όχι	α) Τιμπολόνη 2,5 mg β) εικονικό φάρμακο

Πίνακας 2. Μελέτες με τη χρήση 17β-οιστραδιόλης από του στόματος (n=24)						
Όνομα 1^{ου} συγγραφέα	Έτος δημοσίευσης	Διάρκεια μελέτης (μήνες)	Αριθμός συμμετεχόντων	Δόση οιστρογόνου (mg)	Προγεσταγόνο	Ομάδα(ες) σύγκρισης
Conard	1995	3	59	1	2,5 mg νομεγεστρόλης	α) 1,5 mg 17β-οιστραδιόλης + 3,75 mg νομεγεστρόλης β) εικονικό φάρμακο
Tonstad	1995	11	46	1	1 mg νορεθιστερόνης (NETA)	εικονικό φάρμακο
Haines	1996	6	46	2	Όχι	εικονικό φάρμακο
Stadberg	1996	12	21	2	1 mg NETA	α) 1mg 17β-οιστραδιόλης + 0,5 mg NETA β) 1mg 17β-οιστραδιόλης + 0,25 mg NETA
Taskinen	1996	12	55	2	1 mg NETA	50 μg διαδερμικής 17β-οιστραδιόλης +10 mg μεδροξυπρογεστερόνης (MPA)
Conard	1997	6	20	2	Όχι	εικονικό φάρμακο
Hanggi	1997	24	35	2	10 mg διϋδρογεστερόνης	α) 50 μg διαδερμικής 17β-οιστραδιόλης +10 mg διϋδρογεστερόνης β) τιμπολόνη 2,5mg γ) μη-θεραπεία
Mijatovic	1999	12	14	1	10 mg διϋδρογεστερόνης	εικονικό φάρμακο
Spencer	1999	12	19	2	1 mg NETA	50 μg διαδερμικής 17β-οιστραδιόλης +1 mg NETA
Davidson	2000	6	68	1	0,25 mg NETA	α) 1mg 17β-οιστραδιόλης + 0,5 mg NETA β) 1mg 17β-οιστραδιόλης γ) εικονικό φάρμακο
Seed	2000	6	45	2	1 mg NETA	α) 50 μg διαδερμικής 17β-οιστραδιόλης + 0,17 mg NETA β) μη-θεραπεία
Teede	2001	24	29	2	1 mg NETA	εικονικό φάρμακο
Samisoe	2002	12	40	1	0,5 mg NETA	α) 1mg 17β-οιστραδιόλης + 0,25 mg NETA β) εικονικό φάρμακο
Pornel	2002	12	54	1	5 mg διϋδρογεστερόνης	α) 1 mg 17β-οιστραδιόλης +10 mg διϋδρογεστερόνης β) 1 mg 17β-οιστραδιόλης +20 mg διϋδρογεστερόνης
Hemelaar	2003	13	33	1	25 mg γεστοδένης	α) 1mg 17β-οιστραδιόλης β) 50 μg διαδερμικής 17β-οιστραδιόλης
Zegura	2003	7	21	2	Όχι	50 μg διαδερμικής 17β-οιστραδιόλης
Kraker	2004	12	180	1	5 mg διϋδρογεστερόνης	0,625 mg CEE+5 mg MPA

Odmark	2004	12	24	2	1 mg NETA	0,625 mg CEE+5 mg MPA
Hemelaar	2006	12	117	1	0,5 mg NETA	175 µg ενδορρινικής 17β-οιστραδιόλης + 275 µg NETA
Zegura	2006	6	31	2	1 mg NETA	α) 2 mg 17β-οιστραδιόλης β) 50 µg διαδερμικής οιστραδιόλης γ) εικονικό φάρμακο
Endrikat	2007	12	156	1	0,5 mg NETA	1 mg βαλερικής οιστραδιόλης + 2 mg διενογέστης
Eilertsen	2008	3	50	2	1 mg NETA	1mg 17β-οιστραδιόλης + 0,5 mg NETA
Villa	2011	6	19	1	2 mg δροσπιρενόνης	εικονικό φάρμακο
Terauchi	2012	12	93	1	40 µg λεβονογεστρέλης	0,5 mg 17β-οιστραδιόλης + 40 µg λεβονογεστρέλης

Πίνακας 3. Μελέτες με τη χρήση διαδερμικής 17β-οιστραδιόλης (n=13)						
Όνομα 1^{ου} συγγραφέα	Έτος δημοσίευσης	Διάρκεια μελέτης (μήνες)	Αριθμός συμμετεχόντων	Δόση οιστρογόνου (μg)	Προγεσταγόνο	Ομάδα(ες) σύγκρισης
Schram	1995	12	30	50	20 mg διϋδρογεστερόνη	2 mg βαλερικής οιστραδιόλης + 1 mg οξικής κυπροτερόνης
Perrone	1996	6	14	50	10 mg μεδροξυ-προγεστερόνης (MPA)	0,625 mg συζευγμένου οιστρογόνου (CEE) + 10 mg MPA
Taskinen	1996	12	57	50	10 mg MPA	2 mg 17β-οιστραδιόλης + 1 mg νορεθιστερόνης (NETA)
Hanggi	1997	24	35	50	10 mg διϋδρογεστερόνη	α) 2 mg 17β-οιστραδιόλης + 10 mg διϋδρογεστερόνης β) τιμπολόνη 2,5 mg γ) μη-θεραπεία
Meschia	1998	12	60	50	10 mg MPA	α) 0,625 mg CEE +10 mg MPA β) μη-θεραπεία
Spencer	1999	12	23	50	1 mg NETA	2mg 17β-οιστραδιόλης + 1 mg NETA
Seed	2000	6	33	50	170 μg NETA (TTS)	α) 2mg 17β-οιστραδιόλης + 1 mg NETA β) μη-θεραπεία
Serin	2001	6	17	50	10 mg MPA	50 μg 17β-οιστραδιόλη +10 mg MPA (συνεχές σχήμα)
Hemelaar	2003	13	33	50	Όχι	α) 1 mg 17β-οιστραδιόλης β) 1 mg 17β-οιστραδιόλης + 25 mg γεστοδένης γ) εικονικό φάρμακο
Zegura	2003	12	22	50	Όχι	2 mg 17β-οιστραδιόλης
Stevenson	2004	6	28	50	125 μg NETA (TTS)	εικονικό φάρμακο
Brynhildsen	2005	11	173	25	125 μg NETA (TTS)	εικονικό φάρμακο
Zegura	2006	6	22	0,625	Όχι	α) 2 mg 17β-οιστραδιόλης β) 2 mg 17β-οιστραδιόλης + 1 mg NETA γ) εικονικό φάρμακο

Πίνακας 4. Μελέτες με τη χρήση βαλερικής οιστραδιόλης (n=7)						
Όνομα 1^{ου} συγγραφέα	Έτος δημοσίευσης	Διάρκεια μελέτης (μήνες)	Αριθμός συμμετεχόντων	Δόση οιστρογόνου (mg)	Προγεσταγόνο	Ομάδα(ες) σύγκρισης
Schram	1995	12	27	2	1 mg οξικής κυπροτερόνης (CA)	50 μg 17β-οιστραδιόλης +20 mg διϋδρογεστερόνης
Graser	1997	6	68	2	0,25 mg λεβονογεστρέλης	2 mg βαλερικής οιστραδιόλης + 0,15 mg λεβονογεστρέλης
Al-Azzawi	1999	12	116	2	0,7 mg νορεθιστερόνης (NETA)	τιμπολόνη 2,5 mg
Andersen	1999	12	25	2	1 mg CA	2 mg βαλερικής οιστραδιόλης + 1 mg CA (κυκλικό σχήμα)
Paasilta	2000	6	35	2	Όχι	100 μg διαδερμικής οιστραδιόλης
Raudaskoski	2002	12	53	2	5 mg μεδροξυ-προγεστερόνης (MPA)	α) 2mg βαλερικής οιστραδιόλης + 10 μg λεβονογεστρέλης ενδομήτρια β) 2mg βαλερικής οιστραδιόλης + 20 μg λεβονογεστρέλης ενδομήτρια
Endrikat	2007	12	159	1	2 mg διενογέστης	1 mg 17β-οιστραδιόλης +0,5 mg NETA

Πίνακας 5. Μελέτες με τη χρήση τιμπολόνης (n=10)					
Όνομα 1^{ου} συγγραφέα	Έτος δημοσίευσης	Διάρκεια μελέτης (μήνες)	Αριθμός συμμετεχόντων	Δόση (mg)	Ομάδα(ες) σύγκρισης
Milner	1996	22	31	2,5	α) 0,625 mg συζευγμένου οιστρογόνου (CEE) + 0,15 mg νοργεστρέλης β) μη-θεραπεία
Hanggi	1997	24	35	2,5	α) 2 mg 17β-οιστραδιόλης + 10 mg διϋδρογεστερόνης β) 50 μg διαδερμικής οιστραδιόλης + 10 mg διϋδρογεστερόνης γ) μη-θεραπεία
Bjarnason	1997	24	28	2,5	α) τιμπολόνη 1,25 mg β) εικονικό φάρμακο
Al-Azzawi	1999	12	119	2,5	2mg βαλερικής οιστραδιόλης + 0,7 mg νορεθιστερόνης (NETA)
Farish	1999	18	43	2,5	0,625 mg CEE + 0,15 mg νοργεστρέλης
Lloyd	2000	6	19	2,5	εικονικό φάρμακο
Von Eckardstein	2001	3	12	2,5	εικονικό φάρμακο
Von Eckardstein	2003	3	34	2,5	εικονικό φάρμακο
Demiroglu	2007	6	28	2,5	α) 0,625 mg CEE β) εικονικό φάρμακο
Eilertsen	2008	3	51	2,5	α) 2 mg 17β-οιστραδιόλης + 1 mg NETA β) 1 mg 17β-οιστραδιόλης + 0,5 mg NETA γ) ραλοξιφίνη 60 mg

4.3. Σύγκριση μελετών - αποτελέσματα

Παρατηρήθηκε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών, όσον αφορά στη ΘΟΥ (τύπος οιστρογόνου, δόση, συνδυασμός με προγεσταγόνο, τύπος και δόση προγεσταγόνου) και στην ομάδα σύγκρισης. Γενικά, σε 24 μελέτες έγινε σύγκριση της ΘΟΥ με εικονικό φάρμακο ή μη-θεραπεία [13, 145, 147-149, 152, 154-156, 160, 163, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 175, 181, 182, 184, 185, 188, 189]. Από τις μελέτες αυτές προέκυψαν 34 ζεύγη συγκρίσεων (Πίνακας 6). Σε οκτώ μελέτες χρησιμοποιήθηκε η διαδερμική οιστραδιόλη (25-50 μg, δύο

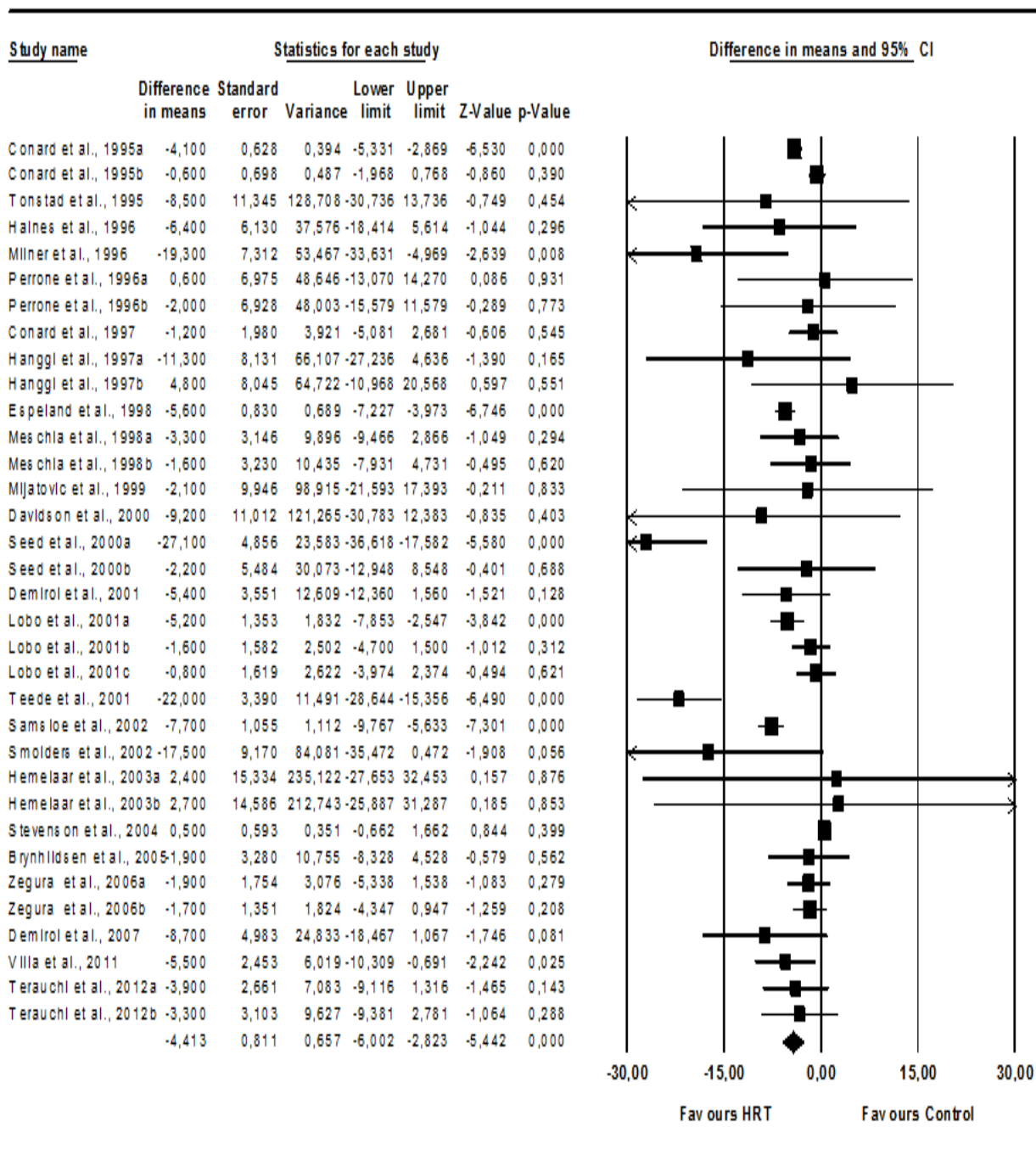
φορές εβδομαδιαίως) [149, 154, 156, 164, 175, 184, 181, 182] και σε 22 χορηγήθηκε οιστρογόνο από του στόματος [13, 145, 147-149, 152, 154-156, 160, 163, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 175, 184, 185, 188, 189].

Πίνακας 6. Μελέτες σύγκρισης της ΘΟΥ (ομάδα Α) με εικονικό φάρμακο ή μη-θεραπεία (ομάδα Β) (n=34)

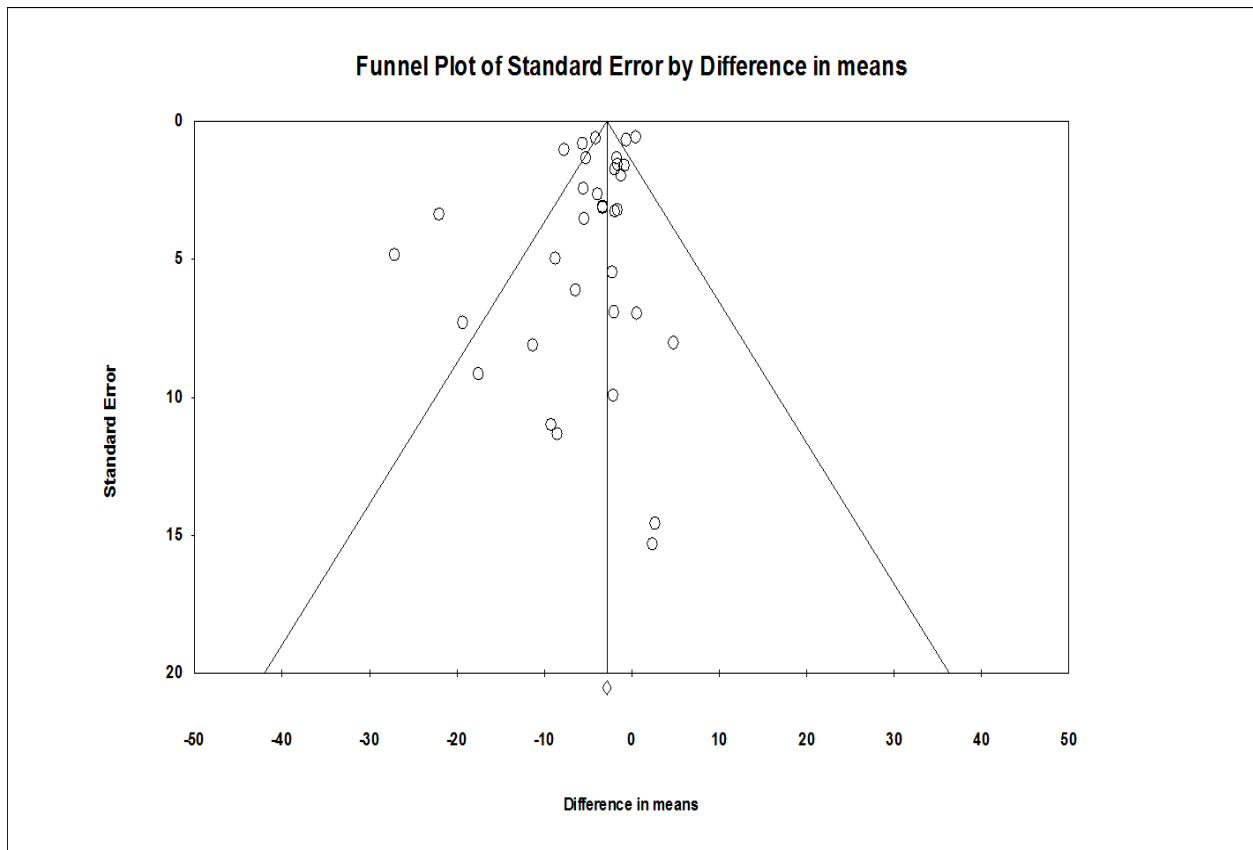
Όνομα 1 ^ο συγγραφέα / έτος δημοσίευσης	Είδος, δόση οιστρογόνου	Αριθμός συμμετεχόντων (ομάδα Α)	Αριθμός συμμετεχόντων (ομάδα Β)	Lp(a)-A (πριν) (mg/dl)	Lp(a)-A (μετά) (mg/dl)	Lp(a)-B (πριν) (mg/dl)	Lp(a)-B (μετά) (mg/dl)
Conard / 1995	1 mg 17β-E2 (p.o.)	19	19	14,6 ± 1,7	8,4 ± 2,0	15,4 ± 2,0	13,2 ± 2,0
Conard / 1995	1,5 mg 17β-E2 (p.o.)	19	19	11,5 ± 2,5	8,7 ± 2,0	15,4 ± 2,0	13,2 ± 2,0
Tonstad / 1995	1 mg 17β-E2 (p.o.)	46	32	47,4 ± 44,9	40,6 ± 38,7	46,0 ± 58,7	47,7 ± 57,5
Haines / 1996	2 mg 17β-E2 (p.o.)	46	45	33,1 ± 30,7	27,6 ± 28,2	31,1 ± 28,1	31,9 ± 29,7
Milner / 1996	0,625 mg CEE	32	50	35,8 ± 28,1	30,7 ± 30,8	28,3 ± 25,1	42,5 ± 38,6
Perrone / 1996	0,625 mg CEE	14	14	34,6 ± 27,0	34,5 ± 23,0	14,4 ± 6,2	13,7 ± 7,0
Perrone / 1996	50 μg 17β-E2 (διαδερμική)	14	14	23,7 ± 26,0	21,0 ± 24,0	14,4 ± 6,2	13,7 ± 7,0
Conard / 1997	2 mg 17β-E2 (p.o.)	20	16	8,2 ± 6,3	7,1 ± 5,9	6,9 ± 4,8	7,0 ± 6,2
Hanggi / 1997	2 mg 17β-E2 (p.o.)	35	29	33,4 ± 32,8	7,0 ± 6,2	39,7 ± 39,3	24,6 ± 27,2
Hanggi / 1997	50 μg 17β-E2 (διαδερμική)	35	29	34,4 ± 32,8	24,1 ± 24,4	39,7 ± 39,3	24,6 ± 27,2
Espeland / 1998	0,625 mg CEE	74	72	29,9 ± 5,2	23,8 ± 4,6	26,0 ± 5,2	25,5 ± 5,0
Meschia / 1998	0,625 mg CEE	60	41	19,5 ± 17,0	15,8 ± 13,0	19,0 ± 17,0	18,6 ± 14,0
Meschia / 1998	50 μg 17β-E2 (διαδερμική)	60	41	18,4 ± 17,0	16,4 ± 15,0	19,0 ± 17,0	18,6 ± 14,0
Mijatovic / 1999	1 mg 17β-E2 (p.o.)	14	13	28,8 ± 24,2	29,7 ± 26,4	34,5 ± 26,2	37,5 ± 26,4
Davidson / 2000	1 mg 17β-E2 (p.o.)	63	66	70,8 ± 73,5	64,3 ± 66,0	54,4 ± 52,7	57,1 ± 55,9
Seed / 2000	2 mg 17β-E2 (p.o.)	45	83	33,0 ± 23,7	6,8 ± 0,5	29,7 ± 27,2	30,6 ± 28,0
Seed / 2000	50 μg 17β-E2 (διαδερμική)	33	83	27,4 ± 24,4	26,1 ± 23,6	29,7 ± 27,2	30,6 ± 28,0
Demirol / 2001	0,625 mg CEE	55	55	36,7 ± 20,3	32,8 ± 17,9	38,3 ± 18,8	39,8 ± 17,1

Lobo / 2001	0,625 mg CEE	97	94	19,0 ± 8,7	13,4 ± 6,2	21,3 ± 10,1	20,9 ± 11,3
Lobo / 2001	0,45 mg CEE	95	94	24,0 ± 10,4	22,0 ± 11,5	21,3 ± 10,1	20,9 ± 11,3
Lobo / 2001	0,3 mg CEE	89	94	22,0 ± 11,0	20,8 ± 11,3	21,3 ± 10,1	20,9 ± 11,3
Teede / 2001	2 mg 17β-E2 (p.o.)	29	30	64,4 ± 13,4	50,6 ± 11,1	48,1 ± 11,2	56,3 ± 15,1
Samsioe / 2002	1 mg 17β-E2 (p.o.)	40	40	32,9 ± 5,1	26,4 ± 3,9	28,6 ± 5,0	29,8 ± 4,6
Smolders / 2002	0,625 mg CEE	24	24	28,7 ± 27,3	7,4 ± 3,2	41,7 ± 38,7	37,9 ± 34,4
Hemelaar / 2003	50 μg 17β-E2 (διαδερμική)	33	49	75,1 ± 75,4	76,6 ± 76,5	60,4 ± 62,3	59,5 ± 62,3
Hemelaar / 2003	1 mg 17β-E2 (p.o.)	37	49	77,3 ± 68,4	79,1 ± 76,4	60,4 ± 62,3	59,5 ± 62,3
Stevenson / 2004	50 μg 17β-E2 (διαδερμική)	28	27	21,0 ± 2,8	20,9 ± 2,2	20,2 ± 1,7	19,6 ± 1,8
Brynhildsen / 2005	25 μg 17β-E2 (διαδερμική)	173	55	25,9 ± 18,2	27,8 ± 19,0	37,8 ± 25,0	41,6 ± 30,0
Zegura / 2006	2 mg 17β-E2 (p.o.)	22	34	11,9 ± 8,0	11,6 ± 8,3	6,8 ± 3,6	8,4 ± 5,7
Zegura / 2006	50 μg 17β-E2 (διαδερμική)	22	34	12,3 ± 4,2	12,2 ± 5,3	6,8 ± 3,6	8,4 ± 5,7
Demirool / 2007	0,625 mg CEE	28	27	36,0 ± 20,8	29,1 ± 17,2	39,8 ± 18,2	41,6 ± 17,0
Villa / 2011	1 mg 17β-E2 (p.o.)	19	21	12,5 ± 9,0	7,7 ± 4,2	13,6 ± 7,6	14,3 ± 7,8
Terauchi / 2012	1 mg 17β-E2 (p.o.)	93	53	17,6 ± 17,7	14,7 ± 14,6	15,8 ± 13,4	16,8 ± 14,0
Terauchi / 2012	0,5 mg 17β-E2 (p.o.)	49	53	19,0 ± 18,0	16,7 ± 17,0	15,8 ± 13,4	16,8 ± 14,0

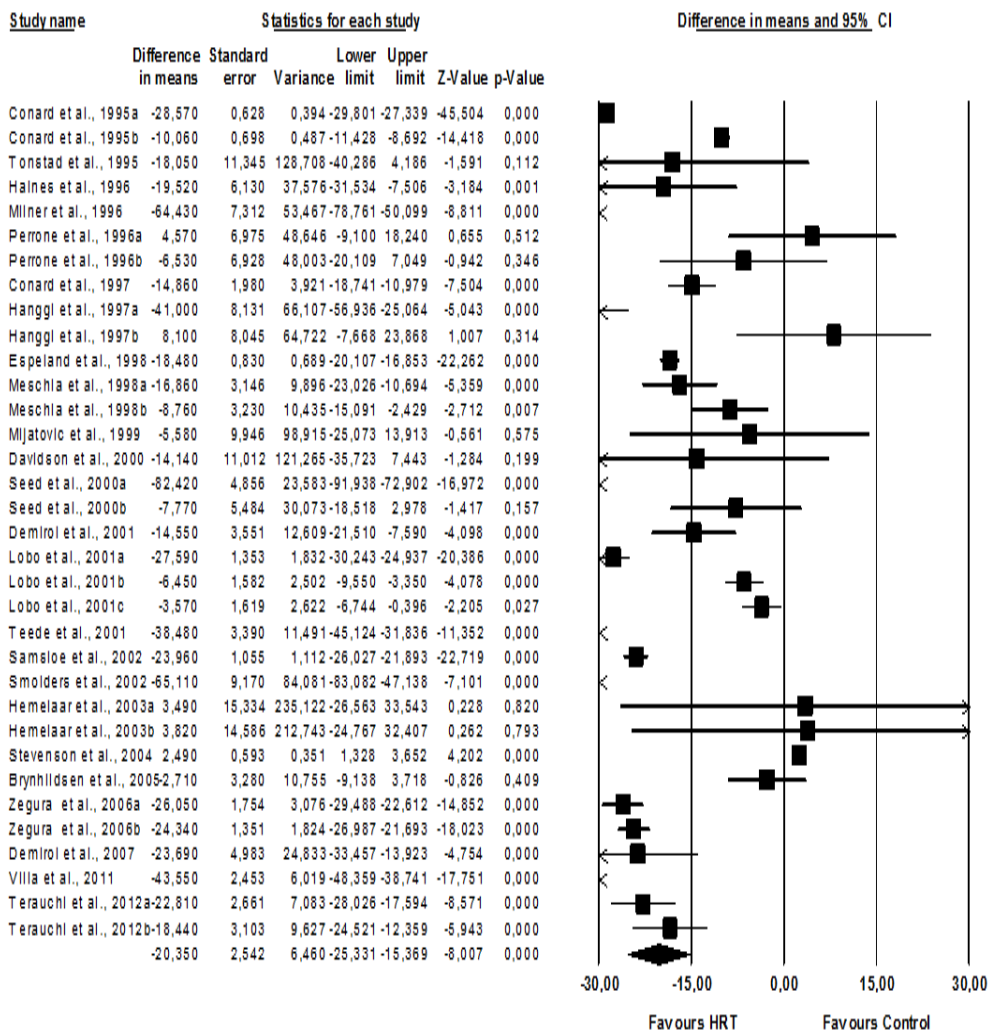
Η ΘΟΥ οδήγησε σε σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή τη μη-θεραπεία (μέση απόλυτη διαφορά μετά τη ΘΟΥ: -4,41 mg/dl, 95% ΔΕ: -2,82 έως -5,44, $p < 0,0001$), με σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($x^2=157$, $df=33$, $I^2=79\%$) (εικόνα 3). Φαίνεται επίσης ότι δεν υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης (εικόνα 4). Η μέση (%) σχετική διαφορά των συγκεντρώσεων της Lp(a) από τη ΘΟΥ σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ή τη μη-θεραπεία ήταν -20,35% (95% ΔΕ: -25,33% έως -15,37%, $p < 0,0001$), με σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($x^2=2245$, $df=33$, $I^2=98,5\%$) (εικόνα 5), χωρίς σφάλμα δημοσίευσης (εικόνα 6).



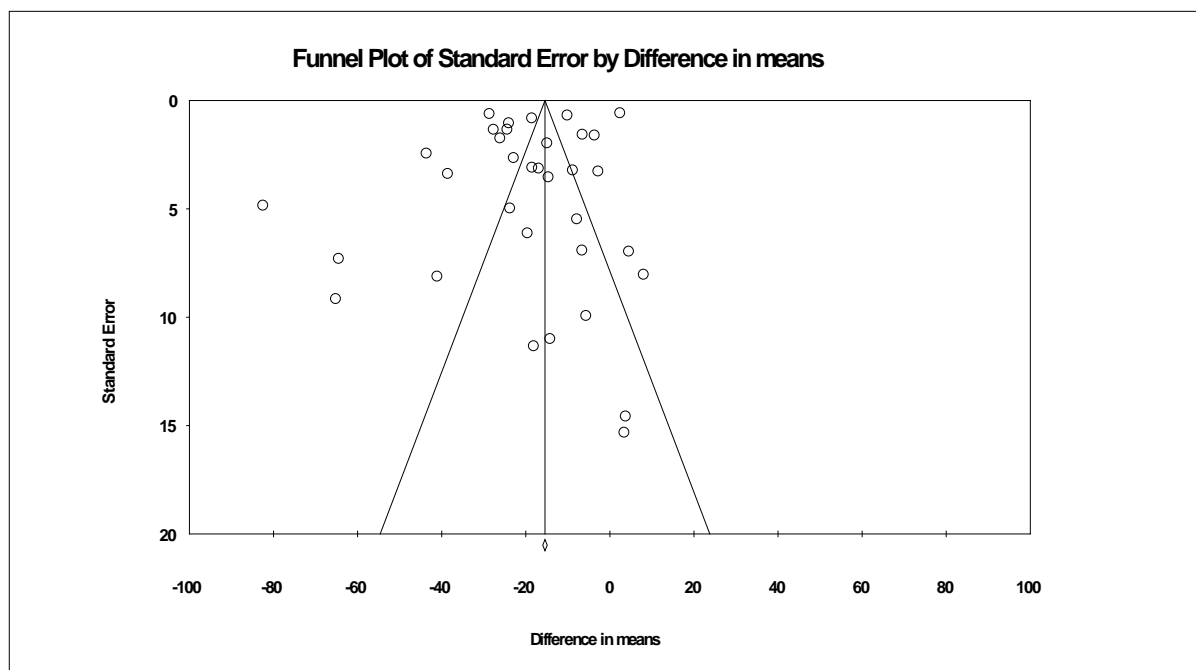
Εικόνα 3. Μελέτες σύγκρισης της ΘΟΥ με εικονικό φάρμακο ή μη-θεραπεία (n=34) [μέση απόλυτη μεταβολή των επιπέδων της Lp(a)]



Εικόνα 4. Διάγραμμα με μορφή ανεστραμμένου χωνιού (Funnel Plot) σχετικά με τη μέση απόλυτη μεταβολή των επιπέδων της $Lp(a)$ μετά από ΘΟΥ



Εικόνα 5. Μελέτες σύγκρισης της ΘΟΥ με εικονικό φάρμακο ή μη-θεραπεία (n=34) [% μεταβολή των επιπέδων της Lp(a)]



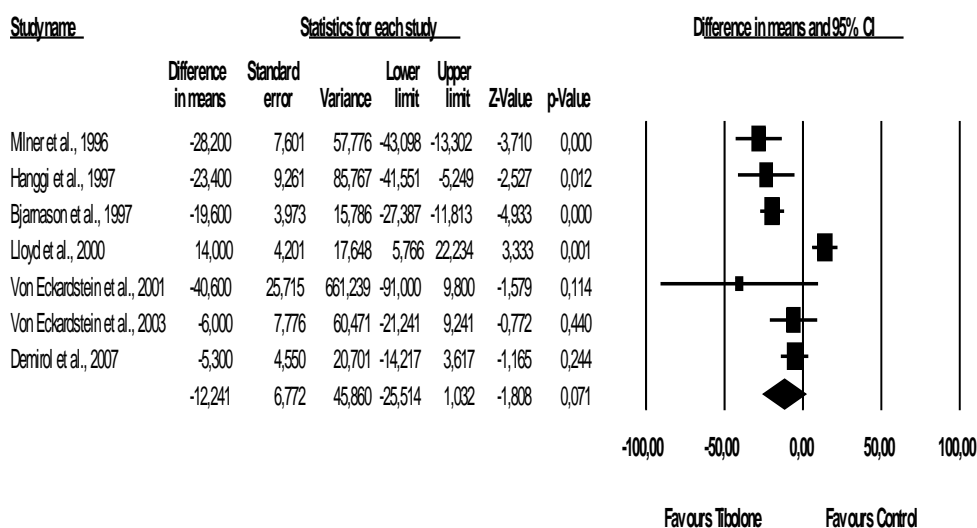
Εικόνα 6. Διάγραμμα με μορφή ανεστραμμένου χωνιού (Funnel Plot) σχετικά με τις % μεταβολή των επιπέδων της Lp(a) με τη ΘΟΥ

Σε μία προσπάθεια επιλογής των μελετών που χρησιμοποίησαν τις ίδιες ομάδες παρέμβασης και σύγκρισης, σχετικά με τις παραμέτρους αυτούς, προέκυψαν τα ακόλουθα αποτελέσματα, τα οποία παρατίθενται αναλυτικά στους πίνακες 7-9.

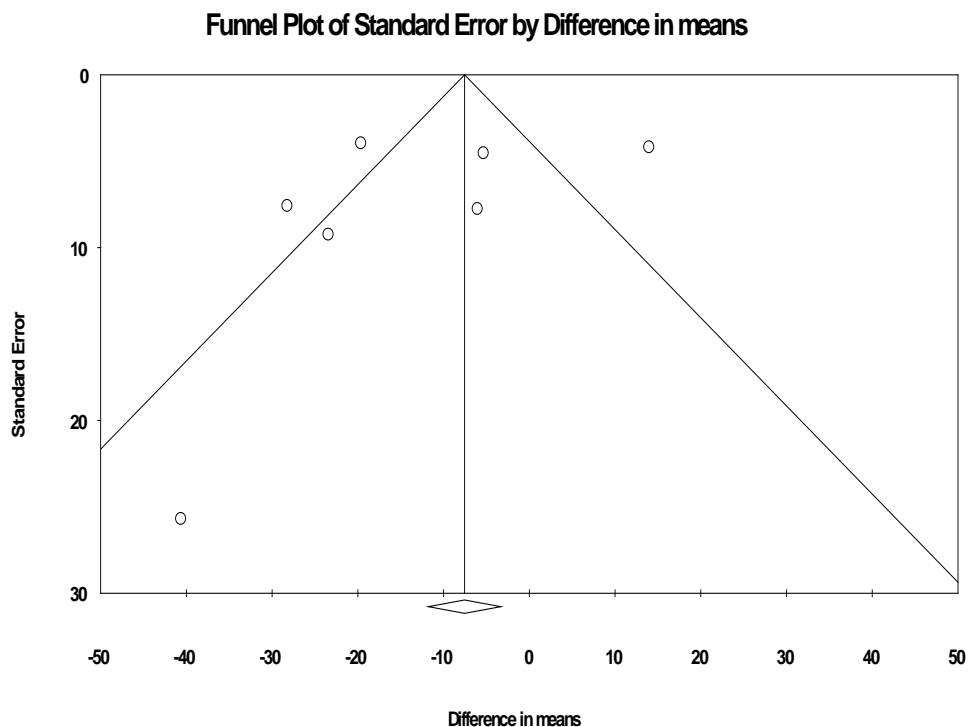
- (i) Σε επτά μελέτες [100, 101, 148, 154, 169, 176, 187] χρησιμοποιήθηκε η τιμολόνη σε δόση 2,5 mg και συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο ή τη μη-θεραπεία (Πίνακας 7). Η τιμολόνη βρέθηκε να προκαλεί μία μη στατιστικά σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή τη μη-θεραπεία (μέση απόλυτη διαφορά μετά την τιμολόνη: -12,24 mg/dl, 95% ΔΕ: -25,51 έως 1,03, $p=0,071$), με σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών: ($\chi^2=48$, $df=6$, $I^2=87,4\%$) (εικόνα 7). Φαίνεται επίσης ότι δεν υπήρξε σφάλμα δημοσίευσης (εικόνα 8). Η μέση (%) σχετική διαφορά των συγκεντρώσεων της Lp(a) από την τιμολόνη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ή τη μη-θεραπεία ήταν -23,84% (95% ΔΕ: -63,43% έως 15,74%, $p=0,238$), με

σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($\chi^2=465$, $df=6$, $I^2=98,7\%$) (εικόνα 9), χωρίς σφάλμα δημοσίευσης (εικόνα 10).

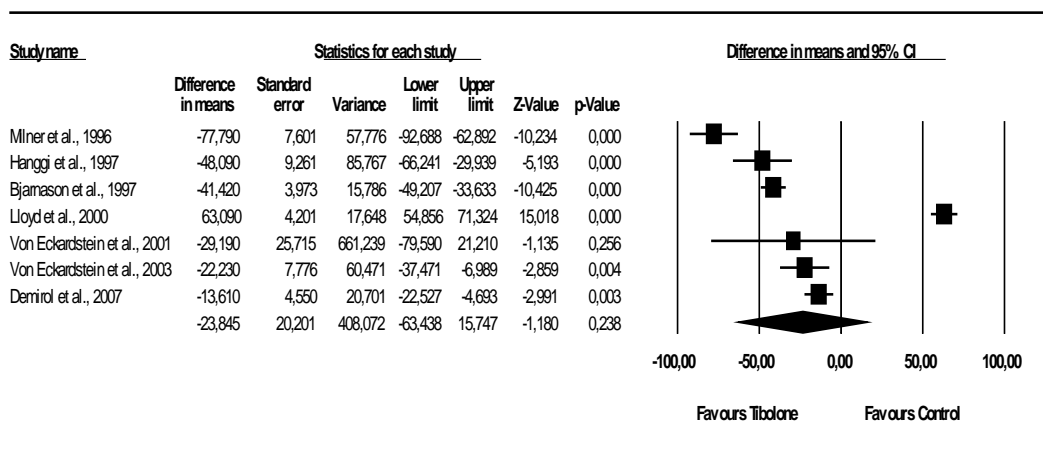
Πίνακας 7. Μελέτες σύγκρισης τιμολόνης 2,5 mg με εικονικό φάρμακο ή μη-θεραπεία (n=7)							
Όνομα 1 ^{ου} συγγραφέα	Έτος δημοσίευσης	Αριθμός συμμετεχόντων (τιμολόνη)	Αριθμός συμμετεχόντων (ομάδα σύγκρισης)	Lp(a)-Τιμολόνη- (πριν) (mg/dl)	Lp(a)-Τιμολόνη (μετά) (mg/dl)	Lp(a)-Σύγκρισης (πριν) (mg/dl)	Lp(a)-Σύγκρισης (μετά) (mg/dl)
Milner	1996	31	50	50,7 ± 34,9	36,7 ± 28,3	28,3 ± 25,1	42,5 ± 38,6
Haggi	1997	35	29	44,7 ± 41,3	6,2 ± 6,5	39,7 ± 39,3	24,6 ± 27,2
Bjarnason	1997	28	14	44,4 ± 15,1	22,5 ± 7,3	29,1 ± 10,0	26,8 ± 9,8
Lloyd	2000	19	11	12,6 ± 4,5	14,3 ± 7,8	24,8 ± 17,6	12,5 ± 3,4
Von Eckardstein	2001	12	6	80,3 ± 65,6	29,3 ± 12,3	30,3 ± 23,4	19,9 ± 17,0
Von Eckardstein	2003	34	34	27,0 ± 32,0	20,0 ± 31,0	27,0 ± 34,0	26,0 ± 31,0
Demiröl	2007	28	27	38,5 ± 17,8	35,0 ± 17,7	39,8 ± 18,2	41,6 ± 7,0



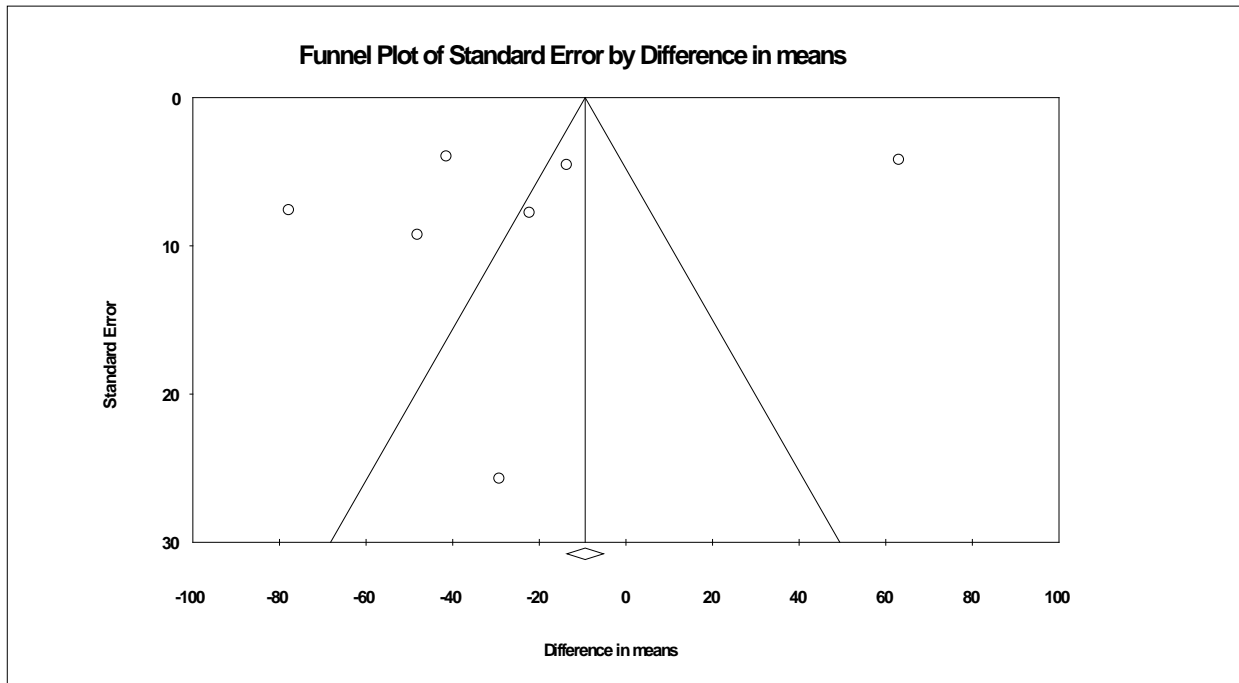
Εικόνα 7. Μελέτες σύγκρισης της τιμολόνης με εικονικό φάρμακο ή μη-θεραπεία (n=7) [μέση απόλυτη μεταβολή των επιπέδων της Lp(a)]



Εικόνα 8. Διάγραμμα με μορφή ανεστραμμένου χωνιού (Funnel Plot) σχετικά με τη μέση μεταβολή των επιπέδων της $Lp(a)$ μετά από θεραπεία με τιμπολόνη



Εικόνα 9. Μελέτες σύγκρισης της τιμπολόνης (ομάδα A) με εικονικό φάρμακο ή μη-θεραπεία (ομάδα B) (n=7) [% μεταβολή των επιπέδων της $Lp(a)$]



Εικόνα 10. Διάγραμμα με μορφή ανεστραμμένου χωνιού (Funnel Plot) σχετικά με την % μεταβολή των επιπέδων της Lp(a) μετά από θεραπεία με τιμπολόνη

- (ii) Σε τέσσερις μελέτες [147, 152, 168, 184] χρησιμοποιήθηκε η 17β-οιστραδιόλη σε δόση 2 mg από του στόματος (p.o.), είτε μόνη της ή σε συνδυασμό με 1 mg νορεθιστερόνη (NETA) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 8)
- (iii) Σε επτά μελέτες χρησιμοποιήθηκε ο p.o. συνδυασμός 1 mg 17β-οιστραδιόλης με 0,5 mg NETA, στις τρεις από τις οποίες συγκρίθηκε με το συνδυασμό 1 mg 17β-οιστραδιόλης με 0,25 mg NETA [150, 163, 172], σε δύο με το συνδυασμό 2 mg 17β-οιστραδιόλης με 1 mg NETA [150, 187] και σε δύο μελέτες συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 9) [163, 172].

Πίνακας 8. Μελέτες σύγκρισης 2 mg 17β-οιστραδιόλης με εικονικό φάρμακο (placebo) (n=4)

Όνομα 1 ^{ου} συγγραφέα	Έτος δημοσίευσης	Αριθμός συμμετεχόντων (17β-οιστραδιόλη)	Αριθμός συμμετεχόντων (placebo)	Lp(a)-17β-οιστραδιόλη (πριν) (mg/dl)	Lp(a)-17β-οιστραδιόλη (μετά) (mg/dl)	Lp(a)-placebo (πριν) (mg/dl)	Lp(a)-placebo (μετά) (mg/dl)
Haines	1996	46	45	33,1 ± 30,7	27,6 ± 28,2	31,1 ± 28,1	31,9 ± 29,7
Conard	1997	20	16	8,2 ± 6,3	7,1 ± 5,9	6,9 ± 4,8	7,0 ± 6,2
Teede	2001	29	30	64,4 ± 13,4	50,6 ± 11,1	48,1 ± 11,2	56,3 ± 15,1
Zegura	2006	22	34	11,9 ± 8,0	11,6 ± 8,3	6,8 ± 3,6	8,4 ± 5,7

Πίνακας 9. Μελέτες σύγκρισης συνδυασμού 1 mg 17β-οιστραδιόλης (E2) και 0,5 mg νορεθιστερόνης (NETA) (ομάδα A) με άλλους συνδυασμούς ή εικονικό φάρμακο (placebo) (ομάδα B) (n=7)

Όνομα 1 ^{ου} συγγραφέα	Έτος δημοσίευσης	Αριθμός συμμετεχόντων (1 mg E2+0,5 mg NETA)	Αριθμός συμμετεχόντων (placebo)	Lp(a)-A (πριν) (mg/dl)	Lp(a)-A (μετά) (mg/dl)	Lp(a)-B (πριν) (mg/dl)	Lp(a)-B (μετά) (mg/dl)
Davidson	2000	63	66	70,8 ± 73,5	64,3 ± 66,0	54,4 ± 52,7	57,1 ± 55,9
Samsioe	2002	40	40	32,9 ± 5,1	26,4 ± 3,9	28,6 ± 5,0	29,8 ± 4,6
Όνομα 1 ^{ου} συγγραφέα	Έτος δημοσίευσης	Αριθμός συμμετεχόντων (1 mg E2+0,5 mg NETA)	Αριθμός συμμετεχόντων (1 mg E2+0,25 mg NETA)	Lp(a)-A (πριν) (mg/dl)	Lp(a)-A (μετά) (mg/dl)	Lp(a)-B (πριν) (mg/dl)	Lp(a)-B (μετά) (mg/dl)
Stadberg	1996	20	19	17,8 ± 24,8	16,8 ± 20,9	15,3 ± 15,5	13,9 ± 14,2
Davidson	2000	63	68	70,8 ± 73,5	64,3 ± 66,0	36,1 ± 34	22,1 ± 17,3
Samsioe	2002	40	40	32,9 ± 5,1	26,4 ± 3,9	33,5 ± 6,1	27,4 ± 4,6
Όνομα 1 ^{ου} συγγραφέα	Έτος δημοσίευσης	Αριθμός συμμετεχόντων (1 mg E2+0,5 mg NETA)	Αριθμός συμμετεχόντων (2 mg E2+1 mg NETA)	Lp(a)-A (πριν) (mg/dl)	Lp(a)-A (μετά) (mg/dl)	Lp(a)-B (πριν) (mg/dl)	Lp(a)-B (μετά) (mg/dl)
Stadberg	1996	20	21	17,8 ± 24,8	16,8 ± 20,9	10,4 ± 10,6	9,1 ± 8,3
Eilertsen	2008	50	50	5,2 ± 1,9	4,2 ± 1,2	8,4 ± 4,3	5,7 ± 2,4

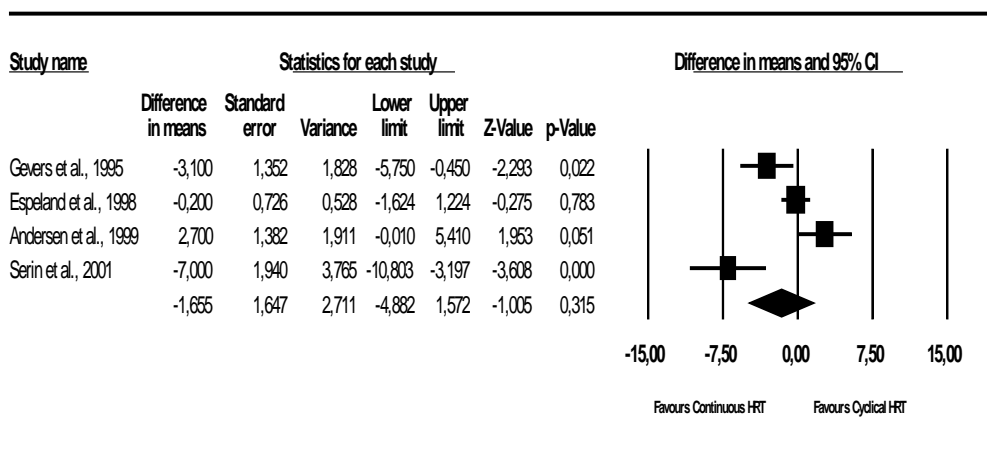
4.4. Επιμέρους συγκρίσεις

4.4.1 Μελέτες σύγκρισης συνεχούς με κυκλικό σχήμα ΘΟΥ

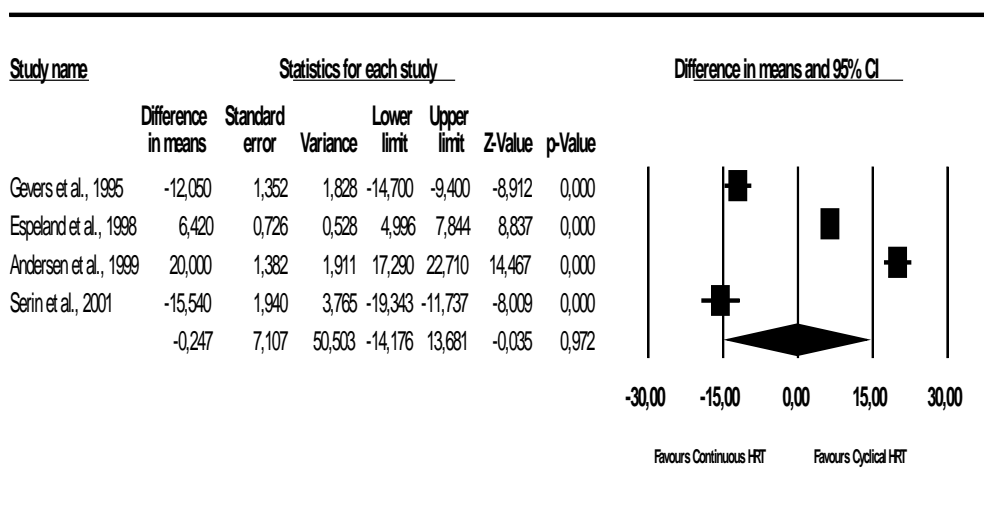
Βρέθηκαν συνολικά τέσσερις μελέτες [146, 155, 158, 167], στις δύο από τις οποίες χρησιμοποιήθηκε CEE με προγεσταγόνο την MPA ή τη μεδρογεστόνη [146, 155], σε μία μελέτη χρησιμοποιήθηκε βαλερική οιστραδιόλη σε συνδυασμό με οξική κυπροτερόνη (CA) [158] και σε άλλη μία μελέτη χρησιμοποιήθηκε διαδερμική οιστραδιόλη σε συνδυασμό με MPA [167]. Τα στοιχεία των μελετών αυτών και τα αποτελέσματά τους όσον αφορά την Lp(a), παρατίθενται στον πίνακα 10.

Πίνακας 10. Μελέτες σύγκρισης συνεχούς (ομάδα A) με κυκλικό σχήμα (ομάδα B) ΘΟΥ (n=4)								
Όνομα 1 ^ο συγγραφέα/ έτος δημοσίευσης	Δόση-είδος οιστρογόνου	Προγεσταγόνο	Αριθμός συμμετεχόντων (A)	Αριθμός συμμετεχόντων (B)	Lp(a)-A (πριν) (mg/dl)	Lp(a)-A (μετά) (mg/dl)	Lp(a)-B (πριν) (mg/dl)	Lp(a)-B (μετά) (mg/dl)
Gevers / 1995	0,625 mg CEE	5 mg μεδρογεστόνη	55	59	18,1 ± 9,7	13,1 ± 5,7	12,2 ± 6,2	10,3 ± 5,4
Espeland / 1998	0,625 mg CEE	10 mg MPA	74	73	29,9 ± 5,2	23,8 ± 4,6	22,0 ± 4,2	16,1 ± 3,2
Andersen / 1999	2 mg βαλερικής E2	1 mg CA	25	25	13,5 ± 5,5	10,8 ± 4,3	13,5 ± 5,5	8,1 ± 2,7
Serin / 2001	50 μg διαδερμικής E2	10 mg MPA	17	17	44,0 ± 8,0	30,0 ± 4,0	43,0 ± 4,0	36,0 ± 4,0

Δε βρέθηκε σημαντική διαφορά όσον αφορά στη μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) ανάμεσα στο συνεχές ή κυκλικό σχήμα ΘΟΥ: μέση απόλυτη διαφορά συνεχούς με κυκλικό σχήμα: -1,65 mg/dl, 95% ΔΕ: -4,88 έως 1,57, p=0,315), με σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών: ($\chi^2=20$, df=3, $I^2=85\%$) (εικόνα 11), χωρίς σφάλμα δημοσίευσης. Η μέση (%) σχετική διαφορά των συγκεντρώσεων της Lp(a) ανάμεσα στο συνεχές και στο κυκλικό σχήμα ήταν -0,247% (95% ΔΕ: -14,17% έως 13,68%, p=0,972), με σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($\chi^2=387$, df=3, $I^2=99\%$) (εικόνα 12), χωρίς σφάλμα δημοσίευσης.



Εικόνα 11. Μελέτες σύγκρισης του συνεχούς με το κυκλικό σχήμα ΘΟΥ (n=4) [μέση απόλυτη μεταβολή των επιπέδων της Lp(a)]



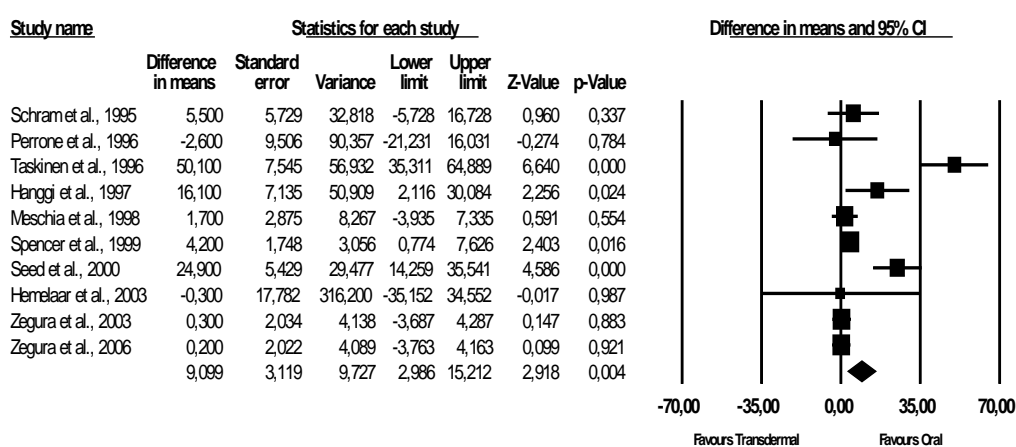
Εικόνα 12. Μελέτες σύγκρισης του συνεχούς με το κυκλικό σχήμα ΘΟΥ (n=4) [% μεταβολή των επιπέδων της Lp(a)]

4.4.2. Μελέτες σύγκρισης διαδερμικού με p.o. οιστρογόνο

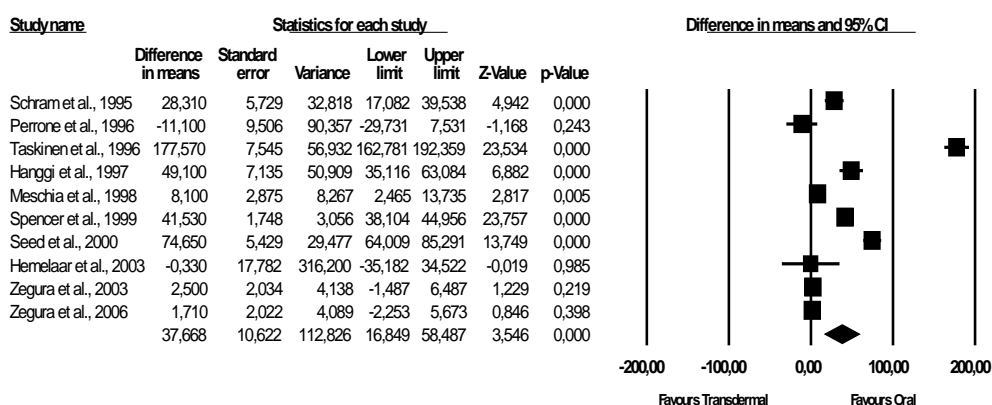
Βρέθηκαν συνολικά δέκα μελέτες [144, 149, 151, 154, 156, 161, 164, 175, 177, 184], στις οποίες χρησιμοποιήθηκε διαδερμική 17β-οιστραδιόλη σε δόση 50 µg, δις εβδομαδιαίως, είτε σε συνεχές ή κυκλικό σχήμα. Όσον αφορά στο p.o. οιστρογόνο, σε μία μελέτη χρησιμοποιήθηκε βαλερική οιστραδιόλη (2 mg/ημέρα) [144], σε δύο μελέτες CEE (0,625 mg/ημέρα) [149, 156] και σε επτά μελέτες χρησιμοποιήθηκε 17β-οιστραδιόλη (σε δόση 2 mg/ημέρα στις έξι από αυτές και σε 1 mg/ημέρα στη μία) [151, 154, 161, 164, 175, 177, 184]. Τα στοιχεία των μελετών αυτών και τα αποτελέσματά τους όσον αφορά στην Lp(a), παρατίθενται στον πίνακα 11.

Πίνακας 11. Μελέτες σύγκρισης διαδερμικού (ομάδα A) με p.o. οιστρογόνου (ομάδα B) (n=10)									
Όνομα 1 ^{ου} συγγραφέα/ έτος δημοσίευσης	Δόση διαδερμικού οιστρογόνου (µg)	Δόση, είδος p.o. οιστρογόνου	Προγεσταγόνο ομάδα A/ ομάδα B	Αριθμός συμμετεχόντων (A)	Αριθμός συμμετεχόντων (B)	Lp(a)-A (πριν) (mg/dl)	Lp(a)-A (μετά) (mg/dl)	Lp(a)-B (πριν) (mg/dl)	Lp(a)-B (μετά) (mg/dl)
Schram / 1995	50	2 mg βαλερική οιστραδιόλη	Διϋδρογεστερόνη / Οξική κυπροτερόνη	30	27	19,6 ± 20,2	21,9 ± 18,4	19,3 ± 23,0	16,1 ± 24,6
Perrone / 1996	50	0,625 mg CEE	MPA	14	14	23,7 ± 26,0	21,0 ± 24,0	34,6 ± 27,0	34,5 ± 23,0
Taskinen / 1996	50	2 mg 17β-οιστραδιόλη	MPA/ NETA	57	55	14,2± 4,0	31,8 ± 26,2	60,6 ± 58,9	28,1 ± 24,5
Hanggi / 1997	50	2 mg 17β-οιστραδιόλη	Διϋδρογεστερόνη	35	35	34,4 ± 32,8	24,1 ± 24,4	33,4 ± 32,8	7,0 ± 6,2
Meschia / 1998	50	0,625 mg CEE	MPA	60	60	18,4 ± 17,0	16,4 ± 15,0	19,5 ± 17,0	15,8 ± 13,0
Spencer / 1999	50	2 mg 17β-οιστραδιόλη	NETA	23	19	13,1 ± 6,2	13,9 ± 6,9	9,6 ± 4,8	6,2 ± 3,1
Seed / 2000	50	2 mg 17β-οιστραδιόλη	NETA	33	45	27,4 ± 24,4	26,1 ± 23,6	33,0 ± 23,7	6,8 ± 0,5
Hemelaar / 2003	50	1 mg 17β-οιστραδιόλη	Όχι	33	37	75,1 ± 75,4	76,6 ± 76,5	77,3 ± 68,4	79,1 ± 76,4
Zegura / 2003	50	2 mg 17β-οιστραδιόλη	Όχι	22	21	12,3 ± 4,2	12,1 ± 5,3	12,1 ± 8,0	11,6 ± 8,3
Zegura / 2006	50	2 mg 17β-οιστραδιόλη	Όχι	22	22	12,3 ± 4,2	12,2 ± 5,3	11,9 ± 8,0	11,6 ± 8,3

Το p.o. οιστρογόνο βρέθηκε να προκαλεί σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) σε σύγκριση με το διαδερμικό οιστρογόνο: μέση απόλυτη διαφορά: 9,09 mg/dl, 95% ΔΕ: 2,98 έως 15,21, $p=0,004$), με σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών: ($\chi^2=63$, $df=9$, $I^2=85,7\%$) (εικόνα 13), χωρίς σφάλμα δημοσίευσης. Η μέση (%) σχετική διαφορά των συγκεντρώσεων της Lp(a) ανάμεσα στο διαδερμικό και p.o. οιστρογόνο ήταν 37,66% (95% ΔΕ: 16,84% έως 58,48%, $p<0,0001$), με σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($\chi^2=889$, $df=9$, $I^2=99\%$) (εικόνα 14), χωρίς σφάλμα δημοσίευσης.



Εικόνα 13. Μελέτες σύγκρισης διαδερμικού με p.o. οιστρογόνο (n=10) [μέση απόλυτη μεταβολή των επιπέδων της Lp(a)]



Εικόνα 14. Μελέτες σύγκρισης διαδερμικού με p.o. οιστρογόνο (n=10) [% μεταβολή των επιπέδων της Lp(a)]

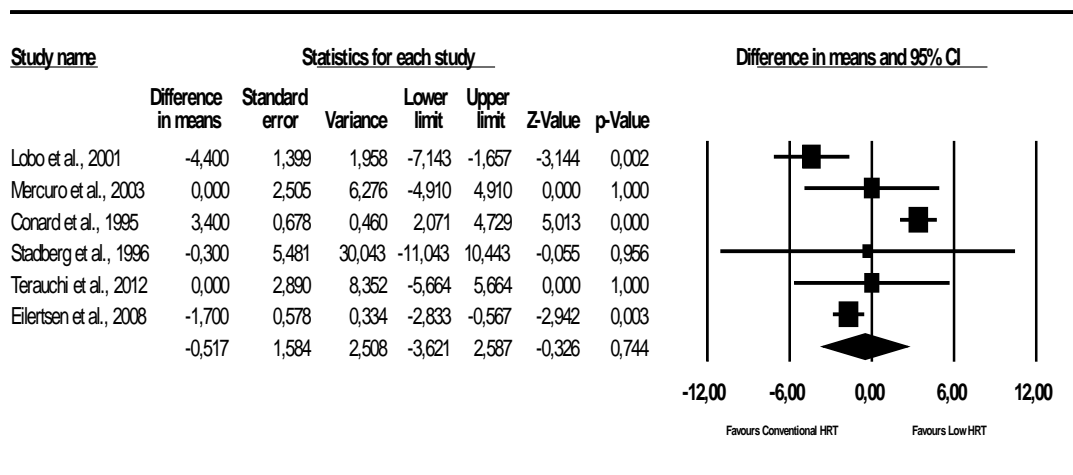
4.4.3. Μελέτες σύγκρισης υψηλής με χαμηλή δόση οιστρογόνου

Βρέθηκαν συνολικά έξι μελέτες [143, 150, 170, 178, 187, 189]. Στις δύο από αυτές χρησιμοποιήθηκε CEE (σύγκριση 0,625 mg με τα 0,3 mg) [170, 178] και στις τέσσερις χρησιμοποιήθηκε 17β-οιστραδιόλη p.o. (σύγκριση 1 mg με 1,5 mg, με 2 mg και με 0,5 mg) [143, 150, 187, 189]. Τα δεδομένα αυτών των μελετών παρατίθενται στον πίνακα 12.

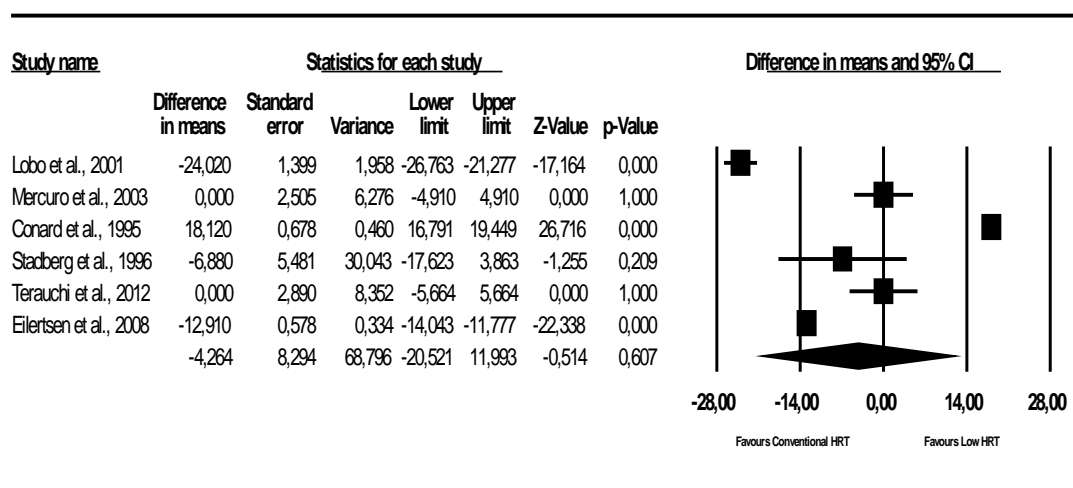
Πίνακας 12. Μελέτες σύγκρισης υψηλής (ομάδα A) με χαμηλή δόση οιστρογόνου (ομάδα B) (n=6)									
Όνομα 1 ^{ου} συγγραφέα/ έτος δημοσίευσης	Δόση-είδος οιστρογόνου (ομάδα A)	Δόση-είδος οιστρογόνου (ομάδα B)	Προγεσταγόνο	Αριθμός συμμετεχόντων (A)	Αριθμός συμμετεχόντων (B)	Lp(a)-A (πριν) (mg/dl)	Lp(a)-A (μετά) (mg/dl)	Lp(a)-B (πριν) (mg/dl)	Lp(a)-B (μετά) (mg/dl)
Lobo/ 2001	0,625 mg CEE	0,3 mg CEE	Όχι	97	89	19,0 ± 8,7	13,4 ± 6,2	22,0 ± 11,0	20,8 ± 11,3
Mercurio / 2003	0,625 mg CEE	0,3 mg CEE	Όχι	12	13	31,0 ± 7,0	18,9 ± 5,0	31,0 ± 7,0	18,9 ± 5,1
Conard / 1995	1,5 mg 17β-E2	1 mg 17β-E2	Νομεγεστρόλη	19	19	11,5 ± 2,5	8,7 ± 2,0	14,6 ± 1,7	8,4 ± 2,0
Stadberg / 1996	2 mg 17β-E2	1 mg 17β-E2	Νορεθιδρόνη	21	20	10,4 ± 10,6	9,1 ± 8,3	17,8 ± 24,8	16,8 ± 20,9
Eilertsen / 2008	2mg 17β-E2	1 mg 17β-E2	Νορεθιδρόνη	50	50	8,4 ± 4,3	5,7 ± 2,4	5,2 ± 1,9	4,2 ± 1,2
Terauchi / 2012	1 mg 17β-E2	0,5 mg 17β-E2	Λεβονογεστρέλη	93	49	17,6 ± 17,7	14,7 ± 14,6	17,6 ± 17,7	14,7 ± 14,6

Δε βρέθηκε σημαντική διαφορά όσον αφορά στη μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) ανάμεσα στις μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε χαμηλή δόση οιστρογόνου σε σύγκριση με αυτές με υψηλή δόση (μέση απόλυτη διαφορά υψηλής με χαμηλή δόση: -0,51 mg/dl, 95% ΔΕ: -3,22 έως 2,58, p=0,744), με σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών: ($\chi^2=44$, df=5, $I^2=89\%$) (εικόνα 15), χωρίς σφάλμα δημοσίευσης. Η μέση (%) σχετική διαφορά των

συγκεντρώσεων της Lp(a) ανάμεσα στην υψηλή και χαμηλή δόση οιστρογόνου ήταν -4,62% (95% ΔΕ: -20,52% έως 11,99%, $p=0,607$), με σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($\chi^2=1487$, $df=45$, $I^2=99\%$) (εικόνα 16), χωρίς σφάλμα δημοσίευσης.



Εικόνα 15. Μελέτες σύγκρισης υψηλής με χαμηλή δόση οιστρογόνου (n=6) [μέση απόλυτη μεταβολή των επιπέδων της Lp(a)]



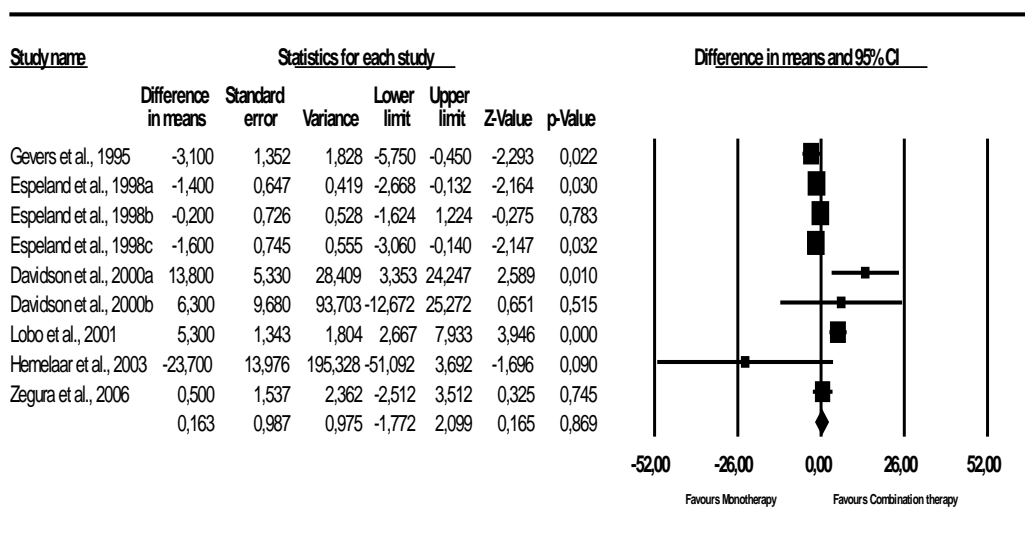
Εικόνα 16. Μελέτες σύγκρισης υψηλής με χαμηλή δόση οιστρογόνου (n=6) [μέση % μεταβολή των επιπέδων της Lp(a)]

4.4.4. Μελέτες σύγκρισης μονοθεραπείας με οιστρογόνο με συνδυασμένη ΘΟΥ (οιστρογόνο και προγεσταγόνο)

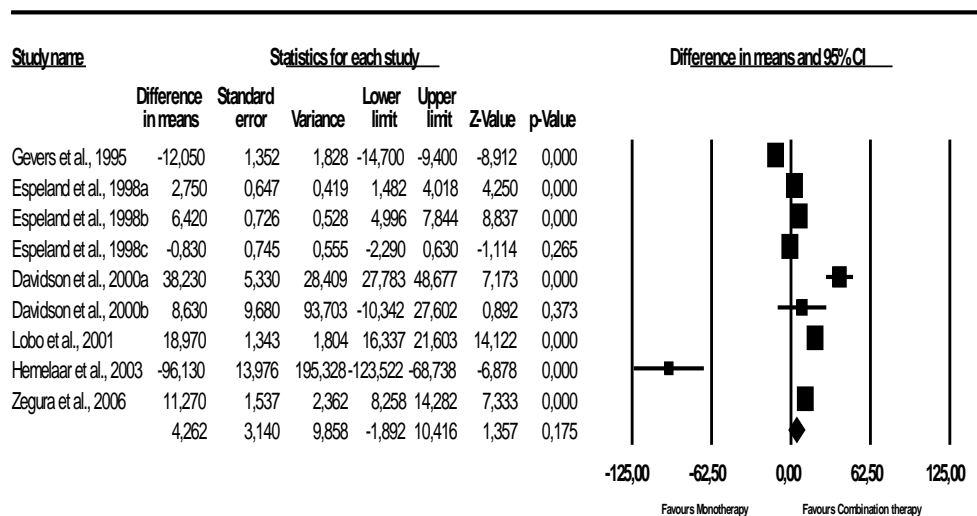
Βρέθηκαν συνολικά έξι μελέτες [146, 155, 163, 170, 175, 184]. Στις δύο από αυτές έγινε σύγκριση της μονοθεραπείας με οιστρογόνο με περισσότερους από έναν συνδυασμούς με προγεσταγόνο. Έτσι, καταγράφηκαν εννέα συγκρίσεις. Στις πέντε από αυτές χρησιμοποιήθηκε CEE (0,625 mg ημερησίως) [146, 155, 170] και στις τέσσερις χρησιμοποιήθηκε 17β-οιστραδιόλη p.o. (σε τρεις 1 mg και σε μία 2 mg, ημερησίως) [163, 175, 184]. Τα δεδομένα αυτών των μελετών παρατίθενται στον πίνακα 13.

Πίνακας 13. Μελέτες σύγκρισης μονοθεραπείας (ομάδα A) με συνδυασμό οιστρογόνου και προγεσταγόνου (ομάδα B) (αριθμός συγκρίσεων n=9)								
Όνομα 1^{ου} συγγραφέα/ έτος δημοσίευσης	Δόση-είδος οιστρογόνου	Προγεσταγόνο	Αριθμός συμμετεχόντων (A)	Αριθμός συμμετεχόντων (B)	Lp(a)-A (πριν) (mg/dl)	Lp(a)-A (μετά) (mg/dl)	Lp(a)-B (πριν) (mg/dl)	Lp(a)-B (μετά) (mg/dl)
Gevers / 1995	0,625 mg CEE	5 mg μεδρογεστόνης	55	59	18,1 ± 9,7	13,1 ± 5,7	12,2 ± 6,2	10,3 ± 5,4
Espeland / 1998	0,625 mg CEE	2,5 mg MPA	74	73	29,9 ± 5,2	23,8 ± 4,6	20,3 ± 1,2	15,6 ± 2,9
Espeland / 1998	0,625 mg CEE	10 mg MPA	74	73	29,9 ± 5,2	23,8 ± 4,6	22,0 ± 4,2	16,1 ± 3,2
Espeland / 1998	0,625 mg CEE	200 mg φυσικής προγεστερόνης	74	73	29,9 ± 5,2	23,8 ± 4,6	23,0 ± 4,2	18,5 ± 3,9
Davidson / 2000	1 mg 17β-E2	0,25 mg NETA	63	68	36,4 ± 32	36,2 ± 31,1	36,1 ± 34	22,1 ± 17,3
Davidson / 2000	1 mg 17β-E2	0.5 mg NETA	63	63	36,4 ± 32	36,2 ± 31,1	70,8 ± 73,5	64,3 ± 66,0
Lobo / 2001	0,625 mg CEE	2.5 mg MPA	97	86	19,0 ± 8,7	13,4 ± 6,2	22,5 ± 11,6	11,6 ± 8,3
Hemelaar / 2003	1 mg 17β-E2	25 mg γεστοδένης	37	33	77,3 ± 68,4	79,1 ± 76,4	25,9 ± 6,2	51,4 ± 38,6
Zegura / 2006	2 mg 17β-E2	1 mg NETA	22	31	11,9 ± 8,0	11,6 ± 8,3	5,8 ± 2,1	5,0 ± 2,4

Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά όσον αφορά στη μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) ανάμεσα στη μονοθεραπεία με οιστρογόνο και τη συνδυασμένη θεραπεία: μέση απόλυτη διαφορά: -0,163 mg/dl, 95% ΔΕ: -1,77 έως 2,09, $p=0,869$), με σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών: ($\chi^2=37$, $df=8$, $I^2=79\%$) (εικόνα 17), χωρίς σφάλμα δημοσίευσης. Η μέση (%) σχετική διαφορά των συγκεντρώσεων της Lp(a) ανάμεσα στη μονοθεραπεία με οιστρογόνο και τη συνδυασμένη θεραπεία ήταν -4,26% (95% ΔΕ: -1,89% έως 10,41%, $p=0,889$), με σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($\chi^2=435$, $df=8$, $I^2=98\%$) (εικόνα 18), χωρίς σφάλμα δημοσίευσης.



Εικόνα 17. Μελέτες σύγκρισης μονοθεραπείας με συνδυασμένη ΘΟΥ (n=9) [μέση απόλυτη μεταβολή των επιπέδων της Lp(a)]



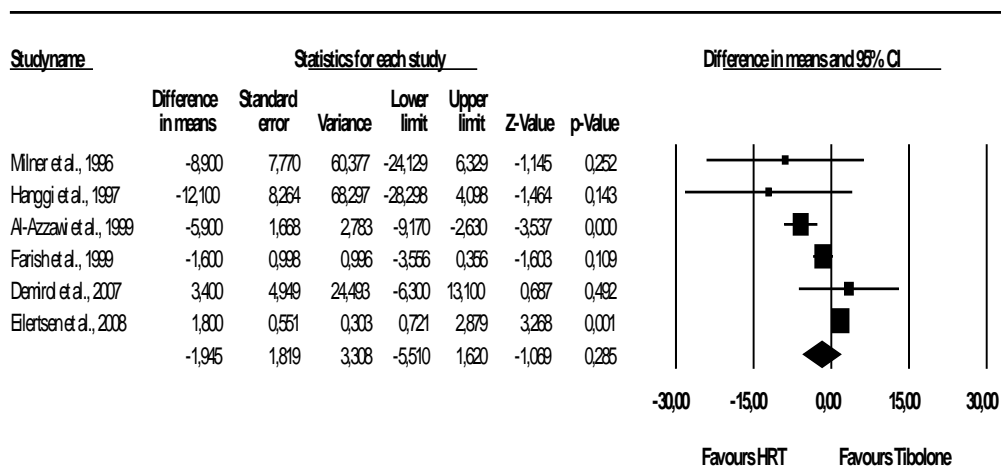
Εικόνα 18. Μελέτες σύγκρισης της μονοθεραπείας με συνδυασμένη ΘΟΥ (n=9) [μέση % μεταβολή των επιπέδων της Lp(a)]

4.4.5. Μελέτες σύγκρισης ΘΟΥ με τιμπολόνη

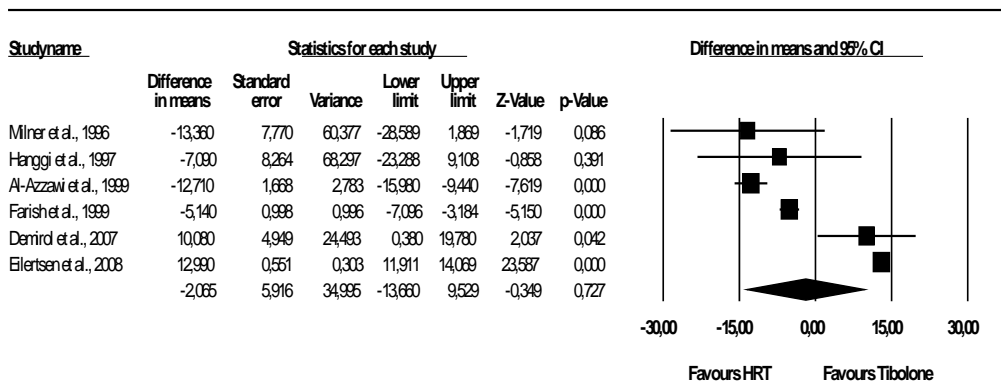
Βρέθηκαν συνολικά έξι μελέτες [148, 154, 157, 159, 185, 187]. Στις δύο από αυτές έγινε σύγκριση της τιμπολόνης με περισσότερους από έναν συνδυασμούς ΘΟΥ, από τις οποίες επιλέχθηκε το p.o. οιστρογόνο (αντί του διαδερμικού) [154] και η μεγαλύτερη δόση 17β-οιστραδιόλης (2 mg αντί 1 mg, ως αντιστοιχία με τη δοσολογία του CEE στις υπόλοιπες) [187]. Σε τρεις μελέτες χρησιμοποιήθηκε CEE (0,625 mg ημερησίως) [148, 159, 185], σε δυο χρησιμοποιήθηκαν 2mg 17β-οιστραδιόλης [154, 187] και σε μία μελέτη 2 mg βαλερικής οιστραδιόλης [157]. Τα δεδομένα αυτών των μελετών παρατίθενται στον πίνακα 14.

Πίνακας 14. Μελέτες σύγκρισης ΘΟΥ (ομάδα Α) με τιμπολόνη (ομάδα Β) (n=6)								
Όνομα 1 ^{ου} συγγραφέα/ έτος δημοσίευσης	Δόση-είδος οιστρογόνου	Προγεσταγόνο	Αριθμός συμμετεχόντων (Α)	Αριθμός συμμετεχόντων (Β)	Lp(a)-Α (πριν) (mg/dl)	Lp(a)-Α (μετά) (mg/dl)	Lp(a)-Β (πριν) (mg/dl)	Lp(a)-Β (μετά) (mg/dl)
Milner / 1996	0,625 mg CEE	0,15 mg νοργεστρέλης	31	32	50,7 ± 34,9	36,7 ± 28,3	35,8 ± 28,1	30,7 ± 30,8
Hanggi / 1997	2 mg 17β-οιστραδιόλης	10 mg διϋδρογεστερόνης	35	35	44,7 ± 41,3	6,2 ± 6,5	33,4 ± 32,8	7,0 ± 6,2
Al-Azzawi / 1999	2mg βαλερικής οιστραδιόλης	0,7 mg νορεθιστερόνης (NETA)	119	116	28,5 ± 17,3	17,5 ± 10,4	19,7 ± 10,7	14,6 ± 8,8
Farish / 1999	0,625 mg CEE	0,15 mg νοργεστρέλης	43	40	31,0 ± 3,6	27,1 ± 4,1	30,9 ± 5,4	28,6 ± 4,9
Demiroglu / 2007	0,625 mg CEE	Όχι	28	28	38,5 ± 17,8	35,0 ± 17,7	36,0 ± 20,8	29,1 ± 17,2
Eilertsen / 2008	2 mg 17β-οιστραδιόλης	1 mg NETA	51	50	4,7 ± 1,4	3,8 ± 0,9	8,4 ± 4,3	5,7 ± 2,4

Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά όσον αφορά στη μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) ανάμεσα στη ΘΟΥ και τη θεραπεία με τιμπολόνη: μέση απόλυτη διαφορά: -1,94 mg/dl, 95% ΔΕ: -5,51 έως 1,62, p=0,285), με σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών: ($\chi^2=29$, df=5, $I^2=83\%$) (εικόνα 19), χωρίς σφάλμα δημοσίευσης. Η μέση (%) σχετική διαφορά των συγκεντρώσεων της Lp(a) ανάμεσα στη ΘΟΥ και τη θεραπεία με τιμπολόνη ήταν -2,05% (95% ΔΕ: -13,66% έως 9,52%, p=0,727), με σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($\chi^2=416$, df=5, $I^2=99\%$) (εικόνα 20), χωρίς σφάλμα δημοσίευσης.



Εικόνα 19. Μελέτες σύγκρισης ΘΟΥ (HRT) με τιμπολόνη (n=6) [μέση απόλυτη μεταβολή των επιπέδων της Lp(a)]



Εικόνα 20. Μελέτες σύγκρισης ΘΟΥ (HRT) με τιμπολόνη (n=6) [% μεταβολή των επιπέδων της Lp(a)]

Στον πίνακα 15 παρατίθενται όλοι οι συνδυασμοί ΘΟΥ που χρησιμοποιήθηκαν στις διάφορες μελέτες με βάση το είδος και τη δόση του οιστρογόνου και τη τιμπολόνη.

Πίνακας 14. Συγκεντρωτικός πίνακας αριθμού μελετών σε κάθε πιθανό συνδυασμό ΘΟΥ														
	Δια- δερμικ ή E2 25-50 μg	Δια- δερμικ ή E2 100 μg	1 mg 17β -E2	2 mg 17β -E2	1 mg βαλερικ ής E2	2 mg βαλερικ ής E2	0,62 5 mg CEE	0,3- 0,45 mg CEE	Ενδορ - ρινικ ή E2	Εμφότευμ α E2	Τιμπολόνη	Ραλοξιφέν η	Placeb ο	Μη- θεραπεί α
Διαδερμικ ή E2 25-50 μg			1	6		1	2				1		4	4
Διαδερμικ ή E2 100 μg						1								
1 mg 17β- E2	1			3	1		1		1		1	1	6	
2 mg 17β- E2	6		3				1				2	1	4	2
1 mg βαλερικής E2			1											
2 mg βαλερικής E2	1	1									1			
0,625 mg CEE	2		1	1				2			3	2	4	3
0,3-0,45 mg CEE							2							
Ενδορρινικ ή E2			1											
Εμφότευμ α E2														
Τιμπολόνη	1		1	1	1	1	3					1	5	2
Ραλοξιφέν η			1	1			2				1		1	
Placebo	4		6	4			4				5	1		
Μη θεραπεία	4			2			3				2			

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση αποτελεί ουσιαστικά την τέταρτη στη βιβλιογραφία, στο πεδίο της επίδρασης της ΘΟΥ στο λιπιδαιμικό προφίλ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της είναι ότι συνέλλεξε δεδομένα μόνο από RCTs σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (αποκλείοντας μη τυχαιοποιημένες μελέτες ή μελέτες σε προ- και περι-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες) τόσο όσον αφορά στη ΘΟΥ όσο και την τιμολόνη. Έγινε επίσης προσπάθεια επιμέρους συγκρίσεων για να διευκρινιστεί αν και κατά πόσο η επίδραση της ΘΟΥ στα επίπεδα της Lp(a) καθορίζεται από την οδό χορήγησης του οιστρογόνου, το σχήμα της ΘΟΥ (συνεχές ή κυκλικό), τη δόση του οιστρογόνου και/ή την προσθήκη προγεσταγόνου. Φαίνεται λοιπόν ότι η ΘΟΥ οδηγεί σε σημαντική μείωση των επιπέδων της Lp(a). Η επίδραση αυτή φαίνεται επίσης ότι επηρεάζεται από την οδό χορήγησης, αφού βρέθηκε μεγαλύτερη με το p.o. οιστρογόνο.

Το 2001 δημοσιεύτηκε η πρώτη συστηματική ανασκόπηση σχετικά με την επίδραση της ΘΟΥ και της τιμολόνης στα επίπεδα των λιπιδίων (OX, LDL-X, HDL-X, τριγλυκεριδίων), συμπεριλαμβανομένης και της Lp(a) [28]. Ο συγγραφέας συμπεριέλαβε όλες τις προοπτικές (τυχαιοποιημένες και μη) μελέτες σχετικές με το θέμα και παρατέθηκαν οι μέσες % μεταβολές στα επίπεδα των παραμέτρων αυτών, σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα. Όσον αφορά στην Lp(a), φάνηκε ότι ο τύπος του οιστρογόνου (CEE, p.o. 17β-οιστραδιόλη, βαλερική οιστραδιόλη ή διαδερμική οιστραδιόλη) και η οδός χορήγησης επηρεάζει το μέγεθος της μείωσης των συγκεντρώσεων της Lp(a), το οποίο είναι μεγαλύτερο με το CEE και μικρότερο με τη διαδερμική οιστραδιόλη. Ειδικότερα, φαίνεται ότι η λήψη CEE συνοδεύεται από μια μέση μείωση κατά 23,9% (με τη δόση των 0,625 mg/ημέρα) ή 24,3% (με τη δόση των 1,25 mg/ημέρα), τα 2 mg/ημέρα της p.o. 17β-οιστραδιόλης με μείωση κατά 12,9% και της διαδερμικής 17β-οιστραδιόλης κατά 6% [28]. Δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική μεταβολή στα επίπεδα της Lp(a) στις γυναίκες που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ενώ παρατηρήθηκε μία σημαντική αύξηση κατά 7,1% στην ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε θεραπεία. Θα πρέπει να τονιστεί ότι οι ποσοστιαίες αυτές μεταβολές αναφέρονται σε σχέση

με τα αρχικά επίπεδα της Lp(a). Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν έγινε μετα-ανάλυση των δεδομένων ή απευθείας σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή τη μη θεραπεία [28]. Η μελέτη αυτή συμφωνεί με τα αποτελέσματα της παρούσης εργασίας όσον αφορά στην υπεροχή της ΘΟΥ έναντι του εικονικού φαρμάκου και όσον αφορά στη σημασία της οδού χορήγησης.

Το 2006 δημοσιεύτηκε άλλη μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, η οποία εξέτασε την επίδραση της ΘΟΥ στις συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου, όπως σπλαχνικό λίπος, δείκτης ινσουλινοαντίστασης, νεοεμφανιζόμενος ΣΔ, επίπεδα γλυκόζης νηστείας, λόγος LDL-X/HDL-X και μέση αρτηριακή πίεση [26]. Η επίδραση της ΘΟΥ γενικά ήταν ευεργετική στις παραμέτρους αυτές. Όσον αφορά στην Lp(a), παρατηρήθηκε μία μέση μείωση κατά 25% (95% ΔΕ: 17,1 έως 32,9) των συγκεντρώσεων της με τη ΘΟΥ (γενικά), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή τη μη θεραπεία, η οποία προσεγγίζει τα αποτελέσματα της παρούσης εργασίας. Οι ιδιαιτερότητες της μετα-ανάλυσης αυτής είναι ότι επιλέχθηκαν μόνο RCTs που συνέκριναν ΘΟΥ με το εικονικό φάρμακο ή τη μη θεραπεία. Αποκλείστηκαν δηλαδή μελέτες οι οποίες συνέκριναν το ένα σχήμα ΘΟΥ με το άλλο. Επίσης, δεν συμπεριλήφθησαν μελέτες με τη χρήση της τιμπολόνης. Στη μετα-ανάλυση αυτή δεν παρατηρήθηκε διαφορά όσον αφορά στη μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) με το p.o. οιστρογόνο σε σύγκριση με το διαδερμικό [26].

Όσον αφορά στην επίδραση της προσθήκης ή όχι προγεσταγόνου στη μείωση των επιπέδων της Lp(a) από τη ΘΟΥ, στην παρούσα εργασία και στη μετα-ανάλυση του 2006 [26], δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη μείωση της Lp(a) ανάλογα με την προσθήκη ή όχι προγεσταγόνου. Στην προηγούμενη συστηματική ανασκόπηση (του 2001) όμως, παρατηρήθηκε διαφορά ανάλογα με την προσθήκη ή όχι του προγεσταγόνου. Συγκεκριμένα, η προσθήκη προγεσταγόνου γενικά ενίσχυσε την προκαλούμενη ελάττωση των επιπέδων της Lp(a) από τη ΘΟΥ, με τη μεγαλύτερη επίδραση (-34,4%) να παρατηρείται από το συνδυασμό 17β-οιστραδιόλης και NETA.

Όσον αφορά στη δόση του οιστρογόνου, δεν παρατηρήθηκε διαφορά όσον αφορά στην επίδραση της στα επίπεδα της Lp(a) στην παρούσα εργασία, γεγονός που έρχεται σε συμφωνία με την μετα-ανάλυση του 2006 [28]. Στη συστηματική ανασκόπηση του 2001, από

τα διαθέσιμα στοιχεία, φάνηκε ότι η % μείωση των αρχικών επιπέδων της Lp(a) με τα 0,625 mg/ημέρα CEE ήταν περίπου η ίδια με τα 1,25 mg/ημέρα CEE [-23,9% (95% ΔΕ: -27,8 έως -20) και -24,3 % (95% ΔΕ: -35 έως -13,4), αντίστοιχα], ενώ φάνηκε να υπάρχει διαφορά με τη 17β-οιστραδιόλη [-6% (95% ΔΕ: -12,1 έως -0,1) με τη δόση 1 mg/ημέρα, ενώ με τα 2 mg/ημέρα η αντίστοιχη μείωση ήταν -12,9% (95% ΔΕ: -17.6 έως -8.2)] [28]. Πρόσφατη μετα-ανάλυση RCTs συνέκρινε την επίδραση της χαμηλής δόσης ΘΟΥ με τη συμβατική δόση και το εικονικό φάρμακο στο λιπιδαιμικό προφίλ των φαινομενικά υγιών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Δε βρέθηκε διαφορά ανάμεσα στα δύο δοσολογικά σχήματα και το εικονικό φάρμακο όσον αφορά στην HDL-X. Η χαμηλή δόση ήταν περισσότερο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο, αλλά λιγότερο σε σύγκριση με τη συμβατική δόση, όσον αφορά στη μείωση της LDL-X και OX. Δεν υπήρξε διαφορά στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ανάμεσα στη χαμηλής δόσης ΘΟΥ και το εικονικό φάρμακο, ενώ αυτά ήταν υψηλότερα με τη συμβατική δόση. Παρ'όλα αυτά δεν υπήρξε ανάλυση για την Lp(a) [190].

Στην παρούσα εργασία δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη μείωση των επιπέδων της Lp(a) ανάλογα με το σχήμα της ΘΟΥ (συνεχές ή κυκλικό). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η παράμετρος αυτή δεν εξετάστηκε στις προηγούμενες δύο συστηματικές ανασκοπήσεις.

Μια πιθανή εξήγηση της επίδρασης της ΘΟΥ επί των συγκεντρώσεων της Lp(a) φαίνεται να είναι η ανασταλτική δράση των οιστρογόνων στην έκφραση του γονιδίου της Apo(a) [191]. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι φαρμακευτικές δόσεις 17β-οιστραδιόλης, ελαττώνουν τη συγκέντρωση της Apo(a) στο πλάσμα και την ηπατική έκφραση του mRNA της Apo(a) μέχρι 80% [192]. Επιπλέον, μελέτες κινητικής έχουν δείξει ότι η θεραπεία με οιστρογόνα προκαλεί μείωση στο ρυθμό σύνθεσης της Apo(a), χωρίς καμία επίδραση στον ρυθμό καταβολισμού της [193].

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν έχει ακόμη αποδειχθεί ότι μία μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) μέσω της ΘΟΥ μπορεί να συμβάλλει στη μείωση της συχνότητας των ΚΑΝ συμβαμάτων. Στοιχεία από τη μελέτη HERS, έδειξαν ότι η ΘΟΥ (CEE 0,625 mg σε συνδυασμό με MPA 2,5 mg/ημέρα) οδήγησε σε σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) κατά 15 ± 5 mg/dl [86]. Σε σύγκριση με το χαμηλότερο τεταρτημόριο των

συγκεντρώσεων της Lp(a) (<7 mg/dl), οι γυναίκες με επίπεδα που βρίσκονταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο (>55 mg/dl) διέτρεχαν κατά 54% αυξημένο κίνδυνο πρωτογενών στεφανιαίων συμβαμάτων. Η μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου (HR: 0,46, 95% ΔΕ: 0,25-0,85), αλλά όχι θανάτου από ΚΑΝ. Είναι ενδιαφέρον ότι, η ανάλυση των υποομάδων έδειξε ότι οι αρχικές τιμές των συγκεντρώσεων της Lp(a), τροποποιούσαν την επίδραση της ΘΟΥ επί του κινδύνου ΚΑΝ. Ειδικότερα, οι γυναίκες με Lp(a) στο υψηλότερο τεταρτημόριο ωφελήθηκαν περισσότερο σε σύγκριση με εκείνες που βρίσκονταν στο χαμηλότερο [HR: 0,78 (95% ΔΕ: 0,52-1,18) και 1,49 (95% ΔΕ: 0,97-2,26), αντίστοιχα] [86].

Στο πλαίσιο αυτό, φαίνεται ότι η ΘΟΥ μπορεί να βελτιώσει την ενδοθηλιακή λειτουργία και η βελτίωση αυτή πιθανά να πραγματοποιείται εν μέρει μέσω της μείωσης των συγκεντρώσεων της Lp(a) [194]. Πρέπει να τονιστεί ότι η αύξηση του κινδύνου ΚΑΝ ανά τεταρτημόριο Lp(a) στη μελέτη HERS παρατηρήθηκε μόνο της γυναίκες που δεν ελάμβαναν ΘΟΥ [86]. Αυτό επιβεβαιώθηκε και από άλλη μελέτη, στην οποία ο HR για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα σε άτομα με συγκεντρώσεις Lp(a) στο υψηλότερο τεταρτημόριο σε σύγκριση με το χαμηλότερο ήταν 1,8 μόνο της γυναίκες χωρίς ΘΟΥ (χωρίς να φανεί διαφορά σε αυτές που ήταν σε ΘΟΥ), μετά από διόρθωση για γνωστούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου [195]. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η πιθανή συσχέτιση των υψηλών συγκεντρώσεων της Lp(a) με αυξημένο κίνδυνο ΚΑΝ τροποποιείται με την ΘΟΥ.

Όσον αφορά στην τιμπολόνη, η παλαιότερη συστηματική ανασκόπηση έδειξε μια μέση μείωση των αρχικών επιπέδων της Lp(a) της τάξεως του 39,2% [28]. Μια πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση, η οποία εξέτασε την επίδραση της τιμπολόνης της συγκεντρώσεις της Lp(a) και συμπεριέλαβε δεδομένα από 12 ελεγχόμενες μελέτες (τυχαιοποιημένες και μη-τυχαιοποιημένες), έδειξε ότι η θεραπεία με τιμπολόνη είχε ως αποτέλεσμα μια σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ανεξάρτητα από τη δόση ή τη διάρκεια της θεραπείας σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (εικονικό φάρμακο, μη θεραπεία ή ΘΟΥ) (μέση σχετική μείωση: -25,28%, 95% ΔΕ: -36,50 έως -14,06). Πιο συγκεκριμένα, η τιμπολόνη στη συνήθη δόση των 2,5 mg/ημέρα συσχετίστηκε με μια μέση σχετική μείωση κατά 29% των συγκεντρώσεων της Lp(a), ενώ η αντίστοιχη μέση μείωση με

δόσεις <2,5 mg/ημέρα ήταν 17%, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Όσον αφορά στη διάρκεια της θεραπείας, η λήψη τιμπολόνης για διάστημα ≥ 24 μηνών ή <24 μηνών οδήγησε σε συγκρίσιμες μειώσεις της συγκεντρώσεως της Lp(a) (-26,8% και -23,1%, αντίστοιχα) [196]. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η μετα-ανάλυση αυτή δε συμπεριέλαβε τη μελέτη του Hanggi και συν. [154]. Η παρούσα εργασία επίσης δε συμπεριέλαβε τη μελέτη των Gallacher και συν. [197], καθώς δεν παρείχε επαρκή δεδομένα για τα αρχικά επίπεδα της Lp(a) προ θεραπείας, ούτε τη μελέτη των Anedda και συν. [198], διότι η μελέτη αυτή συμπεριέλαβε και προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Σε γενικές γραμμές, η τιμπολόνη φαίνεται να επάγει μεγαλύτερη μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) σε σύγκριση με την ΘΟΥ με διαδερμική οιστραδιόλη (50 μg/ημέρα) [93, 199] και παρόμοια [100] ή μεγαλύτερη μείωση όταν χρησιμοποιούνται οιστρογόνα από του στόματος (0,625 mg CEE/ημέρα ή 2 mg 17β-οιστραδιόλης/ημέρα) [93, 94, 198]. Οι ακριβείς μηχανισμοί μέσω των οποίων η τιμπολόνη επάγει την μείωση της Lp(a) δεν έχουν αποσαφηνιστεί. Μπορεί να υποτεθεί ότι η τιμπολόνη δρα μέσω του στοιχείου απάντησης (response element) στα οιστρογόνα, του γονιδίου της Lp(a), μειώνοντας έτσι την ηπατική παραγωγή της Apo(a) [200]. Μπορεί να προταθεί επίσης ένας άμεσος ρόλος μέσω των ανδρογονικών ιδιοτήτων της (ανεξάρτητα από την οιστρογονική δράση της), αφού πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η τεστοστερόνη μειώνει την έκφραση του γονιδίου της Apo(a) [201].

Η παρούσα εργασία έχει μερικούς περιορισμούς. Πρώτον, οι μελέτες που συμπεριλήφθησαν δεν ήταν όλες μελέτες παρέμβασης, με πρωτογενή σκοπό την ελάττωση των επιπέδων της Lp(a). Δεύτερον, οι περισσότερες μελέτες ήταν μικρής σχετικά διάρκειας (3-12 μήνες), χωρίς να μπορεί να εκτιμηθεί το κλινικό όφελος της ελάττωσης αυτής στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, αν ληφθεί υπόψη και η δυσμενής επίδραση σε άλλες λιπιδαιμικές παραμέτρους, όπως η ενδεχόμενη αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων από τα p.o. οιστρογόνα καθώς και η μείωση των επιπέδων της HDL-X από την τιμπολόνη. Τρίτον, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι οι εργαστηριακές μέθοδοι προσδιορισμού της Lp(a) διέφεραν μεταξύ των μελετών. Τέλος, υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα αρχικά επίπεδα της Lp(a)

μεταξύ των διαφόρων μελετών, οπότε η κλινική σημασία της μείωσης των φυσιολογικών ή και σχετικά χαμηλών αρχικών επιπέδων μπορεί να αμφισβητηθεί.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα εργασία καταδεικνύει ότι η ΘΟΥ ασκεί μια ευεργετική επίδραση στα επίπεδα της Lp(a) στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αφού φαίνεται να τα ελαττώνει περισσότερο από το εικονικό φάρμακο ή τη μη θεραπεία. Η τιμολόνη φαίνεται να ασκεί μία επίσης πιθανή παρόμοια δράση, χωρίς να μπορεί να αποδειχθεί στατιστική σημαντικότητα στην παρούσα μελέτη. Το δεύτερο συμπέρασμα είναι ότι η οδός χορήγησης του οιστρογόνου έχει σημασία στην επίδραση της ΘΟΥ στα επίπεδα της Lp(a) αφού το οιστρογόνο από του στόματος φαίνεται να υπερτερεί της διαδερμικής οδού. Το σχήμα (κυκλικό ή συνεχές), η δόση του οιστρογόνου και η προσθήκη ή μη του προγεσταγόνου δε φαίνεται να τροποποιούν την ενδεχόμενη επίδραση της ΘΟΥ στην Lp(a).

Τα δεδομένα αυτά μπορούν να ληφθούν υπόψη κατά την αντιμετώπιση μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η Lp(a), η οποία έχει θεωρηθεί ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΚΑΝ στο γενικό πληθυσμό, μπορεί επίσης να παίζει ένα ρόλο στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, την οποία συνεπάγεται η μετάβαση στην εμμηνόπαυση. Από τις διαθέσιμες θεραπείες ελάττωσης των συγκεντρώσεων της Lp(a), αντίστοιχα δεδομένα υπάρχουν κυρίως για τη νιασίνη και τους αναστολείς της PCSK-9, αν και δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής μελέτες που να αποδεικνύουν ότι η ελάττωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) μεταφράζεται και σε αντίστοιχη ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Αν και η ΘΟΥ δεν έχει προς το παρόν ένδειξη για την αντιμετώπιση του καρδιαγγειακού κινδύνου και μία γενική οδηγία μέτρησης των επιπέδων της Lp(a) σε όλες τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν μπορεί να δικαιολογηθεί από τα υπάρχοντα δεδομένα, εντούτοις μπορεί να ληφθεί υπόψη η επίδραση της στην παράμετρο αυτή σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών. Αυτές είναι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΟΥ και/ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες, στις οποίες η ΘΟΥ που θα δοθεί για την ανακούφιση από τα αγγειοκινητικά συμπτώματα, πιθανά θα έχει και ευεργετική επίδραση στα αυξημένα επίπεδα της Lp(a).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Santoro N, Randolph JF Jr. Reproductive hormones and the menopause transition. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011;38:455-466.
2. Devoto L, Palomino A, Cespedes P, Kohen P. Neuroendocrinology and ovarian aging. *Gynecol Endocrinol* 2012;28 Suppl 1: 14-17.
3. te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update*. 2002;8:141-154.
4. Su HI, Freeman EW. Hormonal changes associated with the menopausal transition. *Minerva Ginecol* 2009;61:483-9.
5. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric* 2001;4:267-72.
6. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ; STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1159-1168.
7. Maclaran K, Horner E, Panay N. Premature ovarian failure: long-term sequelae. *Menopause Int* 2010;16:38-41.
8. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Looman CW, Blankenstein M, Fauser BC, teJong FH, teVelde ER. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Hum Reprod* 2003; 18: 700-706.
9. Hansen KR, Craig LB, Zavy MT, Klein NA, Soules MR. Ovarian primordial and nongrowing follicle counts according to the Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system. *Menopause* 2012; 19: 164-171.
10. Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1231-1237.
11. Faddy MJ, Gosden RG. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. *Hum Reprod* 1995; 10: 770-775

12. Metcalf MG, Donald RA, Livesey JH. Pituitary-ovarian function before, during and after the menopause: a longitudinal study, *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 17: 489–494.
13. Klein NA, Battaglia DE, Fujimoto VY, Davis GS, Bremner WJ, Soules MR. Reproductive aging: accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic follicle-stimulating hormone rise in normal older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1038-1045.
14. van Zonneveld P, Scheffer GJ, Broekmans FJ, Blankenstein MA, de Jong FH, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Do cycle disturbances explain the age-related decline of female fertility? Cycle characteristics of women aged over 40 years compared with a reference population of young women. *Hum Reprod* 2003; 18: 495-501.
15. Vilar-Gonzales S, Perez-Rozos A, Cabarillas-Farpon R. Mechanism of hot flashes. *Clin Trans Oncol* 2011;13:143-147.
16. Robinson D, Cardozo LD. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology* 2003;62(4 Suppl 1):45-51.
17. Rosano GM, Rillo M, Leonardo F, Pappone C, Chierchia SL. Palpitations: what is the mechanism, and when should we treat them? *Int J Fertil Womens Med* 1997;42:94-100.
18. Kaunitz AM. Should new onset arthralgia be considered a menopausal symptom? *Menopause* 2013;20:591-593.
19. Studd J. Personal view: hormones and depression in women. *Climacteric* 2015;18:3-5
20. Studd J. Hormone therapy for reproductive depression in women. *Post Reprod Health* 2014;20:132-7
21. Coelho G, Frange C, Siegler M, Andersen ML, Tufik S, Hachul H. Menopause Transition Symptom Clusters: Sleep Disturbances and Sexual Dysfunction. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015;24:958-9.
22. MacGregor EA. Headache and hormone replacement therapy in the postmenopausal woman. *Curr Treat Options Neurol* 2009;11:10-7.
23. Dennerstein L, Alexander JL, Kotz K. The menopause and sexual functioning: a review of the population-based studies. *Annu Rev Sex Res* 2003;14:64-82.

24. Verhoeven MO, van der Mooren MJ, Teerlink T, Verheijen RH, Scheffer PG, Kenemans P. The influence of physiological and surgical menopause on coronary heart disease risk markers. *Menopause* 2009;16:37-49.
25. Stefanska A, Bergmann K, Sypniewska G. Metabolic Syndrome and Menopause: Pathophysiology, Clinical and Diagnostic Significance. *Adv Clin Chem.* 2015;72:1-75.
26. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:538-54.
27. Simoncini T. Mechanisms of action of estrogen receptors in vascular cells: relevance for menopause and aging. *Climacteric* 2009;12 Suppl 1:6-11.
28. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril* 2001;75:898-915.
29. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24:23-57
30. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1978;89:157-61.
31. Bittner V. Menopause, age, and cardiovascular risk: a complex relationship. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2374-2375.
32. Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A; collaborators of the Dutch Multidisciplinary Guideline Development Group on Cardiovascular Risk Management after Reproductive Disorders. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:178-86.
33. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987;316:1105-10.

34. Anagnostis P, Stevenson JC, Crook D, Johnston DG, Godsland IF. Effects of menopause, sex and age on lipids and high-density lipoprotein cholesterol subfractions. *Maturitas* 2015;81:62-8.
35. Anagnostis P, Stevenson JC, Crook D, Johnston DG, Godsland IF. Effects of gender, age and menopausal status on serum apolipoprotein concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Apr 18. doi: 10.1111/cen.13085. [Epub ahead of print]
36. Dosi, R., Bhatt, N., Shah, P., Patell, R. Cardiovascular disease and menopause. *J Clin Diagn Res*; 2014;8:62-64.
37. Salhotra, S., Arora, S., Anubhuti, Trivedi, S. S., Bhattacharjee, J. (2009) Influence of menopause on biochemical markers of endothelial dysfunction-A case-control pilot study in North Indian population. *Maturitas* 2009; 62: 166-170.
38. Muzzio, M. L., Miksztowicz, V., Repetto, E. M., Brites, F., Berg, G., Schreier, L. Increased MMP-2 in healthy postmenopausal women. *Ann Clin Biochem*, 2012;49:75-79.
39. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-41.
40. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*1998;280:605-13.
41. Viscoli CM¹, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-9.
42. 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. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA* 2002;288:321-33.
43. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712.

44. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:3975-4011.
45. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J, et al; ELITE Research Group. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med.* 2016;374:1221-31.
46. Boardman HM1, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;3:CD002229.
47. Berg K. A new serum type system in man--the LP system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963;59:369-382.
48. Gaubatz JW, Chari MV, Nava ML, Guyton JR, Morrisett JD. Isolation and characterization of the two major apoproteins in human lipoprotein [a]. *J Lipid Res* 1987;28:69-79.
49. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature.* 1987;330:132-7.
50. Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science* 1989;246:904-910.
51. White AL, Lanford RE. Cell surface assembly of lipoprotein(a) in primary cultures of baboon hepatocytes. *J Biol Chem* 1994;269:28716-28723.
52. Wang J, Hu B, Kong L, Cai H, Zhang C. Native, oxidized lipoprotein(a) and lipoprotein(a) immune complex in patients with active and inactive rheumatoid arthritis: plasma concentrations and relationship to inflammation. *Clin Chim Acta* 2008;390:67-71.
53. Borba EF, Santos RD, Bonfa E, Vinagre CG, Pileggi FJ, Cossermelli W, et al. Lipoprotein(a) levels in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994;21:220-223.
54. Enkhmaa B, Anuurad E, Zhang W, Abbuthalha A, Li XD, Dotterweich W, et al. HIV disease activity as a modulator of lipoprotein(a) and allele-specific apolipoprotein(a) levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:387-392.

55. Maranhão R, Santos RD, Furlaneto C, Graziosi P, Stolf N, Vinagre C, et al. Lipoprotein (a), apolipoproteins and the lipid profile late after heart transplantation. *Arq Bras Cardiol.* 1994;63:465-468.
56. De Lima JJ, Maranhão RC, Latrilha M da C, Diament J, Romão JE, Krieger EM, et al. Early elevation of lipoprotein(a) levels in chronic renal insufficiency. *Ren Fail* 1997;19:145-54.
57. Santos RD, Foronda A, Ramires JA, Maranhão RC. Levels of lipoprotein (a) in pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Young* 2001;11:25-9.
58. Ornek E, Murat S, Duran M, Turfan M, Kurtul A, Demircelik MB, et al. The relationship between lipoprotein(a) and coronary artery disease, as well as its variable nature following myocardial infarction. *Clin Invest Med* 2011;34:E14-20.
59. Bennet A, Di AE, Erqou S, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Woodward M, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of future coronary heart disease: large-scale prospective data. *Arch Intern Med* 2008; 168: 598-608
60. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102:1082-5.
61. Tselmin S, Julius U, Müller G, Fischer S, Bornstein SR. Cardiovascular events in patients with increased lipoprotein (a) - retrospective data analysis in an outpatient department of lipid disorders. *Atheroscler Suppl* 2009; 10:79-84
62. Nave AH, Lange KS, Leonards CO, Siegerink B, Doehner W, Landmesser U, et al. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2015;242:496-503
63. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844-53.
64. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.

65. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, et al; AACE Task Force for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocr Pract* 2012; 18 Suppl 1:1-78.
66. Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015; 36:2425-37.
67. Marcovina SM, Albers JJ, Jacobs DR Jr, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Lipoprotein[a] concentrations and apolipoprotein[a] phenotypes in Caucasians and African Americans. The CARDIA study. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:1037-1045.
68. Deo RC, Wilson JG, Xing C, Lawson K, Kao WH, Reich D, et al. Single-nucleotide polymorphisms in LPA explain most of the ancestry-specific variation in Lp(a) levels in African Americans. *PLoS One* 2011; 6:e14581.
69. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, Hantash FM, Wohlgenuth J, Ridker PM, et al. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation* 2014; 129:635-42.
70. Guan W, Cao J, Steffen BT, Post WS, Stein JH, Tattersall MC, et al. Race is a key variable in assigning lipoprotein(a) cutoff values for coronary heart disease risk assessment: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35:996-1001.
71. Jenner JL, Ordovas JM, Lamon-Fava S, Schaefer MM, Wilson PW, Castelli WP, et al. Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. The Framingham Offspring Study. *Circulation* 1993; 87:1135-41.
72. Lamon-Fava S, Marcovina SM, Albers JJ, Kennedy H, Deluca C, White CC, et al. Lipoprotein(a) levels, apo(a) isoform size, and coronary heart disease risk in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res* 2011; 52:1181-7.

73. Wild SH, Fortmann SP, Marcovina SM. A prospective case-control study of lipoprotein(a) levels and apo(a) size and risk of coronary heart disease in Stanford Five-City Project participants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:239-45.
74. Suk Danik J, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. *JAMA* 2006; 296:1363-1370.
75. Yamamoto A, Horibe H, Mabuchi H, Kita T, Matsuzawa Y, Saito Y, et al. Analysis of serum lipid levels in Japanese men and women according to body mass index. Increase in risk of atherosclerosis in postmenopausal women. Research Group on Serum Lipid Survey 1990 in Japan. *Atherosclerosis* 1999; 143:55-73.
76. Li Z, McNamara JR, Fruchart JC, Luc G, Bard JM, Ordovas JM, et al. Effects of sex and menopausal status on plasma lipoprotein subspecies and particle sizes. *J Lipid Res.* 1996; 37:1886-1896
77. Bruschi F, Meschia M, Soma M, Perotti D, Paoletti R, Crosignani PG. Lipoprotein(a) and other lipids after oophorectomy and estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1996; 88:950-954.
78. Kim CJ, Kim TH, Ryu WS, Ryoo UH. Influence of menopause on high density lipoprotein-cholesterol and lipids. *J Korean Med Sci* 2000; 15:380-386.
79. Berg G, Mesch V, Boero L, Sayegh F, Prada M, Royer M, et al. Lipid and lipoprotein profile in menopausal transition. Effects of hormones, age and fat distribution. *Horm Metab Res* 2004; 36:215-220.
80. Ushioda M, Makita K, Takamatsu K, Horiguchi F, Aoki D. Serum lipoprotein(a) dynamics before/after menopause and long-term effects of hormone replacement therapy on lipoprotein(a) levels in middle-aged and older Japanese women. *Horm Metab Res* 2006; 38:581-586.
81. Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K, Kodama I, Tsuda M, Nagai N, et al. Comparison of forearm endothelial function between premenopausal and postmenopausal women with or without hypercholesterolemia. *Maturitas* 2003; 44:307-315.
82. Abbey M, Owen A, Suzakawa M, Roach P, Nestel PJ. Effects of menopause and hormone replacement therapy on plasma lipids, lipoproteins and LDL-receptor activity. *Maturitas* 1999; 33:259-269.

83. Slunga L, Asplund K, Johnson O, Dahlén GH. Lipoprotein (a) in a randomly selected 25-64 year old population: the Northern Sweden Monica Study. *J Clin Epidemiol* 1993; 46:617-624.
84. Jenner JL, Ordovas JM, Lamon-Fava S, Schaefer MM, Wilson PW, Castelli WP, et al. Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. The Framingham Offspring Study. *Circulation* 1993; 87:1135-1141.
85. Nakhjavani M, Morteza A, Esteghamati A, Khalilzadeh O, Zandieh A, Safari R. Serum lipoprotein(a) levels are greater in female than male patients with type-2 diabetes. *Lipids* 2011; 46:349-56.
86. Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, Lin F, Barrett-Connor E, Knopp RH, et al. Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA* 2000; 283:1845-1852.
87. Sposito AC, Mansur AP, Maranhão RC, Martinez TR, Aldrighi JM, Ramires JA. Triglyceride and lipoprotein (a) are markers of coronary artery disease severity among postmenopausal women. *Maturitas* 2001; 39:203-208.
88. Nishino M, Malloy MJ, Naya-Vigne J, Russell J, Kane JP, Redberg RF. Lack of association of lipoprotein(a) levels with coronary calcium deposits in asymptomatic postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:314-320.
89. Lobo RA, Notelovitz M, Bernstein L, Khan FY, Ross RK, Paul WL. Lp(a) lipoprotein: relationship to cardiovascular disease risk factors, exercise, and estrogen. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1182-1190.
90. Hamasaki H, Kawashima Y, Tamada Y, Furuta M, Katsuyama H, Sako A, et al. Correction: Associations of Low-Intensity Resistance Training with Body Composition and Lipid Profile in Obese Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS One* 2015; 10:e0137154.
91. Bayrak A, Aldemir DA, Bayrak T, Corakçi A, Dursun P. The effect of hormone replacement therapy on the levels of serum lipids, apolipoprotein AI, apolipoprotein B and lipoprotein (a) in Turkish postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274: 289-296.
92. Christodoulakos GE, Lambrinouadaki IV, Panoulis CP, Papadias CA, Kouskouni EE, Creatsas GC. Effect of hormone replacement therapy, tibolone and raloxifene on serum

- lipids, apolipoprotein A1, apolipoprotein B and lipoprotein(a) in Greek postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2004; 18:244-257.
93. Stevenson JC, Rioux JE, Komer L, Gelfand M. 1 and 2 mg 17 β -estradiol combined with sequential dydrogesterone have similar effects on the serum lipid profile of postmenopausal women. *Climacteric* 2005; 8:352-359.
 94. Perrone G, Capri O, Galoppi P, Brunelli R, Bevilacqua E, Ceci F, et al. Effects of either tibolone or continuous combined transdermal estradiol with medroxyprogesterone acetate on coagulatory factors and lipoprotein(a) in menopause. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 68:33-39.
 95. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:16-23.
 96. Rymer J, Crook D, Sidhu M, Chapman M, Stevenson JC. Effects of tibolone on serum concentrations of lipoprotein(a) in postmenopausal women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 128:259-62.
 97. Haenggi W, Riesen W, Birkhaeuser MH. Postmenopausal hormone replacement therapy with Tibolone decreases serum lipoprotein(a). *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; 31:645-50.
 98. Kotani K, Sahebkar A, Serban C, Andrica F, Toth PP, Jones SR, et al; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Tibolone decreases Lipoprotein(a) levels in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of 12 studies with 1009 patients. *Atherosclerosis* 2015; 242:87-96.
 99. Dören M, Rübzig A, Coelingh Bennink HJ, Holzgreve W. Resistance of pelvic arteries and plasma lipids in postmenopausal women: comparative study of tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:575-82.
 100. Lloyd G, McGing E, Cooper A, Patel N, Lumb PJ, Wierzbicki AS, et al. A randomised placebo controlled trial of the effects of tibolone on blood pressure and lipids in hypertensive women. *J Hum Hypertens* 2000; 14:99-104.
 101. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Bennink HJ, Christiansen C. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1752-1756.

102. Artemeva NV, Safarova MS, Ezhov MV, Afanasieva OI, Dmitrieva OA, Pokrovsky SN. Lowering of lipoprotein(a) level under niacin treatment is dependent on apolipoprotein(a) phenotype. *Atheroscler Suppl* 2015; 18:53-58.
103. Kei A, Liberopoulos E, Tellis K, Rizzo M, Elisaf M, et al. Effect of hypolipidemic treatment on emerging risk factors in mixed dyslipidemia: a randomized pilot trial. *Eur J Clin Invest* 2013; 43:698-707.
104. Albers JJ, Slee A, O'Brien KD, Robinson JG, Kashyap ML, Kwiterovich PO Jr, et al. Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:1575-1579.
105. Cenarro A, Puzo J, Ferrando J, Mateo-Gallego R, Bea AM, Calmarza P, et al. Effect of Nicotinic acid/Laropiprant in the lipoprotein(a) concentration with regard to baseline lipoprotein(a) concentration and LPA genotype. *Metabolism* 2014; 63:365-371.
106. Helmbold AF, Slim JN, Morgan J, Castillo-Rojas LM, Shry EA, Slim AM. The Effects of Extended Release Niacin in Combination with Omega 3 Fatty Acid Supplements in the Treatment of Elevated Lipoprotein (a). *Cholesterol* 2010; 2010:306147.
107. Li M, Saedi R, Rabkin SW, Frohlich J. Dramatic lowering of very high Lp(a) in response to niacin. *J Clin Lipidol* 2014; 8:448-450.
108. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008; 101:20B-26B.
109. Croyal M, Ouguerram K, Passard M, Ferchaud-Roucher V, Chétiveaux M, Billon-Crossouard S, et al. Effects of Extended-Release Nicotinic Acid on Apolipoprotein (a) Kinetics in Hypertriglyceridemic Patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35:2042-2047.
110. Ooi EM, Watts GF, Chan DC, Pang J, Tenneti VS, Hamilton SJ, et al. Effects of Extended-Release Niacin on the Postprandial Metabolism of Lp(a) and ApoB-100-Containing Lipoproteins in Statin-Treated Men With Type 2 Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35:2686-2693.

111. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010; 210:353-61.
112. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al; AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011; 365:2255-2267.
113. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 2013; 34:1279-1291.
114. Niacin/Laropiprant Products to Be Withdrawn in EU Next Week. *Medscape*. Jan 18, 2013. <http://www.medscape.com/viewarticle/777870>.
115. Gonbert S, Malinsky S, Sposito AC, Laouenan H, Doucet C, Chapman MJ, et al. Atorvastatin lowers lipoprotein(a) but not apolipoprotein(a) fragment levels in hypercholesterolemic subjects at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2002; 164:305-311.
116. van Wissen S, Smilde TJ, Trip MD, de Boo T, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Long term statin treatment reduces lipoprotein(a) concentrations in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Heart* 2003; 89:893-896.
117. Broncel M, Marczyk I, Chojnowska-Jeziarska J, Michalska M, Sikora J, Kostka B. The comparison of simvastatin and atorvastatin effects on hemostatic parameters in patients with hyperlipidemia type II. *Pol Merkur Lekarski* 2005; 18:380-384.
118. Berg K, Dahlén G, Christophersen B, Cook T, Kjekshus J, Pedersen T. Lp(a) lipoprotein level predicts survival and major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Clin Genet* 1997; 52:254-261.
119. Jacobson TA. Lipoprotein(a), cardiovascular disease, and contemporary management. *Mayo Clin Proc* 2013; 88:1294-1311.
120. Urban D, Pöss J, Böhm M, Laufs U. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:1401-1408.

121. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372:1489-1499.
122. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372:1500-1509.
123. Gaudet D, Kereiakes DJ, McKenney JM, Roth EM, Hanotin C, Gipe D, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal proprotein convertase subtilisin/kexin 9 antibody, on lipoprotein(a) concentrations (a pooled analysis of 150 mg every two weeks dosing from phase 2 trials). *Am J Cardiol* 2014; 114:711-715.
124. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H, et al. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:1278-1288.
125. Guo W, Fu J, Chen X, Gao B, Fu Z, Fan H, et al. The effects of estrogen on serum level and hepatocyte expression of PCSK9. *Metabolism* 2015; 64:554-560.
126. Approve PCSK9 Inhibitor Evolocumab, FDA Panel Recommends. Medscape. June 10, 2015. <http://www.medscape.com/viewarticle/846236>
127. FDA Approves New LDL-Lowering Agent Alirocumab (Praluent). Medscape. July 10, 2015. <http://www.medscape.com/viewarticle/848535>
128. Ricotta DN, Frishman W. Mipomersen: a safe and effective antisense therapy adjunct to statins in patients with hypercholesterolemia. *Cardiol Rev* 2012; 20:90-95.
129. Santos RD, Raal FJ, Catapano AL, Witztum JL, Steinhagen-Thiessen E, Tsimikas S. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia: results of 4 phase III trials. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35:689-699.
130. Li N, Li Q, Tian XQ, Qian HY, Yang YJ. Mipomersen is a promising therapy in the management of hypercholesterolemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14:367-376.

131. Calandra S, Tarugi P, Speedy HE, Dean AF, Bertolini S, Shoulders CC. Mechanisms and genetic determinants regulating sterol absorption, circulating LDL levels, and sterol elimination: implications for classification and disease risk. *J Lipid Res* 2011; 52:1885-926.
132. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al; Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013; 381:40-6.
133. Samaha FF, McKenney J, Bloedon LT, Sasiela WJ, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5:497-505.
134. Bochem AE, Kuivenhoven JA, Stroes ES. The promise of cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibition in the treatment of cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 2013; 19:3143-9.
135. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357:2109-2122.
136. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367:2089-2099.
137. Van der Tuin SJ, Kühnast S, Berbée JF, Verschuren L, Pieterman EJ, Havekes LM, et al. Anacetrapib reduces (V)LDL-cholesterol by inhibition of CETP activity and reduction of plasma PCSK9. *J Lipid Res.* 2015; 56:2085-2093.
138. Sjouke B, Langslet G, Ceska R, Nicholls SJ, Nissen SE, Öhlander M, et al. Eprotirome in patients with familial hypercholesterolaemia (the AKKA trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:455-63
139. Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, Olsson AG, Carlsson B, Klein I, et al. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia. *N Engl J Med* 2010; 362:906-16.

140. Sampietro T, Sbrana F, Bigazzi F, Ripoli A, Dal Pino B, Pasanisi EM, et al. The incidence of cardiovascular events is largely reduced in patients with maximally tolerated drug therapy and lipoprotein apheresis. A single-center experience. *Atheroscler Suppl* 2015; 18:268-72.
141. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34:3478-90a.
142. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2700.
143. Conard J, Basdevant A, Thomas JL, Ochsenbein E, Denis C, Guyene TT, Degrelle H. Cardiovascular risk factors and combined estrogen-progestin replacement therapy: a placebo-controlled study with noregestrol acetate and estradiol. *Fertil Steril*. 1995;64:957-962.
144. Schram JH, Boerrigter PJ, The TY. Influence of two hormone replacement therapy regimens, oral oestradiol valerate and cyproterone acetate versus transdermal oestradiol and oral dydrogesterone, on lipid metabolism. *Maturitas* 1995;22:121-130.
145. Tonstad S, Ose L, Gørbitz C, Djøseland O, Bard JM, Fruchart JC. Efficacy of sequential hormone replacement therapy in the treatment of hypercholesterolaemia among postmenopausal women. *J Intern Med* 1995;238:39-47.
146. Gevers Leuven JA1, van der Mooren MJ, Buytenhek R. The effect of medrogestone on plasma lipids and lipoproteins in postmenopausal women using conjugated estrogens: an open randomized comparative study. *Fertil Steril*. 1995;64:525-531.
147. Haines C, Chung T, Chang A, Masarei J, Tomlinson B, Wong E. Effect of oral estradiol on Lp(a) and other lipoproteins in postmenopausal women. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Arch Intern Med*. 1996;156:866-872.

148. Milner MH, Sinnott MM, Cooke TM, Kelly A, McGill T, Harrison RF. A 2-year study of lipid and lipoprotein changes in postmenopausal women with tibolone and estrogen-progestin. *Obstet Gynecol* 1996;87:593-599.
149. Perrone G, Stefanutti C, Galoppi P, Anelli G, Capri O, Lucani G, Vivenzio A, Mazzarella B, Zichella L. Effect of oral and transdermal hormone replacement therapy on lipid profile and Lp(a) level in menopausal women with hypercholesterolemia. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1996;41:509-515.
150. Stadberg E, Mattsson LA, Uvebrant M. 17 beta-estradiol and norethisterone acetate in low doses as continuous combined hormone replacement therapy. *Maturitas* 1996;23:31-39.
151. Taskinen MR, Puolakka J, Pyörälä T, Luotola H, Bjäörn M, Kääriäinen J, Lahdenperä S, Ehnholm C. Hormone replacement therapy lowers plasma Lp(a) concentrations. Comparison of cyclic transdermal and continuous estrogen-progestin regimens. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1215-1221.
152. Conard J, Gompel A, Pelissier C, Mirabel C, Basdevant A. Fibrinogen and plasminogen modifications during oral estradiol replacement therapy. *Fertil Steril* 1997;68:449-453.
153. Gräser T, Rössner P, Schubert K, Müller A, Bönisch U, Oettel M. A comparative study of two levonorgestrel-containing hormone replacement therapy regimens on efficacy and tolerability variables. *Maturitas* 1997;28:169-179.
154. Hänggi W, Lippuner K, Riesen W, Jaeger P, Birkhäuser MH. Long-term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein(a): a randomised study. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:708-717.
155. Espeland MA, Marcovina SM, Miller V, Wood PD, Wasilauskas C, Sherwin R, Schrott H, Bush TL. Effect of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein(a) concentration. PEPI Investigators. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. *Circulation* 1998;97:979-986.
156. Meschia M, Bruschi F, Soma M, Amicarelli F, Paoletti R, Crosignani P. Effect of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein(a) concentration. PEPI Investigators. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. *Menopause* 1998;5:157-162.

157. Al-Azzawi F, Wahab M, Habiba M, Akkad A, Mason T. Continuous combined hormone replacement therapy compared with tibolone. *Obstet Gynecol.* 1999;93:258-264.
158. Andersen LF, Gram J, Skouby SO, Jespersen J. Effects of hormone replacement therapy on hemostatic cardiovascular risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(2 Pt 1):283-9.
159. Farish E, Barnes JF, Fletcher CD, Ekevall K, Calder A, Hart DM. Effects of tibolone on serum lipoprotein and apolipoprotein levels compared with a cyclical estrogen/progestogen regimen. *Menopause* 1999;6:98-104.
160. Mijatovic V, Kenemans P, van der Mooren MJ, Emeis JJ, van Baal WM, Peters-Muller ER, Stehouwer CDA. Postmenopausal oestradiol-dydrogesterone therapy favourably affects fibrinolysis and Lp(a) in healthy women. *Fibrinolysis & Proteolysis* 1999;13:177-193.
161. Spencer C, Crook D, Ross D, Cooper A, Whitehead M, Stevenson J. A randomised comparison of the effects of oral versus transdermal 17beta-oestradiol, each combined with sequential oral norethisterone acetate, on serum lipoprotein levels. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:948-953.
162. Mijatovic V, van der Mooren MJ, Kenemans P, de Valk-de Roo GW, Netelenbos C. Raloxifene lowers serum lipoprotein(A) in healthy postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison with conjugated equine estrogens. *Menopause* 1999;6:134-137.
163. Davidson MH, Maki KC, Marx P, Maki AC, Cyrowski MS, Nanavati N, Arce JC. Effects of continuous estrogen and estrogen-progestin replacement regimens on cardiovascular risk markers in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2000;160:3315-3325.
164. Seed M, Sands RH, McLaren M, Kirk G, Darko D. The effect of hormone replacement therapy and route of administration on selected cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Fam Pract* 2000;17:497-507.
165. Paasilta M, Karjalainen A, Kervinen K, Savolainen MJ, Heikkinen J, Bäckström AC, Kesäniemi YA. Insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) and IGF-I

- during oral and transdermal estrogen replacement therapy: relation to lipoprotein (a) levels. *Atherosclerosis* 2000;149:157-162.
166. Demirel A, Baykal C, Kirazli S, Ayhan A. Insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) and IGF-I during oral and transdermal estrogen replacement therapy: relation to lipoprotein(a) levels. *Menopause* 2001;8:135-140.
167. Serin IS, Aygen EM, Başbuğ M, Saraymen R, Narin F, Tayyar M. Continuous versus cyclical transdermal oestrogen replacement therapy in postmenopausal women: effects on lipoprotein(a) and nitric oxide levels. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41:447-449.
168. Teede HJ, Liang YL, Kotsopoulos D, Zoungas S, Cravent R, McGrath BP. A placebo-controlled trial of long-term oral combined continuous hormone replacement therapy in postmenopausal women: effects on arterial compliance and endothelial function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:673-682.
169. von Eckardstein A, Schmiedem K, Hövels A, Gülbahçe E, Schuler-Lüttmann S, Elbers J, Helmond F, Bennink HJ, Assmann G. Lowering of HDL cholesterol in postmenopausal women by tibolone is not associated with changes in cholesterol efflux capacity or paraoxonase activity. *Atherosclerosis*. 2001;159:433-439.
170. Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril* 2001;76:13-24.
171. Raudaskoski T, Tapanainen J, Tomás E, Luotola H, Pekonen F, Ronni-Sivula H, Timonen H, Riphagen F, Laatikainen T. Intrauterine 10 microg and 20 microg levonorgestrel systems in postmenopausal women receiving oral oestrogen replacement therapy: clinical, endometrial and metabolic response. *BJOG* 2002;109:136-144.
172. Samsioe G1, Li C, Borgfeldt C, Wilawan K, Aberg A, Larsen S. Changes in lipid and lipoprotein profile in postmenopausal women receiving low-dose combinations of 17beta-estradiol and norethisterone acetate. *Menopause* 2002;9:335-342.\
173. Pornel B, Chevallier O, Netelenbos JC. Oral 17β-estradiol (1 mg) continuously combined with dydrogesterone improves the serum lipid profile of postmenopausal women. *Menopause* 2002;9:171-178.
174. Smolders RG, Vogelvang TE, Mijatovic V, van Baal WM, Neele SJ, Netelenbos JC, Kenemans P, van der Mooren MJ. A 2-year, randomized, comparative, placebo-

- controlled study on the effects of raloxifene on lipoprotein(a) and homocysteine. *Maturitas* 2002;41:105-114.
175. Hemelaar M, van der Mooren MJ, Mijatovic V, Bouman AA, Schijf CP, Kroeks MV, Franke HR, Kenemans P. Oral, more than transdermal, estrogen therapy improves lipids and lipoprotein(a) in postmenopausal women: A randomized, placebo-controlled study. *Menopause*. 2003;10:550-558.
176. von Eckardstein A, Crook D, Elbers J, Ragoobir J, Ezeh B, Helmond F, Miller N, Dieplinger H, Bennink HC, Assmann G. Tibolone lowers high density lipoprotein cholesterol by increasing hepatic lipase activity but does not impair cholesterol efflux. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:49-58.
177. Zegura B, Keber I, Sebestjen M, Borko E. Orally and transdermally replaced estradiol improves endothelial function equally in middle-aged women after surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1291-1296.
178. Mercurio G, Vitale C, Fini M, Zoncu S, Leonardo F, Rosano GM. Lipid profiles and endothelial function with low-dose hormone replacement therapy in postmenopausal women at risk for coronary artery disease: a randomized trial. *Int J Cardiol* 2003;89:257-265.
179. de Kraker AT, Kenemans P, Smolders RG, Kroeks MV, van der Mooren MJ. The effects of 17 beta-oestradiol plus dydrogesterone compared with conjugated equine oestrogens plus medroxyprogesterone acetate on lipids, apolipoproteins and lipoprotein(a). *Maturitas*. 2004;49:253-263.
180. Odmark IS, Bäckström T, Haeger M, Jonsson B, Bixo M. Effects of continuous combined conjugated estrogen/medroxyprogesterone acetate and 17beta-estadiol/norethisterone acetate on lipids and lipoproteins. *Maturitas* 2004;48:137-146.
181. Stevenson JC, Oladipo A, Manassiev N, Whitehead MI, Guilford S, Proudler AJ. Randomized trial of effect of transdermal continuous combined hormone replacement therapy on cardiovascular risk markers. *Br J Haematol* 2004;124:802-808.
182. Brynhildsen J, Hammar M. Lipids and clotting factors during low dose transdermal estradiol/norethisterone use. *Maturitas* 2005;50:344-352.

183. Hemelaar M, Kenemans P, de Bie L, van de Weijer PH, van der Mooren MJ. Intranasal continuous combined 17 beta-estradiol/norethisterone therapy improves the lipid profile in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 2006;85:979-988.
184. Zegura B, Guzic-Salobir B, Sebestjen M, Keber I. The effect of various menopausal hormone therapies on markers of inflammation, coagulation, fibrinolysis, lipids, and lipoproteins in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2006;13:643-650.
185. Demiroglu A, Guven S, Guvendag Guven ES, Kirazli S, Gurgan T, Ayhan A. Comparison of the effects of tibolone and estrogen therapy on hemostasis in surgical menopause: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2007;87:842-848.
186. Endrikat J, Lange E, Kunz M, Schmidt W, Graeser T. A one-year randomized double-blind, multicentre study to evaluate the effects of an oestrogen-reduced, continuous combined hormone replacement therapy preparation containing 1 mg oestradiol valerate and 2 mg dienogest on metabolism in postmenopausal women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2007;12:229-239.
187. Eilertsen AL, Sandvik L, Steinsvik B, Sandset PM. Differential impact of conventional-dose and low-dose postmenopausal hormone therapy, tibolone and raloxifene on C-reactive protein and other inflammatory markers. *J Thromb Haemost* 2008;6:928-934.
188. Villa P, Suriano R, Ricciardi L, Tagliaferri V, De Cicco S, De Franciscis P, Colacurci N, Lanzone A. Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on glycoinsulinemic metabolism and other cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 2011;95:158-163.
189. Terauchi M, Honjo H, Mizunuma H, Aso T. Effects of oral estradiol and levonorgestrel on cardiovascular risk markers in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:1647-1656.
190. Casanova G, Bossardi Ramos R, Ziegelmann P, Spritzer PM. Effects of low-dose versus placebo or conventional-dose postmenopausal hormone therapy on variables related to cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1028-1037.

191. Boffelli D, Zajchowski DA, Yang Z, Lawn RM. Estrogen modulation of apolipoprotein(a) expression. Identification of a regulatory element. *J Biol Chem* 1999; 274:15569-15574.
192. Zysow BR, Kauser K, Lawn RM, Rubanyi GM. Effects of estrus cycle, ovariectomy, and treatment with estrogen, tamoxifen, and progesterone on apolipoprotein(a) gene expression in transgenic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1741-1745.
193. Su W, Campos H, Judge H, Walsh BW, Sacks FM. Metabolism of Apo(a) and ApoB100 of lipoprotein(a) in women: effect of postmenopausal estrogen replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3267-3276.
194. Ossewaarde ME, Bots ML, van der Schouw YT, de Kleijn MJ, Wilming HW, Bak AA, et al. Does the beneficial effect of HT on endothelial function depend on lipid changes. *Maturitas* 2003; 45:47-54.
195. Suk Danik J, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a), hormone replacement therapy, and risk of future cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:124-131.
196. Kotani K, Sahebkar A, Serban C, Andrica F, Toth PP, Jones SR, et al; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Tibolone decreases Lipoprotein(a) levels in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of 12 studies with 1009 patients. *Atherosclerosis* 2015; 242:87-96.
197. Gallagher J, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2001;86:4717-4726.
198. Anedda FM, Velati A, Lello S, Orrù M, Paoletti AM, Melis GB, et al.. Observational study on the efficacy of tibolone in counteracting early carotid atherosclerotic lesions in postmenopausal women. *Hormone Res* 2003;61:47-52.
199. Hoover-Plow J, Huang M. Lipoprotein(a) metabolism: potential sites for therapeutic targets. *Metabolism* 2013; 62:479-491.
200. Frazer KA, Narla G, Zhang JL, Rubin EM. The apolipoprotein(a) gene is regulated by sex hormones and acute-phase inducers in YAC transgenic mice. *Nature Genetics* 1995; 9:424-431.
201. Zmuda M, P.D. Thompson, R. Dickenson, L.L. Bausserman. Testosterone decreases lipoprotein (a) in men. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1244-1247.