

KLIMAKTÉRIUM A KOSŤ

Hormonálna substitučná liečba v prevencii a liečbe osteoporózy

Juraj Payer, Lahim Baqi, Zdenko Killinger

V. Interná klinika LF UK a FNŠP, Bratislava – Ružinov

Estrogénny deficit je rozhodujúcou príčinou vzniku postmenopauzálny osteoporózy. Logicky substitúcia estrogénmi predstavuje najfyzio-logickejší spôsob jej liečby. Estrogénna, resp. estrogén/gestagénna substitúcia vedie k významnej redukcii osteoporotických fraktúr vo všetkých typických lokalitách. Účinok pretrváva len počas aplikácie liečby. Limitáciou dlhodobého užívania sú nonskeletálne účinky liečby.

Kľúčové slová: estrogény, kostná hustota, fraktúry.

Kľúčové slová MeSH: klimakterium; osteoporóza postmenopauzálna – terapia; denzita kosti; fraktúry kostí; terapia estrogénna substitučná.

CLIMACTERIC AND BONE: SUBSTITUTIONAL HORMONAL THERAPY IN PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

Hormonal replacement therapy in prevention and treatment of osteoporosis. Deficit of estrogens is the leading cause of postmenopausal osteoporosis. It is logical that estrogen substitution is the most physiological kind of treatment. Estrogens alone or in combination with gestagens leads to significant reduction of osteoporotic fractures in all osteoporotic localizations. The effect lasts only during the treatment period. The nonskeletal effects of estrogen replacement are the limitations of longterm therapy.

Key words: strogens, bone mineral density, fractures.

Key words MeSH: climacteric; osteoporosis, postmenopausal – therapy; bone density; bone fractures; estrogen replacement therapy.

Via pract., 2006, roč. 3 (6): 290–292

Osteoporóza je definovaná ako metabolické ochorenie skeletu, ktoré je charakterizované nízkou kostnou denzitou, poruchou mikroštruktúry s následným zvýšením jej fragility a rizika zlomeniny. Vzhľadom na svoj epidemiologický rozmer a exponenciálny nárast je závažným nielen zdravotníckym, ale i sociálnym a celospoločenským problémom.

Klasifikácia osteoporózy

Podľa etiopatogenetického hľadiska rozlišujeme dva základné typy osteoporózy – primárnu a sekundárnu.

1. **Primárna osteoporóza** zahŕňa dva typy, ktoré sa navzájom líšia patogeneticky i charakterom komplikácií:

- I. typ: *Postmenopauzálna osteoporóza* – hlavný patofyziologický mechanizmus vzniku: deficit estrogénov, charakteristický výskyt: 15 až 20 rokov po menopauze, najväčší postih: trabekulárna kosť, hlavná klinická manifestácia: fraktúry kostí s vyšším podielom trabekulárnej kosti (distálne predlaktie, stavce).
- II. typ: *Senilná osteoporóza*. Atrofia kostí mierneho stupňa je fyziologický jav a patrí medzi involučné prejavy starnutia. Až keď sú prejavy nadmerne vystupňované a hustota kostí sa zníži viac ako o 25 %, hovoríme o patologickom stave. Výskyt: vo veku nad 70 rokov. Najvýznamnejšie patogenetické faktory: vekom sa znižujúca osteoformácia, cirkulačné a neurotrofické poruchy kosti, štruktúrne zmeny kostného kolagénu podmienené vekom. Manifestácia: fraktúry, tak v oblasti kortikálnej ako i trabekulárnej kosti.

2. **Sekundárna osteoporóza** (spôsobená známym ochorením):

- *Osteoporóza pri deficite hormónov* – deficit pohlavných hormónov, (niektorí autori zaraďujú do tejto skupiny aj postmenopauzálnu osteoporózu ako dôsledok absencie estrogénov a rastového hormónu).
- *Osteoporóza pri nadbytku hormónov*: hyperkorticizmus, hypertyreóza, hyperprolaktinémia, hyperparatyreóza.
- *Osteoporóza spôsobená poruchami výživy*: nedostatočný príjem kalcia, D vitamínu, poruchy trávenia a malabsorpčné syndrómy.
- *Renálna osteopatia*.
- *Osteoporóza spôsobená inaktivitou*.
- *Osteoporóza pri chronických zápalových ochoreniach*.
- *Osteoporóza pri nádorovom ochorení*.
- *Osteoporóza navodená medikamentózne* – kortikosteroidy, hormóny štítnej žľazy, anti-epileptiká, heparín a perorálne antikoagulanty, cyklosporín A, cytostatiká, metotrexát.

Epidemiológia osteoporózy

Vzhľadom na dlhoročný asymptomatický priebeh osteoporózy, je hodnotenie jej výskytu obtiažne. Častejšie sa preto sleduje výskyt osteoporotických fraktúr. Nakoľko zlomeniny predlaktia sú ošetrované väčšinou ambulantne a zlomeniny stavcov môžu byť aj asymptomatické, výskyt osteoporózy sa väčšinou hodnotí na základe zlomenín krčku stehennej kosti. Prognóza ochorenia je vážna. Štatistiky uvádzajú, že invalidizuje asi 30 % pacientov, až 12 – 20 % pa-

cientov zomiera do 1 roka od fraktúry na rôzne komplikácie a viac ako 50 % z ostatných pacientov je považovaných za funkčne závislých. Odhaduje sa, že žena má riziko vzniku zlomeniny osteoporotickej genézy počas svojho života v oblasti krčku femuru 15 – 17 %, v oblasti chrbtice 32 % (u žien starších ako 75 rokov až v 50 %) a v oblasti predlaktia 15 %. Koncom prvej postmenopauzálny dekády má polovica žien bielej rasy osteopéniu alebo osteoporózu.

Riziko vzniku osteoporózy závisí: od dosiahnutej maximálnej kostnej denzity v mladosti (*peak bone mass* – PBM), od rýchlosti kostného úbytku, od prítomnosti ostatných rizikových faktorov osteoporózy. Podľa rýchlosti kostného úbytku za rok, rozdeľuje pracovná skupina WHO, ženy v postmenopauzálnom období do troch skupín:

1. ženy s pomalým kostným obratom (*low turnover*) – úbytok kostnej hmoty za rok je menší ako 1 % z celkovej kostnej hmoty,
2. ženy s hraničným kostným obratom – úbytok kostnej hmoty za rok je viac ako 1 % a menej ako 3 %,
3. ženy s vysokým kostným obratom (*high turnover*) – úbytok kostnej hmoty ročne je viac ako 3 %.

Faktory ovplyvňujúce patogenézu osteoporózy

Genetické faktory

Silnú genetickú komponentu potvrdzujú viaceré štúdie s jednovaječnými dvojčatami a štúdie s dcérami matiek s osteoporózou. Dedičnosť je najsilnejšia pre oblasť lumbálnej chrbtice. Za potencionálne gény zodpovedné za kostný obrat sa považujú gén

syntetizujúci kolagén typu I (COLL 1 A1 gén), gény pre estrogénový receptor, cytokíny a rastové faktory. Zistené boli i zmeny v alele pre receptor vitamínu D, aj na géne pre estrogénny receptor a na géne pre prokolagén typu I. Tieto predpoklady by vysvetlili širokú variáciu v PBM u zdravých osôb ako aj rozdiely v odpovedi na liečbu vitamínom D.

Hormonálne vplyvy

Najvýznamnejší vplyv na reguláciu kostnej remodelácie majú pohlavné hormóny, kalcitropné hormóny, kortizol, hormóny štítnej žľazy, rastový hormón, inzulín a lokálne faktory: Inzulínu podobné rastové faktory (IGF I,II), Transformujúci rastový faktor β , Fibroblastmi derivovaný rastový faktor (FGF), Doštičkami derivovaný rastový faktor (PGDF), Osteoprotegerín (OPG), cytokíny: interleukíny (IL) IL 1, IL 4, IL 6 a IL 11, makrofágy a granulocyty/makrofágy (GM) kolónie stimulačné faktory (macrophage and granulocyte/macrophage (GM), colony stimulating factors (CSF) a tumor necrosis factors (TNFs). Tieto cytokíny stimulujú kostnú resorpciu.

Vplyv estrogénov na kostnú remodeláciu

Effekt estrogénov na kosť a kalciovú homeostázu je komplexný. Majú inhibičný vplyv na kostnú resorpciu – zabráňujú proresorbčnému účinku viacerých faktorov (napr. parathormón, tyreoidálne hormóny, ťažké kovy) a inhibujú uvoľňovanie cytokínov z osteoblastov a periférnych monocytov. Predpokladá sa ich účinok na reguláciu kalcitonínu a kalcitriolu. Účinok sa uplatňuje prostredníctvom špecifických estrogénnych receptorov ER alfa a beta na osteoblastoch a zrejme i osteoklastoch. Nie je však stále jasné, či pôsobia priamo, alebo ich vplyv na prestavbu je sprostredkovaný. Nedostatok estrogénov zapríčiňuje nadprodukcii interleukínu (IL) 1 periférnymi krvnými monocytmi. Tumor necrosis factor (TNF) alfa tiež zvyšuje kostnú resorpciu. IL-1 a TNF alfa zohrávajú kritickú úlohu v patogenéze kostných strát pri nedostatku estrogénov. Estrogény potláčajú aj produkciu IL-6, ktorá je indukovaná prostredníctvom IL-1 a TNF alfa. IL-6 je dôležitým stimátorom osteoklastickej novotvorby.

Estrogénne receptory sú exprimované na povrchu mononukleárných buniek, prekursoroch osteoblastov, osteoblastoch i osteoklastoch. Estrogény súčasne stimulujú génovú expresiu rastového faktora TGF beta, ktorý je faktorom inhibujúcim osteoklastickú novotvorbu. Estrogény regulujú aj produkciu prostaglandínov (PG), ktoré ovplyvňujú tvorbu a účinnosť cytokínov, ovplyvňujú aktivitu osteoklastov aj prostredníctvom systému osteoprotegrínu – RANK/RANKL. Okrem spomínaných priamych účinkov na kosť vedie nedostatok estrogénov i k zásahu

do rovnováhy kalcium-fosfátového metabolizmu. Deficit estrogénov spôsobuje, prostredníctvom účinku PTH, vzostup koncentrácie fosfátov v krvi. Pokles PTH a vzostup fosfátov vedie ku zníženiu produkcie 1,25(OH) $_2$ D $_3$. Všetky tieto adaptačné mechanizmy prispievajú k prehlbovaniu primárneho kostného poškodenia u estrogén deficitných stavov. Ako vyplýva z patofyziologického prehľadu, postmenopauzálna dochádza k akcelerácii kostných strát. Ročný kostný obrat predstavuje u premenopauzálnych žien asi 2 – 5 % v kortikálnej a 15 – 25 % v trabekulárnej kosti. Strata kostnej hmoty začína už v období perimenopauzy. U zdravých žien dochádza počas perimenopauzy k strate 3 – 10 % kostnej hustoty v oblasti chrbtice a počas ďalších 2 – 3 rokov po menopauze k strate ďalších 6 – 14 %. Klinická manifestácia sa môže objaviť už po 8 – 10 rokoch po menopauze. Protektívny účinok cirkulujúceho estradiolu na BMD je prítomný aj u relatívne nízkych koncentrácií a existuje priamy vzťah medzi hladinou estradiolu v plazme a BMD. V štúdií, sledujúcej 274 postmenopauzálnych žien, mali ženy s koncentraciou estradiolu medzi 10 – 25 pg/mL signifikantne ($p < 0,05$) vyššie BMD proximálneho radiusu a chrbtice (4,6; 7,3; 6,8 %) ako tie, ktoré mali hladiny nižšie ako 5 pg/mL. Staršie ženy (> 65 rokov) s koncentraciou estradiolu menej ako 5 pg/mL mali 2,5 násobne vyšší výskyt zlomenín krčka femuru a stavcov ako tie s hladinou medzi 5 – 25 pg/mL

Rizikové faktory osteoporózy

Neovplyvniteľné: Genetická predispozícia – vyššie riziko je u belochov a pacientov s pozitívnou rodinnou anamnézou osteoporotických fraktúr a s gracilným vzrastom. Vek – rizikové obdobia sú najmä pubertálne obdobie, gravidita, kojenie, menopauza u žien a vek nad 70 rokov u mužov. Pohlavie – významnejšie postihnutie žien oproti mužom.

Ovplyvniteľné: Fyzická inaktivita, nízky prívod vápnika v potrave, fajčenie a nadmerný príjem alkoholu.

Diagnostika osteoporózy

Diagnostika osteoporózy bola podrobne rozpísaná vo Via Practica č. 11/2005.

Laboratórne vyšetrenia

1. **Štandardné vyšetrenia** (umožňujú diferenciálnu dg.): krvný obraz, sedimentácia erytrocytov, hladina kalcia a fosforu v sére a ich odpad v moči, elektroforéza bielkovín, hepatálne testy, renálne parametre, vyšetrenie moču, u mužov i testosterón a LH, v prípade ďalšej diagnostiky i sérove hladiny PTH, 25(OH) $_2$ vitamínu, TSH, kortizol v moči, gonadotropíny a onkomarkery.
2. **Špecializované vyšetrenia:** vyšetrenie markerov kostného obratu. Markery kostného obratu sa

v súčasnosti využívajú na: predikciu straty kostnej hmoty, najmä na identifikáciu tzv. fast-losers, t. j. osôb so zvýšeným kostným obratom, predikciu fraktúr nezávisle od stanovenia kostnej hmoty, selekciu pacientov vhodných na začatie antiresorbčnej liečby, monitorovanie efektu liečby. Laboratórne ukazovatele kostného obratu:

- Osteoformácia (sérum): ALP, kostný izoenzym ALP, Osteokalcín, Prokolagén I peptidy, Sialoproteín II, Osteonektín;
- Osteoresorpcia (v moči): Hydroxylyzín, Pyridinolín, Deoxypyridinolín; (v sére): Gama – karboxyglutámová kyselina, Telopeptidy kolagénu I.

Zobrazovacie metódy

Najvýznamnejšiu koreláciu s rizikom fraktúr vykazuje kostná hustota. Na vyhodnotenie hustoty kostí v periférnom alebo centrálnom skelete je k dispozícii celý rad neinvazívnych metód, ako napr.: kvantitatívne ultrazvukové meranie, jednoduchá RTG absorpciometria, dvojité RTG absorpciometria (*dual X-ray absorptiometry* – DXA), spinálna a periférna kvantitatívna počítačová tomografia.

Jedna z najpresnejších metód merania kostnej hustoty v súčasnosti a zároveň referenčná metóda, ktorá je založená na princípe detekcie žiarenia dvoch rôznych energií, je *dvojfotónová denzitometria* (DXA).

Hodnotenie výsledkov denzitometrického vyšetrenia

Výsledok denzitometrického vyšetrenia najčastejšie vyjadrujeme termínom T skóre, ktorý označuje počet štandardných odchýlok (SD), oproti priemernej denzite v skupine rovnakého pohlavia v období dosiahnutia maximálnej kostnej hustoty (t. j. 25 – 35 rokov). Pojmom Z skóre vyjadrujeme počet SD od priemernej kostnej denzity zdravej populácie rovnakého pohlavia korigované už k veku. Tieto kritéria stanovila WHO v r. 1992 a odporúča na základe výsledkov T skóre získaných z denzitometrického vyšetrenia nasledovné rozdelenie: norma: T skóre nad –1, osteopénia: T skóre –1 až –2,5. Osteoporóza: T skóre –2,5 a menej. Manifestovaná osteoporóza: T skóre menej ako –2,5 +osteoporotická fraktúra.

Prevencia osteoporózy

Najvýhodnejší a súčasne najlacnejší spôsob ako znížiť stále narastajúcu incidenciu osteoporotických fraktúr, je prevencia a včasná liečba.

Preventívne opatrenia: Maximalizovať PBM, prevencia vekom podmienených a sekundárne podmienených príčin straty kostnej hmoty, prevencia fraktúr.

Všeobecné princípy: Diéta s adekvátnym obsahom vápnika a vitamínu D, dostatočná a vhodne zložená výživa, pravidelné fyzické cvičenie, zákaz faj-

čenia (menopauza u fajčiarok prichádza skôr, majú urýchlený katabolizmus endogénnych estrogénov).

Terapia osteoporózy

Liečbou osteoporózy je snaha dosiahnuť: prevenciu fraktúr, zvýšenie alebo stabilizáciu zníženej kostnej hustoty, zmiernenie symptómov zlomenín a skeletálnych deformít. Podrobne bolo rozpísané vo Via Practica č. 11/2005. Z tohto dôvodu sa sústreďujeme len na význam HSL.

Hormonálna substitučná liečba (HSL)

Hormonálna substitučná liečba z patofyziologického hľadiska predstavuje jedinú kauzálnu liečbu postmenopauzálny osteoporózy. Samozrejme, že samotná koncentrácia estrogénov v krvi neodzrkadľuje exaktne efektívnosť estrogénov na cieľových orgánoch.

Z tohto dôvodu je enormne náročné a v praxi takmer nemožné individualizovať potrebnú substitučnú dávku estrogénov tak, aby zodpovedala vlastnej endogénnej tvorby.

Znalosti o priaznivom efekte estrogénov sa neustále rozširujú a okrem dávnejšie známych účinkov, ako sú ovplyvnenie klimakterického syndrómu, urogenitálnych problémov, sexuality a osteoporózy, medzi ne v súčasnosti patrí i redukcia rizika kolorektálneho karcinómu, Alzheimerovej choroby, ako i viacerých reumatických, neurologických, kožných a očných ochorení. Najmä v poslednom období (po prezentácii štúdie WHI) je znovu široko diskutovaná otázka vplyvu na kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne ochorenia. Estrogény sú účinnejšie viac na metabolicky aktívnejšiu trabekulárnu kosť, ako na kosť kortikálnu. Z väčšiny štúdií vyplýva, že len dĺžka liečby vie zabezpečiť primeranú efektívnosť estrogénneho účinku. Dôvodom je fakt, že po vysadení liečby, príde opätovne k prevahe osteoresorbčných dejov a vzostupu rizika zlomenín. Estrogénna liečba je o to účinnejšia, o čo skôr od menopauzy sa s ňou začne. Je však efektívna v akomkoľvek veku. Estrogénna, resp. estrogén-gestagénna substitúcia veľmi efektívne zvyšuje BMD a potláča markery kostnej remodelácie. V štúdií PEPI bolo sledovaných 877 postmenopauzálnych žien užívajúcich 0,625 mg konjugovaných estrogénov, 0,625 mg konjugovaných estrogénov a 2,5 mg medroxyprogesterón acetátu, 0,625 mg konjugovaných estrogénov a mikronizovaný progesterón verzus placebo po dobu 3 rokov. Všetky liečebné režimy viedli k významnému vzostupu BMD o 3,5 – 5 % v oblasti chrbtice a 1,7 % v oblasti krčka stehennej kosti.

Priaznivý účinok na redukciu osteoporotických fraktúr bol potvrdený viacerými, prevažne retrospektívnymi, štúdiami. Metaanalýza štúdií sledujúcich efekt hormonálnej substitučnej terapie na výskyt fraktúr potvrdila redukciu rizika na 0,73. Vo vekovej skupine do

60 rokov na 0,67 a vo vekovej skupine nad 60 rokov na 0,88. Štúdia WHI (dvojitoslepá, randomizovaná) sledovala viac ako 16 000 žien, ktoré užívali kombinovanú estrogén-gestagénnu liečbu. Štúdia mala trvať 8 rokov, avšak pre nepriaznivé výsledky ohľadom kardiovaskulárnych ochorení a výskytu rakoviny prsníka, bola ukončená po 5. rokoch. Počas tejto doby bola zaznamenaná 34 % redukcia fraktúr krčku femuru, 23 % redukcia ostatných osteoporotických fraktúr, 24 % redukcia všetkých osteoporotických fraktúr a 34 % redukcia fraktúr chrbtice. Samotné užívanie estrogénov (druhé rameno WHI štúdie) bolo porovnateľné efektívne. Podľa najnovších údajov (druhé rameno ET-WHI štúdie) pretrvával priaznivý efekt samotnej estrogénovej liečby na redukciu rizika všetkých zlomenín o 29 % (redukcia fraktúr krčka stehennej kosti o 35 %, vertebrálnych fraktúr tiež o 35 %) aj 16 mesiacov po vysadení.

Dôležité je zdôrazniť, že pacientky v štúdiu WHI nemali zvýšené riziko osteoporózy, preto sa dá predpokladať, že účinnosť liečby u rizikových skupín bude ešte vyššia. Randomizovaná štúdia sledujúca 2 016 mladších postmenopauzálnych žien (45 – 58 rokov) zistila významnú redukciu fraktúr predlaktia po 5 ročnej liečby 2 mg estradiolu a 1 mg noretisterónu. Údaje z *Million Women Study* potvrdzujú pokles redukcie rizika osteoporotických fraktúr na 62 %, efekt nebol závislý od typu a dávky estrogénu, resp. pridaného gestagénu, časom od vysadenia sa efekt znižoval. Pridanie gestagénov na ochranu endometria, neznižuje účinok estrogénov na kostné tkanivo a niektoré údaje nasvedčujú tomu, že podanie androgénnych gestagénov (noretisterón) môže mať aditívny účinok. Viaceré novšie štúdie potvrdzujú kostný benefit aj pri podávaní nižších dávok estrogénov – 0,3 mg konjugovaných estrogénov, 1 mg estradiolu a estradiolvalerátu. Štúdia HOPE potvrdila vzostup BMD po 2 ročnom podávaní nižšej dávky (0,3 mg konjugovaných estrogénov), efekt bol výraznejší v oblasti chrbtice. Efektívnymi sa javia byť aj gélová, transdermálna a nazálna forma aplikácie.

Pre objektivitu treba priznať, že údaje o redukcii osteoporotických zlomenín sú získané najmä zo štúdií sledujúcich efekt vyšších dávok (0,625 kon-

jugovaných) estrogénov. Efektívnosť nižších dávok bola dokázaná ovplyvnením kostnej denzity a redukcii markerov kostného obratu. Vzostup kostnej denzity a pokles kostného obratu korešpondoval s účinkom vyšších dávok estrogénov, takže logicky možno predpokladať protizlomeninovú schopnosť aj u nižších dávok. Obdobná situácia je s používaním ostatných foriem aplikácie.

Osobitné miesto v HSL má *tibolon*, syntetický steroid s vlastnosťami estrogénu, gestagénu i androgénu. Odpoveď na jeho schopnosť redukovat riziko osteoporotických fraktúr priniesú výsledky štúdie LIFT. V porovnávacej štúdiu zvyšoval tibolón viac BMD a redukoval kostný obrat ako raloxifén. Na základe sledovaní možno konštatovať, že HSL je najefektívnejšia u žien vo vysokom riziku, štíhlych, s minimálnou fyzickou aktivitou.

Záver

Osteoporóza je celospoločenský problém, ktorý si vyžaduje globálnu stratégiu. V minulosti sa považovala skôr za neželateľnú komplikáciu starnutia, a teda za prirodzenú cenu, ktorú nesie so sebou predĺženie dĺžky života. Len relatívne nedávno bola klasifikovaná ako choroba. Jej hlavnou a najčastejšou príčinou je postmenopauzálny deficit estrogénov.

Z osteologického hľadiska možno považovať estrogénnu substitúciu za fyziologickú a veľmi efektívny variant prevencie a liečby osteoporózy. Vzhľadom na nonskeletálne účinky však t.j. hormonálna substitúcia túto indikáciu má len pri súčasnom efekte na klimakterický syndróm. Preferované je podávanie nižších dávok zachovávajúcich benefity pri minimalizácii rizikovosti liečby. Liečba musí byť presne individualizovaná a používaná počas najnutnejšieho obdobia. Po zmenách v indikácii hormonálnej substitúcie nie je okrem suplementácie vitamínom D a kalcium dostupná účinná farmakologická preventívna modalita.

prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.

V. Interná klinika LF UK a FNsP, Ružinovská 6,
826 06 Bratislava – Ružinov
e-mail: payer@ruzinov.fnspsba.sk

Literatúra

1. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis EC, McGowan J, Neuner J, Pettinger M, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Watts NB. Effects of Estrogen Plus Progestin on Risk of Fracture and Bone Mineral Density: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*, Oct 2003; 290: 1729–1738.
2. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National Use of Postmenopausal Hormone Therapy: Annual Trends and Response to Recent Evidence. *JAMA*, January 7, 2004; 291: 47–53.
3. Hulley SB, Grady D. The WHI Estrogen-Alone Trial – Do Things Look Any Better? *JAMA*, April 14, 2004; 291: 1769–1771.
4. Nelson HD. Postmenopausal Estrogen for Treatment of Hot Flashes: Clinical Applications, *JAMA*, April 7, 2004; 291: 1621–1625.
5. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy: Scientific Review. *JAMA*, Aug 2002; 288: 872–881.
6. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA*, Feb 2001; 285: 785–795.
7. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*, Jul 2002; 288: 321–333