

# MITI IN RESNICE O HORMONSKEM NADOMESTNEM ZDRAVLJENJU

## MYTHS AND TRUTHS ABOUT HORMONE REPLACEMENT THERAPY

AVTOR / AUTHOR:

Marko Mlinarič, dr. med., spec.

*Ginekološka ambulanta,*

*Cesta zmage 1, 1410 Zagorje ob Savi*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: info@ginekoloska-ambulanta.si

## 1 DEMOGRAFSKI PODATKI

Leta 2020 je bilo v Sloveniji 2.095.861 prebivalcev, od tega 49,9 % žensk. Žensk, starejših od 50 let, je bilo 44,4 % ženske, oziroma 22,2 % celotne populacije. Zaskrbljujoče je staranje prebivalstva, saj se je od leta 2009 odstotek žensk, starejših od 50 let, v populaciji vseh žensk povečal za 5,0 %, moških, starejših od 50 let, v populaciji vseh moških pa celo za 5,3 % (1). Leta 2018 je bila pričakovana življenjska doba ob rojstvu 84,4 let za ženske in 78,5 let za moške (2). Navedeni podatki kažejo, da se večja delež starejše populacije (slika 1), hkrati pa tudi ženske velik del svojega življenja preživijo v obdobju po menopavzi. Število prebivalcev, starejših od 65 let, se v Sloveniji hitreje povečuje v primerjavi z Evropo (3). Nedvomno to pomeni, da menopavzna medicina postaja vse pomembnejši del zdravstva.

## POVZETEK

V procesu staranja pride pri ženskah do usihanja delovanja jajčnika in zato je produkcija ženskih spolnih hormonov vse manjša, postopno jih jajčnik preneha izdelovati. Zaradi pomanjkanja hormonov se pojavijo neprijetni simptomi, ki vključujejo med drugim neredne menstrualne cikle, ki nazadnje pripeljejo do izgube menstruacije, vročinske oblike, motnje razpoloženja in spomina, suhost nožnice in boleče spolne odnose ter uhajanje urina. Dalj časa trajajoče pomanjkanje hormonov pa predvsem dvigne tveganje za srčno-žilna obolenja in posledično ishemične kapi ter osteoporozo. Nujno je prepoznati pacientke, ki imajo težave ali so ogrožene za razvoj bolezni. Ponudimo jim lahko hormonsko nadomestno zdravljenje, ki je izjemno učinkovito in varno, če pred uvedbo opravimo ustrezne preiskave, upoštevamo indikacije in kontraindikacije ter pacientko po uvedbi zdravljenja ustrezno nadziramo. S tem se zmanjša tveganje za razvoj srčno-žilnih bolezni in osteoporoze ter pomembno izboljša počutje, spolna funkcija in znaki urogenitalnega sindroma ter tako pomembno izboljša kvaliteto življenja.

## KLJUČNE BESEDE:

menopavza, menopavzna medicina, multidisciplinarna obravnava, hormonsko nadomestno zdravljenje

## ABSTRACT

During ageing, the production of female sex hormones by ovaries gradually decreases until it ends altogether. Hormone deficiency provokes unpleasant symptoms which may include irregular menstrual cycles finally resulting in amenorrhea, as well as mood swings and memory problems, vasomotor symptoms, vaginal dryness, dyspareunia and urinary incontinence. Long lasting hormone deficiency heightens the risk of cardiovascular diseases, the risk for ischemic stroke and osteoporosis. It is necessary to identify patients with problems and with higher risk for these diseases. We can offer them hormone replacement therapy, which is extremely efficient and safe way of treatment, provided it is implemented in a correct manner. We should carefully select patients suitable for therapy, perform necessary exams before starting it, use it according

to indications and contraindications and monitor patients closely during the process. With therapy we not only reduce the risk for cardiovascular diseases, ischemic stroke and osteoporosis, but also greatly improve general well-being, sexual function, as well as the signs and symptoms of urogenital atrophy and quality of life.

#### KEY WORDS:

menopause, menopausal medicine, multidisciplinary treatment, hormone replacement therapy

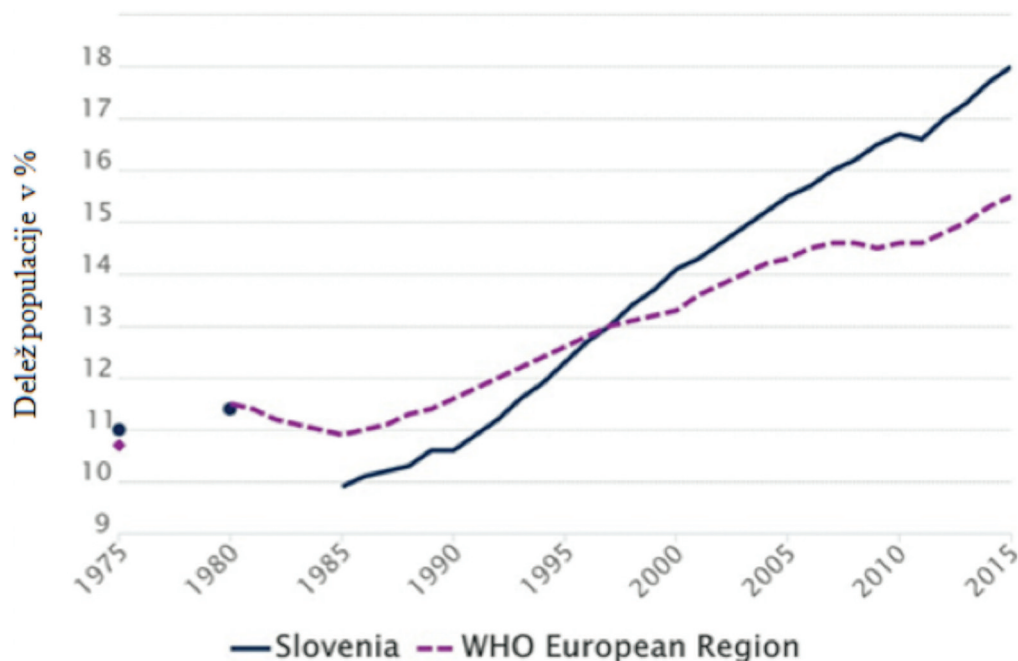
#### ALI STE VEDELI?

- Na dan 1. 7. 2019 je bilo prvič več moških prebivalcev Slovenije kot žensk.
- Pred objavo Wilsonove knjige »*Feminine forewer*« je bila menopavza tabu, o kateri se ni govorilo in je bilo malo raziskav tega pomembnega obdobja v življenju žensk.

progo istega leta objavil članek s precej čustvenim naslovom »*The fate of the nontreated postmenopausal woman: a plea for the maintenance of adequate estrogen from puberty to the grave*«. V njem pomenopavzo označi kot bolezen pomanjkanja, podobno kot diabetes, le da gre v prvem primeru za pomanjkanje estrogena (8). Članek povzema takratna sodobna dognanja o fizioloških spremembah in posledicah na zdravje in počutje žensk, ki nastanejo z usihanjem in kasneje prenehanjem delovanja jajčnika. Za težave ponuja tudi rešitev – estrogensko hormonsko zdravljenje. Še več, avtor trdi, da odrekanje hormonskega zdravljenja žensk ne prikrajša zgolj za zdravje, ampak tudi za njihovo »ženskost«, spolnost in mladost. Takrat še niso vedeli, da so vročinski oblivi, neredne menstruacije, spremembe razpoloženja, urogenitalni sindrom in pozne posledice, kot so kardiovaskularne bolezni in

## 2 ZGODOVINSKO OZADJE

Hormonsko zdravljenje ni iznajdba sodobnega časa, ampak nas spremlja že zelo dolgo. Že davnega leta 1932 sta Allen in Doisy prvič izolirala ovarijski hormon (4) in le nekaj let zatem je bil na voljo prvi preparat z estrogenom (5, 6). Doba *hormonskega nadomestnega zdravljenja (HNZ)* se najverjetneje prične z objavo članka ameriškega ginekologa Wilsona in sodelavcev leta 1963 (7). Wilson je skupaj s so-



Slika 1: Delež populacije (%), stare 65 let in več, v Sloveniji in Evropi v obdobju od 1975 do 2015 (3).

Figure1: Percentage of population over 65 years of age in Slovenia and Europe between 1975 and 2015 (3).



osteoporoza med seboj povezane z istim vzrokom – pešanjem in nato prenehanjem ovarijske funkcije. Zato so se zdravniki posameznih problemov lotevali izolirano. Zdravljenje s hormoni je bilo v tistih časih bolj izjema in so ga uporabljali le endokrinologi in ginekologi, drugi pa ga niso bili vešči oziroma ga niso poznali. Nasploh je bila menopavza tabu, o katerem se ni veliko govorilo (9).

Z objavo knjige »*Feminine forewer*«, ki jo je napisal Wilson in je izšla leta 1966, se je z možnostjo hormonskega zdravljenja in ohranjanja večne mladosti seznanila širša strokovna in predvsem laična javnost (10). Raziskave iz tistega časa so pokazale, da so ženske iz držav, kjer je knjiga izšla, bile bolj informirane o možnosti hormonskega zdravljenja in so ga tudi pogostejše zahtevale (11).

Nedvomno so bili to prelomni dogodki, ki so dvignili zanimanje za obdobje menopavze, pospešili raziskave s tega področja in povečali znanje o fizioloških in patofizioloških procesih ter ponudili razne režime hormonskega in ostalega podpornega zdravljenja.

Pred Wilsonovim člankom se je zdravljenje s hormoni uporabljalo redko. S popularizacijo se je veliko predpisoval predvsem estrogen. Porast števila primerov endometrijskega karcinoma je v 70. letih vzpodbudil študije, ki so vzročno povezale uporabo estrogena z endometrijskim karcinomom. Ne glede na to pa zaradi vseh pozitivnih učinkov niso odsvetovali uporabe estrogena, ampak so priporočali dodatek progesterona, da se zaščiti endometrij (12, 13).

Sledilo je obdobje, ko se je estrogen uporabljal samo za zdravljenje pri ženskah, ki niso imele maternice, pri drugih pa je bilo zdravljenje kombinirano. Še v 90. letih so ginekologi vsem ženskam ponudili oziroma predpisali HNZ v obdobju perimenopavze (sedaj menopavzni prehod) za preprečitev nastanka klimakteričnih težav in zmanjšanje možnosti nastanka kardiovaskularnih bolezni in osteoporoze.

Prelomnica je bila objava članka v medicinski reviji JAMA leta 2002 o predčasno zaključeni študiji Women's Health Initiative (WHI), v kateri so proučevali dolgoročne pozitivne učinke kombiniranega hormonskega zdravljenja v Ameriki. V zaključku so zapisali, da je tveganje za zaplete pri vseh zdravljenih ženskah preseglo koristne učinke in zato naj se kombinirana oblika hormonskega zdravljenja ne bi predpisovala za preprečevanje kardiovaskularnih obolenj (14). Članek je imel velik vpliv in predpisovanje hormonskega zdravljenja se je zelo zmanjšalo. V naslednjih letih so številna strokovna srečanja in številni strokovni članki podrobno analizirali celotno študijo, protokole in statistično analizo, uporabljeno pri analizi podatkov, dobljenih v študiji in pri članku, objavljenem v reviji JAMA. Narejenih naj bi bilo več napak in zato priporočila o neuporabi hormonov v zdra-

### ALI STE VEDELI?

- Hormonsko nadomestno zdravljenje je ob upoštevanju indikacij, kontraindikacij in protokolov spremljanja varno in učinkovito ter pomembno vpliva na obolevnost in kvaliteto življenja. Pomembna pa je individualna obravnava in prilagoditev zdravljenja vsaki pacientki.
- Ustrezna kombinacija hormonskega nadomestnega zdravljenja ščiti endometrij pred razvojem raka in nerakavih obolenj.
- Hormonsko nadomestno zdravljenje ugodno vpliva na krvi tlak, telesno težo, urejenost sladkorne bolezni, kostno gostoto, dviguje pa incidenco raka dojke, zato morajo imeti pacientke redne kontrole.
- Pred uvedbo hormonskega nadomestnega zdravljenja je nujen obisk ginekologa, ki naredi ustrezne preiskave za izključitev hormonsko odzivnih neoplazem.
- Lokalna hormonska terapija za ublažitev urogenitalnega sindroma je varna tudi v poznih letih pri pacientkah, ki nimajo kontraindikacij (npr. prebolel rak dojke, materničnega telesa in podobno).

vljenju niso bila ustrezna. Žal nikoli ne bomo vedeli, koliko pacientk z zmernimi ali hudimi težavami je utrpelo resno škodo na zdravju, ker so jim zaradi teh dogodkov odrekli zdravljenje s hormoni (15, 16).

Podrobnejše analize podatkov, dobljenih v študiji WHI in tudi drugih študijah, so pokazale, da je pri mlajših pacientkah (v obdobju menopavznega prehoda in v prvih letih po menopavzi) HNZ varno. Z zdravljenjem je potrebno pričeti čim bolj zgodaj oziroma v prvih 10. letih po menopavzi oziroma ne po 60. letu starosti. Izjema je lokalno hormonsko zdravljenje z vaginalno aplikacijo. Podobno kot opaževalne študije pred študijo WHI se je tudi v študiji WHI in tudi v kasnejših pokazalo, da ima HNZ zaščitni učinek pred srčno-žilnimi obolenji in znižuje smrtnost, tromboembolični zapleti so redki, incidenca raka na dojki, povzročena s hormonskim zdravljenjem, je nizka oziroma se v prvih 7. letih uporabe kombiniranega HZ ne zvišuje. Pri pacientkah, ki so imele narejeno histerektomijo in so prejemale le HNZ z estrogenom, pa je bila incidenca v primerjavi z nezdravljeno populacijo celo nižja (16).

Danes je ključna individualna obravnava vsake pacientke, zdravljenje je prilagojeno tako njenim težavam, morebitnim dejavnikom tveganja, spremljajočim obolenjem in pacientkinim željam. Pred uvedbo naredimo ustrezne preiskave in izberemo vrsto zdravljenja, po uvedbi zdravljenja pa pacientko spremljamo v skladu s protokoli.

# 3 TERMINOLOGIJA

Naravna menopavza nastopi po postopni izgubi folikularne aktivnosti jajčnika, s tem preneha menstrualna aktivnost in plodnost in jo lahko določimo retrogradno po 12. mesecih. Povprečna starost ob nastopu menopavze je v Evropi med 50. in 51. letom starosti (17). Sam izraz menopavza pomeni zadnjo menstruacijo in ga je leta 1816 uvedel De Gardanne – *La menespausie* (18).

Če menopavza nastopi pred 45. letom, govorimo o zgodnji, če pred 40. letom pa o prezgodnji menopavzi. Poleg naravne menopavze je možna tudi umetna (iatrogena), nastopi pa kot posledica operacije, kemoterapije ali radioterapije. Do nedavnega smo uporabljali izraze, kot so: perimenopavza, predmenopavza, menopavza in pomenopavza, klimakterij ter klimakterični sindrom. Leta 2012 so eksperti določili novo, številčno klasifikacijo reproduktivnih obdobj v življenju žensk, ki so prikazani v preglednici 1 (19). Največja sprememba je verjetno izraz menopavzni prehod, ki opisuje obdobje od postopnega prenehanja ovarijske funkcije do nastopa menopavze in lahko traja različno dolgo.

# 4 PREISKAVE PRED UVEDBO HORMONSKEGA ZDRAVLJENJA, KONTRAINDIKACIJE IN VRSTE ZDRAVLJENJA

HNZ predpisujemo v skladu z indikacijami in kontraindikacijami glede na zdravilo, ki ga pacientki predpišemo in

so zapisana v Povzetku temeljnih značilnosti zdravila. Obisk v ambulantni se začne s pogovorom, med katerim opredelimo težave, ki pacientko motijo, in poiščemo morebitne dejavnike tveganja, če jih ima. Sledi klinični in ginekološki pregled, ki ga dopolnimo z vaginalno ultrazvočno preiskavo z oceno stanja na maternici in jajčnikih. Izmerimo telesno težo in krvni tlak ter izračunamo indeks telesne mase. Ocenimo tveganje za tromboembolične zaplete. Pacientko napotimo na mamografijo za izključitev benignih sprememb oziroma malignoma na dojkah, če je mlajša od 50 let oziroma sta minili več kot dve leti od prejšnje mamografije. Posebne laboratorijske preiskave niso potrebne (20). V primeru, da ima pacientka pridružene bolezni, se je smiselno povezati z njenim družinskim zdravnikom ali ustreznim specialistom – multidisciplinarna obravnava.

Glavne kontraindikacije za uvedbo sistemskega HNZ so maligna obolenja, predvsem rak dojk in drugi hormonsko odvisni raki, nepojasnjene krvavitve iz genitalnega trakta, povečano tveganje za tromboembolična obolenja oziroma aktivna tromboza, pljučna embolija, srčna ali možganska kap, kronična obolenja jeter, porfirija. Za lokalno zdravljenje v teh primerih velja velika previdnost, ni pa absolutno kontraindicirano (21).

HNZ lahko uporabljamo v obliki lokalne terapije (vaginalna aplikacija), estrogenskega zdravljenja pri ženskah brez maternice in kombiniranega zdravljenja pri ženskah, ki materico imajo, saj je nujna zaščita endometrija. Trajanje zdravljenja je odvisna od indikacije. Običajno ni daljše od 5 let, saj se na ta način zmanjša tveganje za neželene učinke. V redkih primerih in pod povečanim nadzorom pa jo predpisujemo do 10 let (21).

*Preglednica 1: Klasifikacija po Stages of Reproductive Aging Workshop +10 (STRAW) (19).*

*Table 1: Classification according to Stages of Reproductive Aging Workshop +10 (STRAW) (19).*

| Stopnja                |                                                                         | -5                    | -4    | -3                    | -2                                            | -1                                   | 0                                                                       | 1                                  | 2                                          |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------|-----------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|
| Terminologija          | M<br>e<br>n<br>s<br>t<br>r<br>u<br>a<br>l<br>n<br>a<br>f<br>a<br>z<br>a | reproduktivno obdobje |       |                       | menopavzni prehod                             |                                      | m<br>e<br>n<br>s<br>t<br>r<br>u<br>a<br>l<br>n<br>a<br>f<br>a<br>z<br>a | pomenopavza                        |                                            |
|                        |                                                                         | zgodnje               | vrh   | pozno                 | zgodnji                                       | pozen                                |                                                                         | zgodnja                            | pozna                                      |
| Trajanje               |                                                                         | različno              |       |                       | različno                                      | 1 - 3 leta                           |                                                                         | leta                               | doživljenjsko                              |
| Menstrualni cikel      |                                                                         | nereden do reden      | reden | reden, kasneje varira | zaporedni cikli: dolžina varira več kot 7 dni | intervali amenoreje daljši od 60 dni | ne obstaja                                                              |                                    |                                            |
| Št. antralnih foliklov |                                                                         |                       |       |                       | nizko                                         | nizko                                | nizko                                                                   | zelo nizko                         |                                            |
| Simptomi               |                                                                         |                       |       |                       |                                               | vazomotorni simptomi verjetni        |                                                                         | vazomotorni simptomi zelo verjetni | napredovali simptomi urogenitalne atrofije |



## 5 VPLIV HNZ NA TEŽAVE V OBDOBJU MENOPAVZNEGA PREHODA IN PO MENOPAVZI

**Neredni menstrualni ciklusi** najprej pripeljejo pacientko v ginekološko ambulantno. Izostankom menstruacij sledijo prepogoste krvavitve, ki so lahko le v sledovih ali pa obilne s koaguli. Brez ustreznega zdravljenja lahko pacientka postane slabokrvna ali pa na sluznici maternice nastanejo patološke spremembe, ki zahtevajo invazivno diagnostiko ali terapijo. Ustrezno HNZ ima dokazano zaščitni učinek na endometriju (21). Z nastopom menopavze menstruacij ni več in je pri vsaki krvavitvi iz nožnice nujen obisk ginekološke ambulante.

**Vročinski oblivi, nespečnost ter motnje spomina in razpoloženja** so zelo moteči in bistveno vplivajo na kvaliteto življenja. Pacientka zaradi njih običajno ni zaskrbljena, jo pa močno ovirajo pri vsakodnevnem delu in življenju. HNZ je zelo učinkovito. V primeru večjih psihičnih težav pa sami hormoni niso zadosti, saj lahko celo poslabšajo občutek depresije in anksioznosti in jih je potrebno kombinirati z antidepresivi (22, 23). HNZ na izboljšanje spomina ne vpliva (24).

**Urogenitalni sindrom in težave v spolnosti** prav tako pomembno vplivajo na kvaliteto življenja. Po lokalnem hormonskem zdravljenju pride v kratkem času do izboljšanja občutka suhe nožnice, urinske inkontinence (vseh oblik) ter spolne funkcije, ne vpliva pa na različne stopnje zdrsa ali izpada genitalnih organov (25). Pri pacientkah, ki so se zdravile zaradi raka dojk ali drugih ginekoloških rakov in imajo hude težave, odsvetujemo tudi lokalno hormonsko zdravljenje oziroma je dovoljeno le v izjemnih primerih za kratek čas po presoji in pod kontrolo lečečega onkologa. Varneje lahko težave v takih primerih omilimo z lasersko terapijo, ki ni kontraindicirana (26).

**Srčno-žilna obolenja**, kot so: visok krvni tlak, srčna in možganska kap, so pomemben vzrok smrtnosti. HNZ na ta obolenja ugodno vpliva. Potrebno jih je dati mlajšim pacientkam v obdobju prvih 10 let po menopavzi oziroma pred 60. letom (27). Ob jemanju se približno 2–3x poveča tveganje za venske tromboze in trombembolije, če se jemlje terapija per os, če pa uporabljamo parenteralno obliko (npr. obliž), incidenca ni zvečana (28).

HNZ ima ugoden učinek tudi na **metabolni sindrom, sladkorno bolezen in osteoporozo**. In vse to so bolezni, ki negativno vplivajo na naše zdravje šele po daljšem času in se mogoče pacientke prav zato ne zavedajo njihove pomembnosti (29).

**O raku dojke** je bilo nekaj napisanega že v prejšnjih odstavkih. Pri upoštevanju pravila, da pacientki pred uvedbo

hormonskega zdravljenja naredimo mamografijo, v skladu s priporočili, je predpisovanje varno. Incidenca se po uvedbi hormonskega zdravljenja le malo poveča, kadar HNZ uporabljamo do 5 let. Najnižja je pri estrogenski terapiji in terapiji s tibolonom, višja pri kombinirani estrogensko-gestagenski terapiji, odvisna pa je od trajanja jemanja. Kmalu po prenehanju jemanja se spusti na raven pred uporabo HNZ (15, 16). Nove študije so pokazale, da naj bi bilo pri pacientkah, ki začnejo uporabljati HNZ v starosti 50 let in ga uporabljajo pet let, novih primerov raka dojke v starosti 59–60 let približno 1 na 200 pacientk, če uporabljajo le estrogen, 1 na 70 pacientk, če uporabljajo estrogen in intermitentno gestagen, ter 1 na 50 pacientk, če jemljejo kombinirano obliko HNZ (30, 31). Študije govorijo o incidenci novih primerov raka in ne govorijo o preživetju ter pogosto ne upoštevajo drugih dejavnikov tveganja, ki so zelo pomembni in vključujejo prekomerno telesno težo in uživanje alkohola. Pri njihovi interpretaciji je treba biti previden (32).

Pomembno vlogo imajo tudi farmacevti in strokovni delavci v lekarnah, saj se nanje pogosto obračajo pacientke, ki si želijo pomoč pri izbiri pravega zdravila brez recepta ali prehranskega dopolnila za njihove težave in ne razmišljajo o obisku ginekologa. Pomembno je, da jih v primeru, ko ob tem izvejo, da imajo zelo močne ali prepogoste menstruacije ali krvavitve po dolgem izostanku, usmerijo v ginekološko ambulantno.

V Slovenskem menopavznem društvu smo pripravili Strokovna priporočila o menopavzni medicini 2021, v katerih smo zbrali najsodobnejše poglede na področje menopavzne medicine in področje hormonskega zdravljenja (29). Dostopna so tudi na spletni strani zdravniške zbornice.

## 6 ZAKLJUČEK

HNZ je varno in učinkovito, če upoštevamo načelo »pravi pacientki, v skladu z indikacijami, kontraindikacijami in ustreznim nadzorom«. Uspešno lajša težave, ki so moteče in slabšajo kvaliteto življenja, prav tako pa ugodno vpliva na bolezen, ki na dolgi rok ogrožajo življenje.

## 7 LITERATURA

1. Statistični urad Republike Slovenije. Podatkovna baza SiStat [Internet]. Ljubljana: Statistični urad Republike Slovenije; 2021 [cited 2021 June 30]. Available from <http://pxweb.stat.si/>

2. Eurostat. Your key to European Statistics [Internet]. [cited 2021 June 30]. Available from <http://ec.europa.eu/eurostat/>
3. World Health Organisation. European Health Information Gateway [Internet]. Copenhagen: World Health Organisation; 2021 [cited 2021 July 18]. Available from <https://gateway.euro.who.int>
4. Doisy EA, Ralls JO, Allen E, Johnston CG. The extraction and some properties of an ovarian hormone. *JBC*. 1924 Oct; 61(3): 711–727.
5. Zondek B. Cited by Rolleston HD. The endocrine organs in health and disease, with a historical review. London: Oxford University Press, 1936.
6. Laqueur E, Hart PC, Jongh SE de, Wijsenbeek JA. Over de bereiding, de chemische en pharmacologische eigenschappen van het hormoon van den oestriscen cyclus. Verslagen van de Koninklijke Akademie van Wetenschappen, afd. Natuurkunde, 1925; 34: 1270–1280.
7. Wilson RA, Brevetti RE, Wilson TA. Specific procedures for the elimination of the menopause. *West J Surg Obstet Gynecol*. 1963 Feb; 71(1): 110–121.
8. Wilson RA, Wilson TA. The fate of the nontreated postmenopausal woman: a plea for the maintenance of adequate estrogen from puberty to the grave. *J Am Geriatr Soc*. 1963 Apr; 11(4): 347–362.
9. Van Keep PA. The history and rationale of hormone replacement therapy. *Maturitas*. 1990 Sep; 12(3), 163–170.
10. Wilson RA. *Feminine forever*. London: W.H. Allen, 1966. 192 p.
11. Cyran W. Estrogen replacement therapy and publicity. In: Lauritzen C, van Keep PA, editors. *Ageing and estrogens*. 2nd ed. Basel: Karger; 1973, 152–159.
12. Greenblatt RB, Stoddard LD. The estrogen--cancer controversy. *J Am Geriatr Soc*. 1978 Jan; 26(1): 1–8.
13. Jelovsek FR, Hammond CB, Woodard BH, et al. Risk of exogenous estrogen therapy and endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1980 May 1; 137(1): 85–91.
14. Rossouw, J.E., Anderson, G.L., Prentice, R.L., et al. "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial." *JAMA*. 2002 Jul; 288(3): 321–333.
15. Lobo RA. Where are we 10 years after the Women's Health Initiative? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 May; 98(5): 1771–1780.
16. Gurney EP, Nachtigall MJ, Nachtigall LE, Naftolin F. The Women's Health Initiative trial and related studies: 10 years later: a clinician's view. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jul; 142: 4–11.
17. Fugiel J, Ignasiak Z, Skrzek A, Sławińska T. Evaluation of Relationships between Menopause Onset Age and Bone Mineral Density and Muscle Strength in Women from South-Western Poland. *Biomed Res Int*. 2020 Jun; 2020: 1–9.
18. Wilbush J. La Menopause - the birth of a syndrome. *Maturitas*. 1979 Feb; 1(3): 145–151.
19. Harlow D, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012 Apr; 19(4): 1–9. *Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni*. Veljaven predpis: *Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni* (Uradni list RS, št. 19/98, 47/98, 26/00, 67/01, 33/02, 37/03, 117/04, 31/05, 83/07, 22/09, 17/15, 47/18, 57/18 in 57/18).
20. *Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni*. Veljaven predpis: *Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni* (Uradni list RS, št. 19/98, 47/98, 26/00, 67/01, 33/02, 37/03, 117/04, 31/05, 83/07, 22/09, 17/15, 47/18, 57/18 in 57/18).
21. The North American Menopause Society. The 2017 hormone therapy position statement of North American Menopause Society. *Menopause*. 2017; 24(7): 728–753.
22. Toffol E, Heikinheimo O, Partonen T. Associations between psychological well-being, mental health, and hormone therapy in perimenopausal and postmenopausal women: results of two population-based studies. *Menopause*. 2013 Jun; 20(6): 667–676.
23. Graziottin A, Serafini A. Depression and the menopause: why antidepressants are not enough? *Menopause Int*. 2009 Jun; 15(2): 76–81.
24. Miller VM, Naftolin F, Asthana S, et al. The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): what have we learned? *Menopause*. 2019 Sep; 26(9): 1071–1084.
25. Cody JD, Richardson K, Moehrer B, et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (4): CD001405.
26. Menson E, Alonso I, Castelo-Branco C. Genitourinary Syndrome of Menopause: Current Treatment Options in Breast Cancer Survivors - Systematic Review. *Maturitas*. 2021 Jan; 143: 47–58.
27. Hodis HN, Mack WJ, Handerson VW, et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med*. 2016; 374(13): 1221–1231.
28. Canonica M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008 May; 336(7655): 1227–1231.
29. Mlinarič M (avtor, urednik), Arko D, Barbič M, Pretnar Darovec A, Darovec J, Geršak K, Kopčavar Guček N, Legan M, Pfeifer M, Ščepanović D, Tomažič M, Žegura Andrić B, Vrabčič Dežman L (avtor, urednik). *Strokovna priporočila o menopavzni medicini 2021*. Ljubljana: Slovensko menopavzno društvo, Zdravniška zbornica Slovenije, 2021. *Isis*. 2021 Feb (30): 2.
30. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2020 Oct; 371(8266): 1–16.
31. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *The Lancet*. september 2019; 394(10204): 1159–1168.
32. Rymer J, Brian K, Regan L. HRT and breast cancer risk. *BMJ*. 11. oktober 2019; i5928.