

Tibolon

– specyfika działania tkankowego

Tibolone – tissue specific activity

Santiago Palacios (tłum. dr n. med. Jan Dobrowolski)

Specyficzność tkankową tibolonu przypisuje się współdziałaniu różnych złożonych mechanizmów. Udowodniono, że tibolon ulega konwersji do związków o różnej aktywności biologicznej, charakteryzujących się specyficznym powinowactwem do poszczególnych receptorów steroidowych. W rezultacie dochodzi do lokalnych przemian metabolicznych w tkankach docelowych.

Wydaje się, że odpowiedź tkankowa i efekt kliniczny tibolonu w poszczególnych tkankach zależy od mechanizmów i wzajemnych oddziaływań zachodzących w danej tkance.

Słowa kluczowe: tibolon, menopauza, działanie specyficzne na tkanki

(Przegląd Menopauzalny 2002, 3: 11–16)

1. Specyficzne działanie tibolonu na tkanki

1.1. Dane przedkliniczne

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że *in vivo* tibolon może wykazywać zarówno działanie estrogenne, progestagenne i androgenne.

W teście Allen-Doisy'ego – służącym do oceny aktywności estrogennej substancji na tkankę pochwy szczurzy – tibolon wykazuje słabe działanie estrogenne, odpowiadające 10-procentowej aktywności etynyloestradiolu [47].

Używając testu transformacji endometrium u królików stwierdzono, że tibolon ma działanie progestagenne na endometrium. Siła działania tibolonu odpowiadała w przybliżeniu 1/8 aktywności norethisteronu. Przy użyciu testu Herschbergera zaobserwowano, że tibolon wykazuje działanie androgenne u wykastrowanych szczurów płci męskiej, przy czym aktywność androgenna jest słaba i stanowi 1/20 działania metylotestosteronu [23].

Badania przeprowadzone na modelu szczurów po ovariectomii udowodniły, że tibolon wykazuje korzystny wpływ na masę kostną poprzez hamowanie re-

sorpcji kości i tym samym utrzymanie masy kostnej na stałym poziomie. Działanie to jest porównywalne do działania estradiolu.

O estrogennym działaniu tibolonu na układ kostny dowodzi fakt, że aktywność tego związku jest hamowana przez antyestrogeny, a nie przez antyprogestageny czy antyandrogeny. W dodatku tibolon korzystnie wpływa na stan kości, w podobny sposób jak etynyloestradiol [11].

W badaniach na zwierzętach [28, 47] wykazano, że tibolon nie powoduje przerostu błony śluzowej macicy. Zaobserwowano stany patologiczne błony śluzowej macicy u szczurów, którym podawano etynyloestradiol. Natomiast podanie tibolonu szczurom nie wywołało tych objawów.

1.2. Dane kliniczne

Dane kliniczne wskazują, że profil kliniczny tibolonu oferuje wiele korzyści dla kobiet po menopauzie. Tibolon działa jak estrogen, łagodząc objawy klimateryczne, takie jak uderzenia gorąca i poty.

Pojedyncza dawka dzienna 2,5 mg w leczeniu tych dolegliwości jest równie skuteczna jak estrogeny [40].

Institute Palacios of Woman's Health, Madryt, Hiszpania



Tibolon stymuluje produkcję endogennych opioidów, w szczególności wydzielanie β -endorfin [5, 44], które nie tylko poprawiają nastrój, lecz mają działanie przeciwlękowe i zmniejszają objawy bezsenności. Trwają dyskusje, czy poprawa jest wynikiem niezależnego działania tibolonu, czy też jest skutkiem efektu *domina*, tzn. efektem powstałym wskutek dobrego samopoczucia po złagodzeniu objawów klimakterycznych [39, 40].

Tibolon działa korzystnie na *libido*, najprawdopodobniej dzięki swojej komponentce androgennej [33].

Tibolon posiada istotny estrogeny wpływ również na nabłonek pochwy.

W 2-letnim kontrolnym badaniu klinicznym, w którym podawano tibolon w dziennej dawce 2,5 mg, zaobserwowano istotne zwiększenie indeksu kariopyknozy i subiektywne zmniejszenie suchości pochwy i dyspareunii [41], co mogło spowodować poprawę doznań seksualnych.

Tibolon wykazuje estrogenne działanie na układ kostny. U kobiet we wczesnym okresie menopauzy codzienne podawanie tibolonu przez 2 lata istotnie zwiększyło gęstość mineralną kości beleczkowej i korowej [2].

Dlatego też tibolon wydaje się być równie skuteczny jak tradycyjna hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w zapobieganiu osteoporozie pomenopauzalnej [1, 2, 14, 32].

U starszych kobiet po menopauzie z osteoporozą w wywiadzie tibolon w dziennej dawce 2,5 mg znacznie zwiększa gęstość mineralną kości w porównaniu z *placebo*, zarówno w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, jak i szyjce kości udowej [37].

Nie stwierdzono typowego działania estrogennego tibolonu na poziom lipidów w surowicy krwi i lipoprotein. Zaobserwowano spadek poziomu HDL-cholesterolu [3, 21, 27], natomiast stężenie LDL-cholesterolu nie uległo zmianie [3, 21].

Tibolon powoduje obniżenie trójglicerydów [27], lub nie wywiera wpływu na poziom tej frakcji [21].

Tibolon – działając jak estrogen – zmniejsza stężenie lipoproteiny (a) [3, 21].

Opublikowane niedawno wyniki badań prospektywnych potwierdziły, że tibolon różni się od tradycyjnej HTZ odmiennym wpływem na poziom HDL-cholesterolu, apolipoproteiny AI oraz stężenie trójglicerydów [4]. Lek ten nie wpływa na krzepnięcie, zwiększa poziom antytrombiny-III, plazminogenu oraz nasila aktywność fibrynolityczną, zmniejszając jednocześnie stężenie fibrynogenu [27, 48], co może być korzystne dla kobiet po menopauzie.

Tibolon nie powoduje zmian wartości ciśnienia krwi i częstości tętna, a także po 6 mies. leczenia wykazuje korzystne działanie inotropowe u kobiet z cukrzycą insulinoniezależną, zwiększając pojemność minutową serca, pojemność wyrzutową serca oraz szybkość przepływu krwi podczas skurczu i rozkurczu lewej komory serca [38].

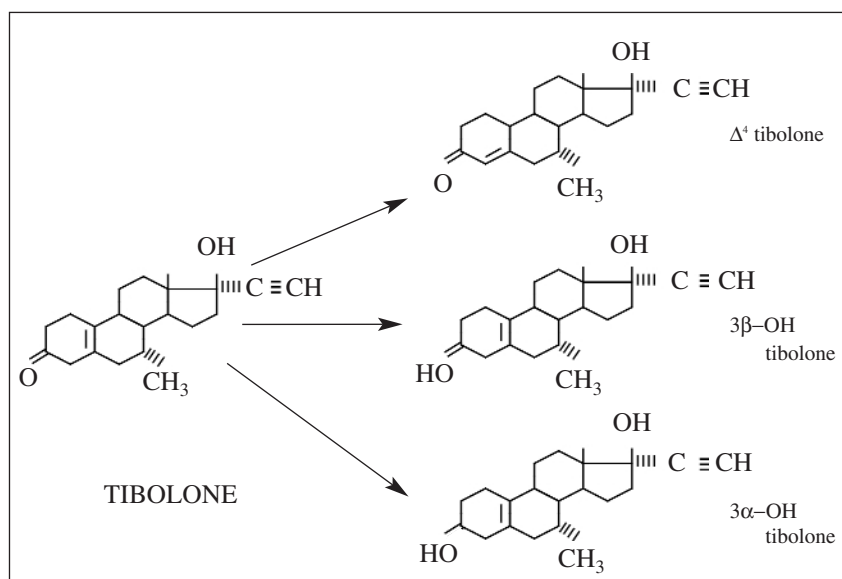
Jednym z głównych ograniczeń stosowania konwencjonalnej HTZ może być wzrost ryzyka wystąpienia raka piersi, będący wynikiem długookresowej terapii estrogenowej [7, 24]. Tylko w kilku badaniach oceniano bezpośredni związek pomiędzy stosowaniem tibolonu a występowaniem raka piersi. Dostępne dane sugerują jednak, że terapia Livialem nie zwiększa ryzyka wystąpienia raka sutka zarówno u kobiet, u których wcześniej obserwowano zmiany patologiczne w piersiach, jak i tych, u których takie zmiany nie wystąpiły [18].

Częstym działaniem niepożądanym podczas stosowania HTZ, które może być przyczyną przedwczesnej rezygnacji z leczenia jest objaw bolesności piersi.

Podczas stosowania tibolonu rzadko obserwuje się tego typu objawy, co niewątpliwie prowadzi do zmniejszenia częstotliwości odstawienia leku [13, 18].

U kobiet po menopauzie otrzymujących tibolon, tkliwość piersi występuje znacznie rzadziej niż podczas stosowania tradycyjnej HTZ [22, 50].

Ponadto – w przeciwieństwie do wpływu tradycyjnej HTZ na wyniki badań mammograficznych – tibolon nie zwiększa gęstości mammograficznej sutka [18, 45], a zatem stosowanie tibolonu nie zmienia czułości badań mammo-



Ryc. 1. Budowa chemiczna tibolonu i jego głównych metabolitów



graficznych przy wykrywaniu wczesnych stadiów raka piersi.

Należy też zauważyć, że tibolon wykazuje antyestrogenne działanie na endometrium. U 90–96% kobiet stosujących tibolon zaobserwowano atrofię błony śluzowej macicy [16, 17, 31]. Podczas terapii tiboloniem częstotliwość występowania krwawień była mniejsza niż przy stosowaniu tradycyjnej HTZ [12].

Oprócz tego stwierdzono, że lek ten powoduje zmniejszenie grubości endometrium u kobiet pomienopauzalnych, stosujących wcześniej HTZ [31].

Podsumowując, należy podkreślić, że tibolon wykazuje specyficzne działanie na tkanki, wywołujące precyzyjne zmiany hormonalne w poszczególnych tkankach docelowych, wynikiem czego jest łagodzenie objawów klimakterycznych i zapobieganie długotrwałym skutkom menopauzy. Tibolon jest lekiem skutecznym, bezpiecznym pod względem wpływu na sutek i endometrium, pozbawionym niepożądanych działań hormonalnych.

2. Specyficzne działanie Tibolonu na tkanki: sugerowane mechanizmy

Steroidy płciowe wykazują określone oddziaływanie na tkanki nie tylko poprzez wiązanie się z ich receptorami. Składa się na to wiele czynników, takich jak powinowactwo do receptora, lokalizacja (dystrybucja, koncentracja) różnych receptorów w rozmaitych tkankach, a także interakcje ze specyficznymi tkankowo korepresorami i koaktywatorami oraz czynnikami transkrypcyjnymi.

Ponadto charakterystyczny tkankowo specyficzny metabolizm hormonu może mieć też wpływ na jego oddziaływanie na tkanki [34].

Zatem specyficzne działanie hormonalne tibolonu na tkanki wydaje się zależeć od dwóch mechanizmów biologicznych: metabolizmu tibolonu oraz powinowactwa jego metabolitów do receptorów steroidowych. Możliwe jest, że jeden z tych mechanizmów dominuje w danej tkance.

Drogi przemian metabolicznych wydają się odgrywać ważną rolę w specyficznym działaniu tibolonu na endometrium [43], podczas gdy w tkance kostnej, w której tibolon działa jak estrogen, aktywność ta opie-

ra się głównie na klasycznym wiązaniu z receptorem estrogenowym [11].

Po podaniu doustnym tibolon ulega przemianie do głównych metabolitów: 3α -OH, 3β -OH oraz Δ -4 izomeru (ryc. 1.). Ponieważ pochodne te mają różne powinowactwo do poszczególnych receptorów, ich działanie zależy nie tylko od interakcji tibolonu z receptorem, ale również od interakcji poszczególnych metabolitów z jednym lub kilkoma receptorami steroidowymi. W związku z tym, że tibolon może podlegać przemianie w tkance docelowej, działanie tego leku w tej tkance zależy od miejscowego metabolizmu oraz od metabolitu dominującego w danej tkance. Innymi słowy, na poziomie tkanki docelowej zachodzi specyficzna przemiana metaboliczna, powodująca specyficzną odpowiedź tkanki, a zatem specyficzną reakcję kliniczną.

W endometrium odpowiedź tkankowo specyficzna jest wynikiem określonego metabolizmu miejscowego oraz charakterystycznych właściwości tibolonu pod względem wiązania się z receptorami steroidowymi.

W badaniu *in vitro* – gdzie oceniano ludzkie komórki błony śluzowej macicy – [34], zidentyfikowano dehydrogenazę (izomerazę) 3β -hydroksysteroidową (3β -HSD/I) – białko, będące specyficznym, miejscowym katalizatorem przemiany tibolonu w Δ -4 pochodną. Metabolit ten wykazuje silniejsze właściwości progestagenne i słabsze estrogenne niż jego prekursor.

W ludzkim modelu endometrium [35], Δ -4 izomer nie wykazywał powinowactwa do receptora estrogenowego, natomiast wykazywał silniejsze powinowactwo do receptora progestagenowego i androgenowego niż sam tibolon (tab. I).

Ponadto tibolon i jego pochodne mogą wpływać na metabolizm komórkowy, charakterystyczny dla tkanki błony śluzowej macicy [9, 30].

Jeżeli rozważa się wpływ tibolonu na sutek, logicznie jest zadać pytanie czy tibolon wykazuje, czy też nie estrogenne działanie na tkankę gruczołową piersi, co w konsekwencji zwiększyłoby ryzyko wystąpienia raka sutka.

Wysunięto tezę, że estradiol stymuluje rozrost komórek sutka poprzez stymulację protoonkogenów, a także czynników wzrostu zarówno w prawidłowych komórkach, jak i liniach komórek raka sutka [8, 9, 10, 29, 42, 46, 49] sugerując, że nasilenie proliferacji komórek jest jednym z wielu etapów przekształcania się prawidłowych komórek w komórki nowotworowe.

Tab. I. Specyficzne powinowactwo Tibolonu i jego metabolitów do poszczególnych receptorów [30]

	Receptor estrogenowy	Receptor progestagenowy	Receptor dla androgenów
tibolon	+	+	+
$3\alpha/3\beta$ -OH-tibolon	+	–	–
izomer Δ^4 -tibolonu	–	+	+



Badania przeprowadzone przez Gompela [19, 20] – na pierwotnych kulturach prawidłowych ludzkich komórek gruczołowych piersi oraz na liniach komórek raka sutka wywołanych hormonalnie – wskazują, że tibolon jak i Δ -4 izomer zachowują się jak progestagen w normalnych komórkach sutka, podczas gdy 3-OH pochodne nie wykazują działania estrogennego powodującego proliferację komórek.

W dodatku tibolon i Δ -4 izomer wykazują proapoptyczne działanie w komórkach piersi.

W innych modelach guzów *in vitro* i *in vivo* również zaobserwowano, że tibolon nie wykazuje działania estrogennego lub bardzo słabe (mniej niż 1% działania estradiolu) [25, 26].

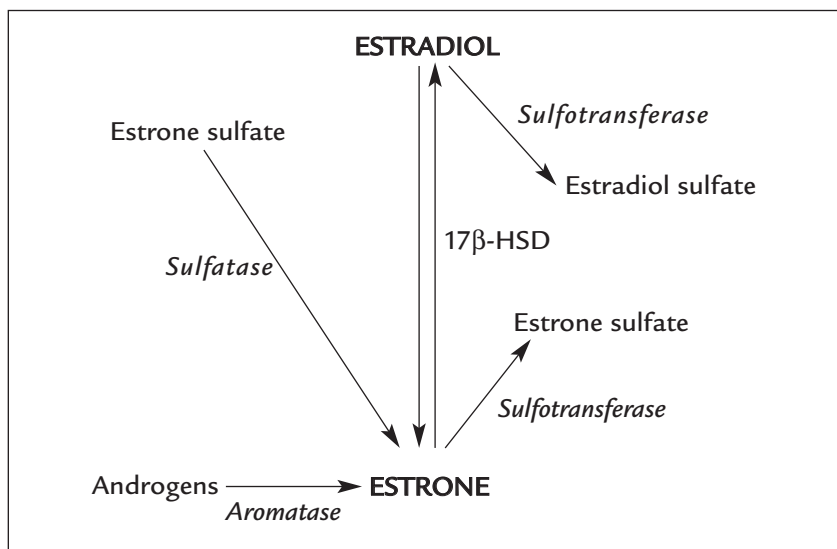
W modelu profilaktycznym tibolon nie tylko hamował rozrost już istniejących nowotworów, lecz również opóźniał rozwój guzów i hamował ich wzrost [25].

To silne działanie hamujące rozwój nowotworu może być efektem działania progestagenego i/lub androgenego zarówno tibolonu, jak i jego metabolitu – Δ -4 izomeru.

Ponadto tibolon, jak i jego metabolity hamują wydzielanie enzymów biorących udział w biosyntezie estradiolu w komórkach sutka [35] (ryc. 2.).

Tibolon zwiększa aktywność dehydrogenazy 17 β -hydroksysteroidowej w ludzkich komórkach gruczołowych piersi i w ten sposób stymuluje konwersję estradiolu w estron – pochodną mającą słabsze działanie estrogenne [19, 20].

W hormonozależnych komórkach raka piersi (MCF – 7, T47D), tibolon i jego główne metabolity hamują syntezę estradiolu poprzez blokadę działania sulfatazy



Ryc. 2. Przemiana metaboliczna estrogenów w ludzkich komórkach piersi [35]

i dehydrogenazy 17 β -hydroksysteroidowej w tych komórkach [6, 36] i wykazują tym samym działanie progestagenne, podobne do działania octanu nomegestrolu w ludzkich komórkach raka sutka [5].

Wnioski

Ze względu na profil kliniczny tibolon wydaje się być alternatywą dla tradycyjnej HTZ. Związek ten wywołuje estrogenne działanie w tych tkankach, gdzie jest to pożądane, natomiast nie wykazuje tego działania w miejscach, gdzie mogłoby to być szkodliwe. Ten efekt kliniczny tibolonu widoczny jest dzięki specyficznemu działaniu tego syntetycznego hormonu steroidowego i jego metabolitów na tkanki docelowe. Dochodzi wówczas do interakcji różnych mechanizmów, które zależą od miejsca tkanki docelowej. Wśród tych przemian można wyróżnić konwersję tibolonu do jego głównych metabolitów – związków o różnej aktywności biologicznej, poprzez klasyczną interakcję z receptorami hormonów steroidowych, specyficzny, lokalny metabolizm i miejscowe oddziaływanie na procesy przemiany po nasilenie różnicowania i apoptozy komórek.

Summary

Tibolone's tissue specific activity may be explained by the interplay of several mechanism, such as the metabolic conversion of tibolone to compounds with different biological activity, the classical interaction with the steroid receptor and the specific local metabolism, within the target tissue. Therefore, the tissue response and thus the clinical effect produced by tibolone in a given tissue seem to depend on the predominating mechanism and interactions present in that tissue.

Key words: Tibolone, menopause, tissue specific activity



Piśmiennictwo

1. Beardsworth SA, et al. *Prevention of postmenopausal bone loss at lumbar spine and upper femur with tibolone: a 2-year randomised controlled trial*. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106 (7): 678-83.
2. Berning B, et al. *Effects of withdrawal of HRT with tibolone on bone mineral density in early postmenopausal women. Data on Livial (tibolone)*. Presented at the 1996 World Congress on Osteoporosis, Amsterdam, The Netherlands.
3. Bjarnason NH, et al. *Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease*. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82 (6): 1752-6.
4. Castelo-Branco C, et al. *Two-year prospective and comparative study of the effects of tibolone on lipid pattern, behaviour of apolipoproteins. AI and B. Menopause* 1999; 6 (2): 92-7.
5. Chetrite G, et al. *Effect of nomegestrol acetate on estrone-sulphatase and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activities in human breast cancer cells*. J Steroid Biochem Mol Biol 1996; 58 (5-6): 525-31.
6. Chetrite G, et al. *Effect of tibolone (Org OD 14) and its metabolites on estrone sulphatase activity in MCF-7 and T-47D mammary cancer cells*. Anticancer Res 1997; 17 (1A): 135-40.
7. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer*. Lancet 1997; 350: 1047-59.
8. Dickson RB, et al. *Estrogenic regulation of growth and polypeptide growth factor secretion in human breast carcinoma*. Endocr Rev 1987; 8 (1): 29-43.
9. Dubik D, et al. *Stimulation of c-myc oncogene expression associated with estrogen-induced proliferation of human breast cancer cells*. Cancer Res 1987; 47: 6517-21.
10. Dubik D, et al. *Transcriptional regulation of c-myc oncogene expression by estrogen in hormone-responsive human breast cancer cells*. J Biol Chem 1988; 263 (25): 12705-8.
11. Edervén AG, et al. *Tibolone, a steroid with a tissue – specific hormonal profile, completely prevents ovariectomy – induced bone loss in sexually mature rats*. J Bone Miner Res 1999; 14 (11): 1963-70.
12. Egarter C, et al. *Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climacteric complaints*. Maturitas 1996; 23 (1): 55-62.
13. Erel CT, et al. *Mammographic changes in women receiving tibolone therapy*. Fertil Steril 1998; 69 (5): 870-5.
14. Flippuner K, et al. *Prevention of postmenopausal osteoporosis in a comparative study with tibolone, oral estradiol and transdermal estradiol. Data on Livial (tibolone)*. Presented at the 1996 World Congress on Osteoporosis, Amsterdam, The Netherlands.
15. Genazzani AR, et al. *β -Lipoprotein and β -endorphin in physiological and surgical menopause*. J Endocrinol Invest 1981; 4: 375-8.
16. Genazzani AR, et al. *Org 14 OD and the endometrium*. Maturitas 1991; 13 (3): 243-51.
17. Ginsburg J, et al. *Cause of vaginal bleeding in postmenopausal women taking tibolone*. Maturitas 1996; 24 (1-2): 107-10.
18. Ginsburg J, et al. *Clinical experience with tibolone (Livial®) over 8 years*. Maturitas 1995; 21: 71-6.
19. Gompel A, et al. *The effect of tibolone on proliferation, differentiation and apoptosis in normal breast cells*. Gynaecol Endocrinol 1997; 11 (Supl. 1): 77-9.
20. Gompel A, et al. *Tibolone (Org OD 14) actions on normal and breast cancer cells*. In: 16th World Congress on Fertility and Sterility and the 54th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine (Abstract P-191). San Francisco, CA, 1998.
21. Haenggi W, et al. *Long-term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein (a): a randomised study*. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104 (6): 708-17.
22. Hammar M, et al. *A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms*. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105 (8): 904-11.
23. Hershberger LG, et al. *Myotrophic activity of 19-nortestosterone and other steroids determined by the modified levator muscle method*. Proc Soc Exp Biol Med 1953; 83: 175-80.
24. Kenemans P, et al. *Hormone replacement therapy and breast cancer*. Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol 1996; 67: 1-4.
25. Kloosterboer HJ, et al. *Effect of tibolone (Livial®) and its metabolites on the growth of DMBA induced tumors in rats*. Acta Obstet Gynaecol Scand (Abstr P8623) 1997; 76 (Supl. 167: 5): 59.
26. Kloosterboer HJ, et al. *Effects of progestagens and Org OD 14 in vitro and in vivo tumor models*. J Steroid Biochem Mol Biol 1994; 49 (4-6): 311-8.
27. Kloosterboer HJ, et al. *Long-term effects of Org 14 OD on lipid metabolism in postmenopausal women*. Maturitas 1990; 12 (1): 37-42.
28. Kloosterboer HJ. *Tibolone and its metabolites: pharmacology, tissue specificity and effects in animal models of tumors*. Gynecol Endocrinol 1997; 11 (Supl. 1): 63-8.
29. Leygue E, et al. *Estradiol stimulates c-myc proto-oncogenes expression in normal human breast epithelial cells in culture*. J Steroid Biochem Mol Biol 1995; 52 (4): 299-305.
30. Markiewicz L, et al. *In vitro evaluation of estrogenic, estrogen antagonist and progestagenic effects of a steroidal drug (Org OD 14) and its metabolites on human endometrium*. J Steroid Biochem 1990; 35 (5): 535-41.
31. Meuwissen JH, et al. *Regression of endometrial thickness in combination with reduced withdrawal bleeding as a progestational effect of tibolone in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy*. Maturitas 1995; 21 (2): 121-5.
32. Milner MH, et al. *Bone mineral density changes during 2 years of treatment with Livial or Prempak-C, in postmenopausal women. Data on Livial (tibolone)*. Presented at the 1996 World Congress on Osteoporosis, Amsterdam, The Netherlands.
33. Palacios S, et al. *Changes in sex behaviour after menopause: effects of tibolone*. Maturitas 1995; 22: 155-61.
34. Palacios S, et al. *Presente y futuro de los receptores esteroideos*. In: Palacios S, editor. *Receptores esteroideos y mecanismo de acción hormonal*. Ediciones Mirpal, Madrid, 1996.
35. Pasqualini JR, et al. *Control of estrone sulfatase activity in human breast cancer cells: effect of tibolone and its metabolites*. Gynecol Endocrinol 1997; 11 (Supl. 1): 69-75.
36. Pasqualini JR, et al. *Estrone sulphatase and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activities in human breast cancer. Inhibitory effect by tibolone and its metabolites*. Acta Obstet Gynaecol Scand (Abstr FC6136) 1997; 76 (Supl. 167: 3): 35.
37. Paulov PW, et al. *Double-blind, placebo-controlled study of the effects of tibolone on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women with and without fractures*. Gynaecol Endocrinol 1999; 13 (4): 230-7.
38. Prelevic GM, et al. *The effect of tibolone on cardiac flow in postmenopausal women with non-insulin diabetes mellitus*. Maturitas 1997; 27 (1): 85-90.
39. Ross LA, et al. *Psychological effects of hormone replacement therapy: a comparison of tibolone and sequential estrogen therapy*. J Psychosom Obstet Gynaecol 1999; 20 (2): 88-96.
40. Ross LA, et al. *Tibolone and climacteric symptoms*. Maturitas 1995; 21 (2): 127-36.
41. Rymer J, et al. *A study of effect of tibolone on the vagina in postmenopausal women*. Maturitas 1994; 18: 127-33.
42. Santos GF, et al. *Estrogen-induced post-transcriptional modulation of c-myc proto-oncogene expression in human breast cancer cells*. J Biol Chem 1988; 263 (20): 9565-8.
43. Tang B, et al. *Human endometrial 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase can locally reduce intrinsic estrogenic/progestagenic activity ratios of a steroid drug (Org OD 14)*. J Steroid Biochem Biol 1993; 45 (5): 345-51.
44. Taskin O, et al. *Placebo controlled cross-over study of the effects of tibolone on premenstrual symptoms and peripheral β -endorphin concentration in premenstrual syndrome*. Hum Reprod 1998; 13 (9): 2402-5.
45. Valdivia I, et al. *A 1 year evaluation on mammary radiographic density (MxDx) changes with different HTRs regimens in climacteric women*. Acta Obstet Gynaecol Scand (Abstr. P48.8) 1997; 76 (Supl. 176: 2).
46. van der Burg B, et al. *Direct effects of estrogen of c-fos and c-myc proto-oncogene expression and cellular proliferation in human breast cancer cells*. Mol Cell Endocrinol 1989; 64 (21): 223-8.
47. van der Vies J. *Pharmacological studies with (7 α , 17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-5 (10)-en-20-yn-3-one (Org OD 14)*. Maturitas 1987; Supl. 1: 15-24.
48. Walker ID, et al. *The effect of the synthetic steroid Org 14 OD on fibrinolysis and blood lipids in postmenopausal women*. Thromb Haemost 1985; 53 (3): 303-5.
49. Weisz A, et al. *Estrogen induces expression of c-fos and c-myc proto-oncogenes in rat uterus*. Mol Endocrinol 1988; 2 (9): 816-24.
50. Winkler UH, et al. *Effects of Livial and Kliogest on climacteric symptoms and endocrinological parameters: a randomised double-blind study*. Acta Obstet Gynaecol Scand (Abstract P8613) 1997; 76 (Supl. 167: 5): 57.

Adres do korespondencji

Institute Palacios of Woman's Health, c/o Jorge Juan 36
28001 Madrid, Hiszpania
tel. +34-91-5780517
faks +34-91-4319951
e-mail: instituto.palacios@retemail.es (S. Palacios)

