



Strokovna stališča Slovenskega združenja za reproduktivno medicino (SZRM) o menopavzni medicini

A position statement of the Slovenian Society for Reproductive Medicine (SSRM) on menopausal medicine

Damir Franić,^{1,2} Bojana Pinter,^{3,4} Veljko Vlasisavljević,⁵ Tinkara Srnovršnik,^{4,6} Mišo Šabovič,^{4,7} Jovana Nikolajević,⁷ Gabrijela Simetinger,^{4,8,9} Milan Reljič,^{2,10} Jure Knez,^{2,11} Ksenija Geršak,^{4,12} Matija Barbič,^{4,13} Andrej Janež,^{4,14} Zvezdan Pirtošek,^{4,15} Tomaž Kocjan^{4,14}

Izvleček

Obravnavanje žensk v obdobju predmenopavze, ob menopavzi in kasneje se je v novem tisočletju pomembno spremenilo. Randomizirane klinične raziskave so bistveno omejile indikacije za uvedbo hormonskega zdravljenja (HZ) in s tem menopavzno medicino postavile pred velik izziv. Na srečo so najnovejša dognanja potrdila, da je ob pravilni uporabi in izbiri HZ korist še vedno bistveno večja od tveganja. Zato smo pripravili posodobljena stališča o menopavzni medicini, ki so v skladu z aktualnimi mednarodnimi priporočili in prilagojena posebnostim slovenskega prostora.

¹ Ginekologija Dr. Franić d.o.o., Rogaška Slatina, Slovenija

² Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Maribor, Slovenija

³ Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

⁴ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

⁵ IVF Adria Consulting, Maribor, Slovenija

⁶ Zdravstveno varstvo žensk, Zdravstveni dom Ljubljana - Enota Šiška, Ljubljana, Slovenija

⁷ Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

⁸ Oddelek za ginekologijo in porodništvo, Splošna bolnišnica Novo mesto, Novo mesto, Slovenija

⁹ Fakulteta za zdravstvene vede, Univerza v Novem mestu, Novo mesto, Slovenija

¹⁰ Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

¹¹ Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

¹² Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

¹³ Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

¹⁴ Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

¹⁵ Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Damir Franić, e: damir.franic@guest.arnes.si

Ključne besede: menopavza; estrogeni; progestogeni; zdravljenje; priporočila

Key words: menopause; estrogens; progestogens; treatment; recommendations

Prispelo / Received: 21. 11. 2023 | **Sprejeto / Accepted:** 28. 12. 2023

Citirajte kot/Cite as: Franić D, Pinter B, Vlasisavljević V, Srnovršnik T, Šabovič M, Nikolajević J, et al. Strokovna stališča Slovenskega združenja za reproduktivno medicino (SZRM) o menopavzni medicini. Zdrav Vestn. 2024;93(1–2):D1–D12. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3512>



Avtorske pravice (c) 2024 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

Abstract

Management of women in menopause and beyond has significantly changed in the new millennium. Randomized clinical trials have remarkably affected indications for hormonal treatment (HT), therefore posing a great challenge to the menopausal society. However, the most recent knowledge confirms that the benefits still outweigh the risks when HT is selected and used correctly. Therefore, we prepared the updated position statement on menopausal medicine, which is in line with current international recommendations and adjusted to Slovenian circumstances.

1 Uvod

Menopavza je zadnja menstruacija v življenju ženske in označuje konec njenega reproduktivnega obdobja. Sledi menopavznemu prehodu kot odraz (skoraj) popolnega izčrpanja foliklov v jajčniku in nastopi v srednji starosti 51,4 leta (1). Perimenopavza je obdobje, ki zajema čas menopavznega prehoda in prvo leto po menopavzi. Menopavza pred 40. letom ni fiziološka in se imenuje prezgodnje popuščanje delovanja jajčnikov (*angl.* premature ovarian insufficiency, POI). S hormonskega vidika v pomenopavzi prevladujejo učinki pomanjkanja estrogenov: kratkoročno so v ospredju vazomotorni simptomi (VMS) kot vročinski oblivi in nočno potenje, nespečnost, psihične in psihosomatske motnje; srednjeročno prevladuje urogenitalni sindrom; dolgoročno pa se pridružijo bolezni srca in ožilja, osteoporoza in Alzheimerjeva bolezen (2).

Populacija v razvitem svetu se naglo stara. Leta 2008 je bilo v Sloveniji 402.126 žensk, starih 50 let ali več (39,2 % vse ženske populacije), leta 2021 pa že 469.516 (44,7% vse ženske populacije). S takšnimi demografskimi trendi se spreminjajo potrebe zdravstvenega varstva, ki mora zadostiti tudi strokovni obravnavi žensk v perimenopavzi in kasneje (3).

2 Namen slovenskih strokovnih stališč

Z upoštevanjem mednarodnih priporočil o menopavzni medicini smo oblikovali stališča, ki temeljijo na z dokazi podprti medicini. Na podlagi lastnih izkušenj smo jih prilagodili slovenskim ženskam, slovenski zakonodaji in paleti učinkovin, ki so na voljo pri nas. Na ta način želimo problematiko menopavzne medicine približati vsem slovenskim zdravnikom, ki obravnavajo ženske v menopavzi, in tako prispevati k boljši kakovosti življenja žensk v tem občutljivem obdobju.

Strokovna stališča so v pomoč pri kliničnem odločanju. Končna odločitev o vrsti in načinu zdravljenja ostaja v rokah zdravnika, ki lahko edini upošteva vse klinične okoliščine in želje posamezne ženske.

Strokovna stališča smo oblikovali in sprejeli v skladu s priporočili Slovenskega zdravniškega društva (SZD) in

Zdravstvenega sveta (4-6). Predstavili smo jih in strokovno obravnavali v marcu 2019 na simpoziju Slovenskega društva za reproduktivno medicino (zdaj Slovensko združenje za reproduktivno medicino – SZRM) z mednarodno udeležbo v Mariboru. V celoti so na voljo v posebni številki Medicinskih razgledov (7), na tem mestu pa predstavljamo stališča v skrajšani obliki, kot jih je sprejel upravni odbor SZRM dne 10. 11. 2022, potrdila pa Strokovni svet za ginekologijo in porodništvo SZD dne 23. 5. 2023 ter Glavni strokovni svet SZD dne 6. 10. 2023.

3 Hormonsko in nehormonsko zdravljenje, vpliv na pridružene bolezni in posledice menopavze

3.1 Hormonsko zdravljenje v menopavzi

Ženskam kot prvo izbiro predpisujemo naravnim hormonom identične hormone, kot sta 17-beta estradiol in mikronizirani progesteron (8-10).

Kadar je možno, 17-beta estradiol predpišemo transdermalno. Pri tej rabi je incidenca venskih tromboembolij (VTE), žolčnih kamnov, raka na dojki, srčno-žilnih bolezni (SŽB) in možganske kapi dokazano nižja (8-12).

Mikronizirani progesteron predpišemo peroralno ali vaginalno (13,14).

Uporaba sintetičnih progestogenov, razen neacetiliranega derivata pregnana (didrogesteron), ki je po svojih kliničnih lastnostih najbolj podoben naravnemu progesteronu, je druga izbira (13,14).

V perimenopavzi transdermalnemu estrogenu ciklično dodajamo 200 – 300 mg mikroniziranega progesterona 10 – 14 dni v drugi polovici ciklusa; v pomenopavzi transdermalni estrogen in 100 – 200 mg mikroniziranega progesterona, odvisno od odmerka estrogena, predpišemo kot kontinuirani režim (13,14).

Z uporabo hormonov je ob zmerno do zelo izraženih perimenopavznih simptomih potrebno začeti čim prej, vsekakor pa znotraj 10 let od nastopa menopavze (t.i. "okno priložnosti"); ob rednih letnih kontrolnih pregledih lahko s hormonskim zdravljenjem (HZ)

nadaljujemo glede na individualne potrebe ženske (15).

HZ načeloma začnemo glede na simptome z najnižjim možnim odmerkom, ki ga po potrebi zvišujemo glede na jakost in pogostost perimenopavznih težav ob vplivu na izboljšanje kakovosti življenja (16,17).

Dodajanje testosterona v koncentracijah, primernih za ženske, lahko izboljša kakovost življenja, ker izboljšuje željo po spolnosti. Za druge indikacije ni jasnih in z dokazi podprtih izsledkov. Pred predpisovanjem testosterona je za reševanje težav s spolnostjo potrebno

izključiti težave v partnerskem odnosu in ostale dejavnike za nizko spolno željo, zato priporočamo multidisciplinarno obravnavo s strokovnjaki, ki se poglobljeno ukvarjajo z medicino spolnosti (18).

Uporabe magistralno pripravljenih hormonov ne priporočamo, razen v posebnih primerih, ko zaradi kontraindikacij ali stranskih učinkov HZ ne smemo uporabljati (19).

V **Tabeli 1** so prikazani hormonski pripravki, ki so v Sloveniji na voljo na recept (20).

Tabela 1: Seznam hormonskih pripravkov, ki so v Sloveniji na voljo na recept.

Generični naziv in ATC oznaka	Zaščiteni naziv	Odmerek in farmacevtska oblika
Noretisteron in estrogen G03FA01	Activelle	estradiol 1 mg + noretisteronacetat 0,5 mg / 1 tbl. kombinirano kontinuirano HZ
Drospirenon, estradiol hemihidrat G03FA	Angeliq	estradiol 1 mg + drospirenon 2 mg / 1 tbl.- kombinirano kontinuirano HZ
Noretisteron in estrogen G03FA01	Kliogest	estradiol 2 mg + noretisteronacetat 1 mg / 1 tbl. kombinirano kontinuirano HZ
Noretisteron in estrogen G03FB05	Novofem	estradiol 1 mg / 1 tbl. estradiol 1 mg + noretisteronacetat 1 mg / 1 tbl. kombinirano sekvenčno HZ
Noretisteron in estrogen G03FB05	Trisequens	estradiol 2 mg / 1 tbl. estradiol 2 mg + noretisteronacetat 1 mg / 1 tbl. estradiol 1 mg / 1 tbl. kombinirano sekvenčno HZ
Tibolon G03CX01	Livial	tibolon 2,5 mg / 1 tbl. kontinuirano kombinirano HZ
Estradiol G03CA03	Estrofem	estradiol 2 mg / 1 tbl.
Estradiol G03CA03	Lenzetto	estradiol 1,53 mg / 1 razpršek transdermalno
Estriol G03CA04	Estriol	estriol 0,1 mg / 1 g (0,01%) vaginalna krema
Estradiol G03CA03	Vagifem Estring	estradiol 10 µg / 1 vaginalna tbl. estradiol 1,96 mg / 1 dostavni sistem (vaginalni obroč)
Mikronizirani progesteron G03DA04	Utrogestan	progesteron 100 mg / 1 kaps. progesteron 100 mg / 1 vaginalna kaps. progesteron 200 mg / vaginalna kaps.
Didrogesteron G03DB01	Dabroston	didrogesteron 10 mg / 1 tbl.
Noretisteron G03DC02	Primolut nor	noretisteronacetat 5 mg / tbl.
Progesteron G03DA04	Amelgen	progesteron 400 mg / 1 vaginalna glob.
Testosteron G03BA03	Androtop	testosteron 20,25 mg / 1 vsebnik

Legenda: ATC oznaka – anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija zdravil; glob. – globula; HZ – hormonsko zdravljenje; kaps. – kapsula; mg – miligram; tbl. – tableta; µg – mikrogram.

Potrebno je poudariti, da sta v Sloveniji registrirani še dve zelo uporabni zdravili za kontinuirano kombinirano HZ, in sicer estrogen z bazedoksifenacetatom (DUAVIVE) v razmerju 0,45 mg/20 mg (tbl. s prirejenim sproščanjem) in estrogen z didrogesteronom (FEMPHASCON CONTI) 0,5mg/2,5 mg in 1,0 mg/5 mg (obložene tbl.). Žal zaenkrat niso razvrščene na seznam (20).

3.2 Srčno-žilne bolezni in hormonsko zdravljenje

Koristi od HZ pri preprečevanju srčno-žilnih dogodkov imajo lahko le ženske, pri katerih je bilo HZ uvedeno pred 60. letom starosti in/ali če od nastopa menopavze ni minilo več kot 10 let (21,22).

HZ zaradi možnosti povečanja tveganja za srčno-žilne dogodke ne uvajamo ženskam, starejšim od 60 let, ali več kot 10 let po nastopu menopavze (21,22).

Pred odločitvijo o uvedbi HZ je priporočljivo oceniti srčno-žilno ogroženost z uporabo točkvalnika SCORE2 (*angl.* Systematic Coronary Risk Evaluation 2, SCORE2) in prisotnost dejavnikov tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezni oz. zabeležiti, ali ženska že ima srčno-žilno bolezen (23).

Ženskam, ki imajo dokazano koronarno, karotidno, cerebrovaskularno in/ali periferno arterijsko bolezen, HZ ne uvajamo. HZ ne predpisujemo za primarno in sekundarno preventivo (21,24,25).

Učinkovitost HZ je odvisna od časa, ki je minil od pričetka menopavze. Čim prej je HZ uvedeno, tem večja je verjetnost koristi (21,26). Na že razvito aterosklerozo HZ nima ugodnega učinka (21,26).

Pri ženskah, ki imajo metabolični sindrom ali sladkorno bolezen, je potrebna natančna individualna ocena koristi in tveganja HZ (27,28).

Ženskam, ki so prebolele VTE ali možgansko kap, HZ ne uvajamo (21,25).

HZ v zelo majhni meri poveča verjetnost VTE in možganske kapi. Tveganje je še manjše ob uporabi transdermalnih pripravkov estrogena (21,28).

Monoterapija z estrogenom ima v primerjavi s kombinacijo s progestogeni bolj ugoden zaščitni srčno-žilni učinek (21,29).

Transdermalni pripravki estrogena imajo v primerjavi s peroralnimi bolj ugoden zaščitni srčno-žilni učinek (15,21).

Transdermalne oblike HZ imajo prednost pri zdravljenju žensk s sladkorno boleznijo ali z dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni (21,29,30).

Vsem ženskam v menopavzi, ne glede na uporabo HZ, svetujemo zdrav življenjski slog (opustitev kajenja,

vzdrževanje optimalne telesne mase, telesna dejavnost, zdrava prehrana) in zdravljenje dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni (zvišan krvni tlak, hiperholesterolemija in sladkorna bolezen) (21,28-30).

3.3 Prezgodnje popuščanje delovanja jajčnikov in hormonsko zdravljenje

Ženske s prezgodnjim popuščanjem delovanja jajčnikov (*angl.* Primary Ovarian Insufficiency, POI) je potrebno seznaniti, da ni ukrepov, ki bi izboljšali delovanje jajčnikov in zvišali stopnjo spontanih zanositev (31).

Zanositev z darovano jajčno celico je preverjena metoda za rešitev plodnosti žensk s POI (32).

Ženske s POI so zamudile ohranitev plodnosti s shranjevanjem (zamrzovanjem) jajčnih celic (33,34).

Ženske s POI je potrebno seznaniti z dejstvom, da so možnosti za spontano spočetje minimalne, čeprav pa jim je, če ne želijo zanositi, potrebno svetovati kontracepcijo (34).

Nezdravljena POI je povezana s krajšo življenjsko dobo (34).

Ženske s POI imajo višje tveganje za razvoj srčno-žilnih bolezni, kar je potrebno upoštevati pri načinu življenja in razvadah (telesna dejavnost, kajenje, telesna masa) (34).

POI je povezana z zmanjšano mineralno kostno gostoto (34).

HZ je pri ženskah s POI na mestu zaradi pomanjkanja estrogenov (34).

HZ pri ženskah s POI začnemo z višjimi odmerki (1,5–2,0 mg estradiola). Potrebno je zaradi zmanjševanja tveganja za pojav srčno-žilnih bolezni in osteoporoze, zdravljenje pa običajno traja vsaj do starosti, ko bi sicer pričakovali naravni nastop menopavze (35).

Ženske moramo seznaniti, da za terapijo z androgeni še ni zanesljivih podatkov o vplivu na zdravje pri daljšem obdobju jemanja (35).

3.4 Skeletno-mišične bolezni in hormonsko zdravljenje

Vsem ženskam po menopavzi svetujemo zdrav življenjski slog z redno telesno vadbo vsaj trikrat tedensko (36).

Priporočamo postopno zmanjšanje kaloričnega vnosa in hkrati z beljakovinami bogato prehrano (37,38).

Dodajanje vitamina D in kalcija svetujemo ženskam, ki se zdravijo z zdravili za osteoporozo, in tistimi, ki imajo visoko tveganje za pomanjkanje vitamina D in kalcija (39).

HZ je lahko zdravljenje prve izbire za preprečevanje izgube kostne mase in osteoporoznih zlomov pri pomernopavznih ženskah, ki imajo VMS in visoko tveganje za osteoporozne zlome, če so mlajše od 60 let ali manj kot deset let od nastopa menopavze. Za preprečevanje zlomov lahko uporabimo tudi druga zdravila za osteoporozo, pri čemer moramo upoštevati njihove koristi in tveganja (39).

Ženskam z zgodnjo oziroma prezgodnjo menopavzo, ki nimajo kontraindikacij, priporočamo uporabo HZ vsaj do povprečne starosti ob nastopu menopavze (39).

Ženskam nad 60 let po individualni oceni koristi in tveganj svetujemo HZ le, če drugih zdravil za osteoporozo ne prenašajo in imajo visoko tveganje za osteoporozne zlome (39).

Dolgotrajno HZ, nad 5 let, priporočamo le za redke pomenopavzne ženske z osteoporozo, ne glede na vazomotorne simptome, pri katerih druga zdravila niso primerna ali pa povzročajo neželene učinke (39).

HZ v kombinaciji s telesno dejavnostjo morda lahko izboljša ali vsaj prepreči izgubo mišične moči, mase in telesne zmogljivosti (38).

3.5 Urinska inkontinenca v menopavzi in hormonsko zdravljenje

Sistemska HZ ne predstavlja dopolnilnega ali alternativnega zdravljenja pri menopavznih ženskah z urinsko inkontinenco. Lokalno estrogensko zdravljenje je bolj učinkovito od sistemskega zdravljenja (40-42).

Pri rekonstruktivnih operacijah medeničnega dna z vstavitvijo nenapetostnih trakov podpore kot preprečevanje nastanka simptomov urinske urgence in frekvence priporočajo lokalno estrogensko zdravljenje (43,44).

3.6 Obravnava ženske s težavami v spolnosti

Pri obravnavi ženske s težavami v spolnosti v obdobju menopavznega prehoda in po menopavzi je potrebna natančna anamneza, ki temelji na bio-psiho-kulturološki obravnavi. Izredno pomembno je prepoznati ter pravilno ovrednotiti spolno motnjo in pridružene bolezni, kot so bolezni ščitnice ali dermatološke bolezni, ter pridružena duševna stanja, kot so depresija, različna tesnobna stanja in shizofrenija, a tudi vpliv različnih zdravil. Pomembno je ovrednotiti tudi trajanje in kakovost partnerskih odnosov (komunikacijski slog, morebitne spolne motnje pri partnerju) in drugih pomembnih medosebnih odnosov. Pri tem ne smemo zanemariti vpliva navad, stališč, prepričanj, predsodkov in tabujev kulturnega okolja, iz katerega ženska izhaja.

Sledi klinični pregled celega telesa, pregled zunanega spolovila, vaginalni pregled, bimanualna palpacija in po potrebi usmerjene laboratorijske preiskave (hemogram, feritin, krvni sladkor, TSH). Sledi ustrezno zdravljenje in/oziroma psihoseksualna terapija (45).

Za zdravljenje vulvo-vaginalne atrofije v prvi vrsti uporabljamo estrogene vaginalno ter vlažilce in lubrikante, ki vsi izboljšajo spolno funkcijo ženske (46,47).

Sistemska zdravljenje z estrogene za blaženje simptomov menopavznega prehoda z izboljšanjem vulvo-vaginalne atrofije poveča tudi žensko željo po spolnosti (46,47).

Za zdravljenje urogenitalnega sindroma se v praksi vse več uporablja laser, čeprav še vedno ni dovolj s placebom nadzorovanih raziskav, da bi lahko sklepali o učinkovitosti in varnosti ter izdali tovrstna priporočila glede zdravljenja (48,49).

3.7 Sladkorna bolezen in hormonsko zdravljenje

Uporaba HZ pri ženskah s sladkorno boleznijo tipa 2 ni kontraindicirana, lahko pa na začetku pričakujemo rahel porast glikemije (50,51).

Pri ženskah s sladkorno boleznijo tipa 1 je potrebno upoštevati morebitne sekundarne zaplete sladkorne bolezni, ki so lahko kontraindikacija za uvedbo HZ (52-56).

3.8 Dislipidemije in hormonsko zdravljenje

Primarni cilj obvladovanja dislipidemij je zmanjšanje srčno-žilnega tveganja. Znižanje ravni LDL-holesterola je povezano z zmanjšanjem srčno-žilne ogroženosti. Zdravilo izbire so statini (57).

Glede na smernice priporočamo pri ženskah z zelo visoko srčno-žilno ogroženostjo statine ne glede na izhodno vrednost LDL-holesterola; ciljna vrednost LDL-holesterola je <1,4 mmol/l oziroma vsaj 50-odstotno znižanje glede na izhodišče (58,59). Ženskam z že prisotno aterosklerotično boleznijo HZ ne predpisujemo.

Pri ženskah z visoko srčno-žilno ogroženostjo je ciljna vrednost LDL-holesterola <1.8 mmol/l oziroma znižanje za vsaj 50 % glede na izhodiščno raven (58,59). Potrebna je individualna ocena koristi in tveganja za odločitev o HZ. Pri ženskah z zmernim tveganjem je tarčna vrednost LDL-holesterola 2.6 mmol/l, pri ženskah z majhnim tveganjem pa 3,0 mmol/l. Poleg farmakološkega zdravljenja vedno svetujemo tudi nefarmakološke ukrepe, ki jih svetujemo tudi ženskam, ki imajo blago zvišan LDL-holesterol in ne potrebujejo farmakološkega zdravljenja (60).

3.9 Tveganje za raka in hormonsko zdravljenje

Tveganje za raka dojk, ki ga lahko pripišemo HZ, je manj kot 1 na 1.000 žensk na leto uporabe in je podobno ali nižje od tveganj, ki ga vključuje sedeči način življenja, debelost in uživanje alkohola (61-63).

HZ samo z estrogenom ne prispeva k ogroženosti za nastanek raka dojk in tveganje verjetno celo zmanjša (64).

Za ženske po zdravljenju raka dojk je na mestu splošno in lokalno nehormonsko zdravljenje; HZ je na mestu le v izjemnih primerih, pristop pa je individualen v soglasju z onkologom (62-64).

Za ženske po zdravljenju ginekoloških vrst raka je na mestu samo nehormonsko zdravljenje; izjeme so hormonsko neaktivni tumorji, kot so germinativni tumorji jajčnika, ploščatocelični (skvamozni) rak materničnega vratu, vagine in vulve (62-64).

3.10 Maternična sluznica in hormonsko zdravljenje

Kombinirano HZ z zadostnim odmerkom in trajanjem uporabe progesterona ne zvišuje tveganja za hiperplazijo in raka maternične sluznice v peri- in menopavzi v primerjavi z ženskami, ki HZ ne uporabljajo. Pri ženskah z maternico monoterapija z estrogeni ni priporočljiva (65).

Trenutno ni dovolj dokazov o vplivu vrste progesterona na zaščito maternične sluznice (66).

Nepravilna krvavitev iz nožnice je pri ženskah, ki so začele s kombinirano HZ, pogost pojav v prvih treh mesecih. V primeru, da se pojavi nepravilna krvavitev po treh mesecih uporabe HZ, je potreben pogovor z ginekologom in nadaljnja diagnostična obdelava (65,66).

Metoda prve izbire za oceno maternične sluznice ob nepravilni krvavitvi iz maternice v peri- in menopavzi je transvaginalna ultrazvočna preiskava. Mejna vrednost za oceno je debelost maternične sluznice ≤ 5 mm. Alternativno lahko uporabimo transrektalno ali transabdominalno ultrazvočno preiskavo (65,66).

Ob postavitvi suma na maligno bolezen ob ultrazvočni preiskavi je potrebno pridobiti vzorec za histološko analizo (65,66).

Trenutno je malo dokazov o varnosti HZ po zdravljenju raka maternične sluznice (67).

Po zdravljenju zgodnjih oblik raka maternične sluznice ni dokazov o škodljivosti uporabe HZ (67).

Po zdravljenju napredovelega ali visoko tveganega raka maternične sluznice uporabo HZ odsvetujemo (67). Odločamo se individualno po posvetu z žensko in lečečim onkološkim ginekologom.

3.11 Kognitivne funkcije in hormonsko zdravljenje

Upad estrogena lahko izzove izgubo ključne zaščite v možganih in zviša možnost procesov staranja in Alzheimerjeve demence (AD) (68).

Pri 60 % žensk ob vstopu v menopavzo obstajajo znaki kognitivnega upada, ki pa je pri večini prehodni. Ker se možgani po menopavzi najverjetneje v veliki meri prilagodijo upadu estrogena, obstaja nevarnost, da ženski prehitro postavimo napačno diagnozo blage kognitivne motnje, tj. predstopnje demence (68).

Observacijske študije, kohortne študije in študije primerov s kontrolami so v preteklosti kazale na 34–do 44-odstotni upad tveganja za nastanek demence pri ženskah, ki so uporabljale HZ (89). Randomizirane klinične raziskave so pokazale povsem drugačno sliko, zato danes velja, da HZ ugodno vpliva na kratkotrajno izboljšanje kognitivnih funkcij pri ženskah s prezgodnjo menopavzo in/ali iatrogeno menopavzo, vendar pod pogojem, da jim HZ uvedemo takoj po upadu delovanja jajčnikov (69).

Če začnemo s HZ v roku ≤ 5 let od menopavze, lahko zmanjšamo tveganje za AD, uporaba HZ ≥ 5 let od menopavze pa na zmanjšanje tveganja ne vpliva. Tudi tukaj je pomembno »okno priložnosti«. Čim prej začnemo s HZ, tem večje so možnosti za upočasnitev AD (69).

Zadnji podatki opazovalne študije iz Velike Britanije kažejo, da se je pri ženskah, starejših od 55 let, ki so jemale samo estrogene, tveganje za razvoj AD statistično zmanjšalo. Pri tistih, ki so jemale kombinacijo estrogenov in progesteronov, se je tveganje za razvoj AD povečalo (70).

3.12 Nehormonske in alternativne oblike lajšanja menopavznih težav

Prehrana in prehranska dopolnila, kot so sojini izoflavoni (npr. genistein, daidzein in glicitein), grozdna svetilka (*Cimicifuga racemosa*), maca, kitajska zelišča (*Dong quai*), svetlinovo olje, ginseng, kanabinoidi, vitamin E ali omega-3 maščobne kisline, so dolgo veljali za metodo izbire pri lajšanju VMS pri ženskah, pri katerih je HZ kontraindicirano ali nesprejemljivo. Njihov maksimalni učinek nastopi kasneje kot pri zdravljenju z estrogeni. Dolgoročna varnost izoflavonov v hormonsko odvisnih tkivih dojke, maternične sluznice in ščitnice je bila potrjena pri izpostavljenosti do 150 mg dnevno in trajanju jemanja do 3 let, medtem ko pri nekaterih drugih učinkovinah ostaja vprašljiva (npr. možni fotosenzitizacija, antikoagulacijski učinek

ali kancerogenost pri uporabi *Dong quai*, možna hepatotoksičnost pri uporabi grozdnate svetilke) (71-75). Izsledki različno zasnovanih raziskav, izvedenih v zadnjih letih, si nasprotujejo, a s pomembnimi omejitvami, zato se prehrana in prehranska dopolnila danes ne priporočajo več kot možna oblika lajšanja VMS (75).

V okviru sprememb življenjskega sloga so na voljo omejeni dokazi, da izguba telesne teže pri nekaterih ženskah lahko izboljša VMS. Telesna dejavnost, joga in zdrava prehrana imajo za zdravje žensk sicer koristne učinke, vendar je dokazov za učinkovito lajšanje VMS še premalo (75,76).

Kognitivno-vedenjsko zdravljenje in medicinska hipnoza dokazano lajšata VMS. Raziskave so pokazale, da medicinska hipnoza zmanjšuje tako pogostost kot jakost VMS (75).

Raziskave kažejo, da so kot nehormonsko farmakološko zdravljenje za lajšanje VMS učinkoviti selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (*angl.* Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI), zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (*angl.* Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, SNRI), gabapentin, oksibutin, obetajoči pa so tudi rezultati za novejšo zdravilo fezolinetant, ki deluje kot antagonist nevrokinina B in se tako vpleta v pulzatilno izločanje gonadoliberina (75,77). V Sloveniji so SSRI in SNRI na voljo na recept in so metoda izbire za ženske, pri katerih je HZ kontraindicirano ali nesprejemljivo.

Med najučinkovitejše SSRI spadajo paroksetin, citalopram in escitalopram, med najučinkovitejše SNRI pa venlafaksin kot metoda prve izbire, in desvenlafaksin kot metoda druge izbire (78). Gabapentin je antiepileptik, prvenstveno namenjen zdravljenju diabetične nevropatije in postherpetične nevralgije z ugodnim učinkom na zmanjšanje pogostnosti in jakosti VMS, vendar je zaradi stranskih učinkov (omotica, zaspanost, glavobol, dezorientacija, samomorilne misli) potrebna previdnost pri predpisovanju (75). Oksibutin je antimuskarinik, ki se uporablja za zdravljenje čezmerno aktivnega sečnega mehurja in simptomov urgentne urinske inkontinence. Dolgotrajna uporaba je lahko povezana z upadom kognitivnih funkcij, zato je potrebna previdnost pri predpisovanju starejšim ženskam (75).

Pri ostalih tehnikah lajšanja VMS raziskave kažejo na ugoden vpliv blokade stelatnega ganglija, vendar se je potrebno zavedati možnih stranskih učinkov (prehodni epileptični napadi, krvavitev) (75).

V Tabeli 2 so zbrana priporočila za nehormonsko zdravljenje VMS na podlagi različnih ravni dokazov:

- Raven I – dokazi na podlagi zelo kakovostnih raziskav,
- Raven II – dokazi na podlagi raziskav z določenimi omejitvami in tveganjem za pristranost,
- Raven III – dokazi na podlagi strokovnih konsenzov ali mnenja strokovnjakov (75).

Tabela 2: Priporočila za nehormonsko zdravljenje vazomotornih simptomov na podlagi ravni dokazov.

Kategorija	Možnosti zdravljenja/lajšanja VMS*	Se priporoča	Se ne priporoča
Prehrana in prehranska dopolnila	Soja in sojini pripravki,		Raven II
	sojin metabolit ekvol,		Raven II
	ostala prehrana in prehranska dopolnila**,		Raven I-III
	kanabinoidi.		Raven II
Življenjski slog	Tehnike hlajenja,		Raven II
	izogibanje sprožilnim dejavnikom,		Raven II
	vadba,		Raven II
	joga,		Raven II
	spremembe v režimu prehrane,		Raven III
Tehnike sproščanja telesa in uma	izguba telesne teže.	Raven II-III	
	Kognitivno-vedenjsko zdravljenje,	Raven I	
	čuječnost,		Raven II
	medicinska hipnoza,	Raven I	
	tehnike predihavanja,		Raven I
tehnike sproščanja.		Raven II	

Kategorija	Možnosti zdravljenja/lajšanja VMS*	Se priporoča	Se ne priporoča
Nehormonsko farmakološko zdravljenje	SSRI/SNRI***,	Raven I	
	gabapentin,	Raven I	
	pregabalin,		Raven I-III
	klonidin,		Raven II
	oksibutinin,	Raven I-II	
	suvoreksant,		Raven II
	fezolinetant.	Raven I	
Ostale tehnike, akupunktura	Akupunktura,		Raven II
	blokada stelatnega ganglija,	Raven II-III	
	nevrotehnologija,		Raven II
	kiropraktika.		Raven II

Legenda: Raven I – dokazi na podlagi dobro zasnovanih raziskav; Raven II – dokazi na podlagi raziskav z določenimi omejitvami in tveganjem za pristranost; Raven III – dokazi na podlagi strokovnih konsenzov ali mnenja strokovnjakov; * VMS – vazomotorni simptomi. ** – Izvleček cvetnega prahu, grozdnata svetilka, divji jam, maca, *dong quai*, svetlinovo olje, ginseng, pegasti badelj, omega-3 maščobne kisline, vitamin E. *** – SSRI, selektivni zaviralci poznega privzema serotonina; SNRI – zaviralci poznega privzema serotonina in noradrenalina.

4 Reproktivno zdravje in menopavza

4.1 Kontracepcija v perimenopavzi

Pri ženskah, ki jim vstavimo maternični vložek (*an-gl.* Intra Uterine Device, IUD) z bakrom (Cu-IUD) z $\geq 300 \text{ mm}^2$ bakra pri starosti ≥ 40 let, lahko Cu-IUD ostane v maternici še 1 leto po menopavzi, če menopavza nastopi po 50. letu, oz. 2 leti, če menopavza nastopi pred 50. letom (79).

Pri ženskah, ki jim vstavimo maternični vložek z 52 mg levonorgestrela (52 mg LNG-IUD, pri nas Mirena in Levosert) v starosti 45 let ali kasneje, lahko ta ostane v maternici 10 let oz. dokler ni potrjena menopavza, pod pogojem, da se po 5. letu rabe ne uporablja kot progestogenska komponenta HZ v menopavzi za zaščito endometrija (80-82).

Materničnega vložka ne smemo pustiti v maternici za nedoločen čas, potem ko ni več potrebno, ker lahko postane žarišče okužbe (79).

Ženska lahko jemlje progestogensko oralno kontracepcijo (POK) do 55. leta starosti, kasneje zaščita pred neželjeno nosečnostjo ni več potrebna (83).

Kombinirana oralna kontracepcija (KOK) z levonorgestrelom naj bo prva izbira med KOK za ženske > 40 let, zaradi manjšega tveganja za VTE v primerjavi s pripravki, ki vsebujejo druge progestogene (80).

KOK z $\leq 30 \mu\text{g}$ EE naj bo prva izbira med KOK za ženske > od 40 let, zaradi manjšega tveganja za VTE, bolezn srca in ožilja ter možganske kapi v primerjavi

s pripravki, ki vsebujejo večje odmerke estrogena (80).

Ženski, stari 50 let in več, moramo svetovati, naj preneha uporabljati KOK in uporabi drugačno, varnejšo metodo, z manj tveganja za srčno-žilne zaplete (80,84).

Vse ženske lahko prenehajo z rabo kontracepcije v starosti 55 let, saj je spontana zanositev po tej starosti izredno redka tudi pri ženskah, ki še vedno imajo menstruacijsko krvavitev (80).

Ženske, ki uporabljajo KOK ali HZ, imajo znižane ravni estradiola in gonadotropinov; merjenje hormonov ne daje zanesljivih informacij, na osnovi katerih bi svetovali glede menopavze in kdaj prenehati uporabljati kontracepcijo.

Če želi ženska, ki jemlje POK in je starejša od 50 let, prenehati s POK, lahko ob jemanju POK izmerimo FSH (enkratno). Če je vrednost FSH > 30 IU/l, je to znak popuščanja delovanja jajčnikov, ne pa neplodnosti; z rabo POK ali pregradno kontracepcijo naj nadaljuje še eno leto (80).

Ženske lahko uporabljajo 52 mg LNG-IUD (Mirena) v kombinaciji z estrogenom do 5 let za zaščito maternične sluznice kot del načrta HZ. V teh primerih je potrebno 52 mg LNG-IUD menjati vsakih 5 let (80).

Progestogenska kontracepcija ni predpisana za zaščito maternične sluznice ob HZ, zato je ne moremo priporočiti v ta namen. Ženske lahko ob sekvenčnem HZ uporabljajo za zaščito sočasno progestogensko kontracepcijo, npr. POK (80).

KOK lahko uporabljamo pri primernih ženskah, mlajših od 50 let, kot alternativo HZ za ublažitev

simptomov menopavze in preprečevanje izgube kostne mase (80).

4.2 Plodnost žensk po 40. letu starosti

Ženske je potrebno seznaniti, da plodnost s starostjo upada in da sta možnost naravne zanositve in uspešnost postopkov zunajtelesne oploditve (ZTO) pomembno manjša po 40. letu starosti. V primeru zanositve je povečano tveganje za spontane splave in kromosomske nepravilnosti ploda (85-87).

Zaradi hitrejšega upada plodnosti po 35. letu starosti se pri ženskah v poznem reproduktivnem obdobju priporoča začeti z obravnavo neplodnosti po 6 mesecih rednih spolnih odnosov brez zanositve (85).

Ženskam, starejšim od 40 let, svetujemo postopke ZTO po enem do dveh neuspešnih ciklih spodbujanja ovulacije (85).

Testi rezerve jajčnikov imajo slabo napovedno vrednost za zanositev po postopkih ZTO, zato na osnovi teh rezultatov ne moremo odsvetovati postopkov ZTO (85).

Ženske z izčrpano rezervo jajčnikov je potrebno seznaniti z možnostjo postopkov ZTO z darovano jajčno celico, kajti uspešnost teh postopkov je pomembno večja kot pa z uporabo lastnih celic (85).

Pri ženskah, starejših od 40 let, je potrebno opraviti svetovanje pred zanositvijo, jih seznaniti s tveganji v nosečnosti, ugotavljati morebitne spremljajoče bolezni in jih spodbujati k zdravemu načinu življenja (85).

4.3 Shranjevanje genetskega materiala pri ženskah z zvečanim tveganjem za POI

Ženskam v reproduktivnem obdobju je potrebno svetovati o shranjevanju genetskega materiala pred gonadotoksičnim zdravljenjem. Svetovanje in napotitev k reproduktivnemu ginekologu mora biti opravljeno takoj po postavitvi diagnoze.

Starost bolnic, zdravljenih s kemoterapijo ali radioterapijo, pomembno vpliva na delovanje jajčnikov (88,89).

Zamrzovanje zarodkov in jajčnih celic sta najpomembnejši metodi za ohranitev ženske plodnosti (88).

Spodbujanje jajčnikov za pridobivanje jajčnih celic je potrebno izvesti pred začetkom kemoterapije in/ali radioterapije oziroma pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic (90).

V primeru, da zdravljenja ni možno odložiti, in pri predpubertetnih deklicah, shranjujemo tkivo jajčnikov (91,92).

Sočasna uporaba gonadotropinov in letrozola ali tamoksifena znižuje sintezo estrogenov, zato je to priporočen protokol za hormonsko odvisne tumorje, predvsem za raka dojke (93-95).

Obravnava zahteva intenzivno interdisciplinarno razpravo, ki vključuje onkologe, radioterapevte in reproduktivne ginekologe.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Literatura

- Casper RF. Clinical manifestations and diagnosis of menopause. Amsterdam: Wolterskluwer; 2021 [cited 2021 Mar 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-menopause?search=menopausis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
- Franič D. Hormonske možnosti zdravljenja v perimenopavzi in kasneje. Zdrav Vestn. 2008;77:III-9-15.
- Sistat. Milijarda podatkov v podatkovni bazi SiStat. Ljubljana: Statistični urad; 2022 [cited 2022 Nov 18]. Available from: <https://pxweb.stat.si/SiStatData/pxweb/si/Data/-/05C1002S.px>.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Developing a Green-top Guideline. Ljubljana: Statistični urad; 2022 [cited 2022 Nov 18]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/media/rjtfglv4/rcog-guideline-development-guide.pdf>.
- Popovič B. Pomen in pravni status priporočil in smernic. Zdrav Vestn. 2018;87(7-8):365-77. DOI: 10.6016/ZdravVestn.2485
- Geršak K, Šoštarič M, Komadina R, Strle F, Fras Z. Pot sprejemanja strokovnih priporočil in kliničnih smernic. Zdrav Vestn. 2018;87(7-8):307-10.
- Menopavzna medicina. Med Razgl. 2019;58:3-103.
- The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel/The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2017;24(7):728-53. DOI: 10.1097/GME.0000000000000921 PMID: 28650869
- Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016;19(2):109-50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166 PMID: 26872610
- Armeni E, Lambrinoudaki I, Ceausu I, Depypere H, Mueck A, Pérez-López FR, et al. Maintaining postreproductive health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS). Maturitas. 2016;89:63-72. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.04.013 PMID: 27180162
- L'Hermite M. Bioidentical menopausal hormone therapy: registered hormones (non-oral estradiol ± progesterone) are optimal. Climacteric. 2017;20(4):331-8. DOI: 10.1080/13697137.2017.1291607 PMID: 28301216
- Franič D, Verdenik I, Meden-Vrtovec H. Effect of counseling on adherence to perimenopausal hormone therapy in Slovenia. Int J Gynaecol Obstet. 2010;111(3):260-3. DOI: 10.1016/j.ijgo.2010.07.020 PMID: 20870230

13. Murkes D, Lalitkumar PG, Leifland K, Lundström E, Söderqvist G. Percutaneous estradiol/oral micronized progesterone has less-adverse effects and different gene regulations than oral conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate in the breasts of healthy women in vivo. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(sup2):12-5. DOI: [10.3109/09513590.2012.706670](https://doi.org/10.3109/09513590.2012.706670) PMID: 22834417
14. Murkes D, Conner P, Leifland K, Tani E, Beliard A, Lundström E, et al. Effects of percutaneous estradiol-oral progesterone versus oral conjugated equine estrogens-medroxyprogesterone acetate on breast cell proliferation and bcl-2 protein in healthy women. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1188-91. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2010.09.062](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.09.062) PMID: 21067727
15. Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, Oger E, Singh-Manoux A, Tubert-Bitter P, et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Stroke: Impact of the Route of Estrogen Administration and Type of Progestogen. *Stroke*. 2016;47(7):1734-41. DOI: [10.1161/STROKEAHA.116.013052](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013052) PMID: 27256671
16. Mirkin S, Amadio JM, Bernick BA, Pickar JH, Archer DF. 17 β -Estradiol and natural progesterone for menopausal hormone therapy: REPLENISH phase 3 study design of a combination capsule and evidence review. *Maturitas*. 2015;81(1):28-35. DOI: [10.1016/j.maturitas.2015.02.266](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.02.266) PMID: 25835751
17. Mirkin S. Evidence on the use of progesterone in menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2018;21(4):346-54. DOI: [10.1080/13697137.2018.1455657](https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1455657) PMID: 29630427
18. Davis SR, Baber R, Panay N, Bitzer J, Cerdas Perez S, Islam RM, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *Climacteric*. 2019;22(5):429-34. DOI: [10.1080/13697137.2019.1637079](https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1637079) PMID: 31474158
19. Franić D, Sever M, Janež A, Franić-Ivanišević M, Jensterle M. Individualization of custom compounded hormone therapy in a patient with chemotherapy induced premature ovarian insufficiency and impaired liver function - case report. *Acta Clin Croat*. 2019;58(1):167-72. DOI: [10.20471/acc.2019.58.01.21](https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.01.21) PMID: 31363339
20. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Centralna baza zdravil. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2022 [cited 2022 Nov 18]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?searchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?searchView).
21. British Menopause society (BMS) and Women's Health Concern. BMS & WHC's 2020 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women. Marlow: British menopause Society; 2022 [cited 2022 Nov 18]. Available from: <https://thebms.org.uk/publications/consensus-statements/bms-whcs-2020-recommendations-on-hormone-replacement-therapy-in-menopausal-women/>.
22. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345:e6409. DOI: [10.1136/bmj.e6409](https://doi.org/10.1136/bmj.e6409) PMID: 23048011
23. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337. DOI: [10.1093/eurheartj/ehab484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484) PMID: 34458905
24. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3). DOI: [10.1002/14651858.CD002229.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4) PMID: 25754617
25. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2004;19(7):791-804. DOI: [10.1111/j.1525-1497.2004.30281.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2004.30281.x) PMID: 15209595
26. Wild RA, Wu C, Curb JD, Martin LW, Phillips L, Stefanick M, et al. Coronary heart disease events in the Women's Health Initiative hormone trials: effect modification by metabolic syndrome: a nested case-control study within the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *Menopause*. 2013;20(3):254-60. DOI: [10.1097/gme.0b013e31826f80e0](https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31826f80e0) PMID: 23435021
27. Paschou SA, Papanas N. Type 2 Diabetes Mellitus and Menopausal Hormone Therapy: an Update. *Diabetes Ther*. 2019;10(6):2313-20. DOI: [10.1007/s13300-019-00695-y](https://doi.org/10.1007/s13300-019-00695-y) PMID: 31549295
28. Sare GM, Gray LJ, Bath PM. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2008;29(16):2031-41. DOI: [10.1093/eurheartj/ehn299](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn299) PMID: 18599555
29. Magliano DJ, Rogers SL, Abramson MJ, Tonkin AM. Hormone therapy and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2006;113(1):5-14. DOI: [10.1111/j.1471-0528.2005.00797.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00797.x) PMID: 16398764
30. Arana A, Varas C, González-Pérez A, Gutiérrez L, Bjerrum L, García Rodríguez LA. Hormone therapy and cerebrovascular events: a population-based nested case-control study. *Menopause*. 2006;13(5):730-6. DOI: [10.1097/01.gme.0000233494.28335.71](https://doi.org/10.1097/01.gme.0000233494.28335.71) PMID: 16946686
31. Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, et al.; European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016;31(5):926-37. DOI: [10.1093/humrep/dew027](https://doi.org/10.1093/humrep/dew027) PMID: 27008889
32. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE); POI Guideline Development Group. Management of women with premature ovarian insufficiency. Belgium: ESHRE; 2021 [cited 2022 Nov 18]. Available from: https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Guidelines/Manual-for-guideline-development_update2017_final.pdf?la=en&hash=9E2645747F26D0AB37BF8FE12D6BDECBDE0D65B.
33. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Manual for ESHRE guideline development. Management of women with premature ovarian insufficiency. Belgium: ESHRE; 2021 [cited 2022 Nov 18]. Available from: https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Guidelines/Manual-for-guideline-development_update2017_final.pdf?la=en&hash=9E2645747F26D0AB37BF8FE12D6BDECBDE0D65B.
34. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Manual for development of recommendations for good clinical practice. Belgium: ESHRE; 2021 [cited 2022 Nov 18]. Available from: https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Manual-for--development-of-recommendations_2017_v4.pdf?la=en&hash=6B0ED23D9182A3141975760164B0FA9E2E15D5AF.
35. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Manual for development of recommendations for good clinical practice. Belgium: ESHRE; 2021 [cited 2022 Nov 18]. Available from: https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/POI/ESHRE-POI-GUIDELINE_Patient-version_noniatrogenicPOI.pdf?la=en&hash=C654BE0F80C07BE0C0477871DBA62327606CBC48.
36. Beaudart C, Dawson A, Shaw SC, Harvey NC, Kanis JA, Binkley N, et al.; IOF-ESCEO Sarcopenia Working Group. Nutrition and physical activity in the prevention and treatment of sarcopenia: systematic review. *Osteoporos Int*. 2017;28(6):1817-33. DOI: [10.1007/s00198-017-3980-9](https://doi.org/10.1007/s00198-017-3980-9) PMID: 28251287
37. Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, van Loon LJ, Walrand S, Kanis JA, et al.; ESCEO Task Force. The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas*. 2014;79(1):122-32. DOI: [10.1016/j.maturitas.2014.07.005](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.07.005) PMID: 25082206
38. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(10):1148-61. DOI: [10.1007/s12603-018-1139-9](https://doi.org/10.1007/s12603-018-1139-9) PMID: 30498820
39. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3-44. DOI: [10.1007/s00198-018-4704-5](https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5) PMID: 30324412

40. Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener CM. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4). PMID: 19821277
41. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA.* 2005;293(8):935-48. DOI: 10.1001/jama.293.8.935 PMID: 15728164
42. Steinauer JE, Waetjen LE, Vittinghoff E, Subak LL, Hulley SB, Grady D, et al. Postmenopausal hormone therapy: does it cause incontinence? *Obstet Gynecol.* 2005;106(5 Pt 1):940-5. DOI: 10.1097/01.AOG.0000180394.08406.15 PMID: 16260510
43. Rahn DD, Ward RM, Sanses TV, Carberry C, Mamik MM, Meriwether KV, et al.; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines. *Int Urogynecol J.* 2015;26(1):3-13. DOI: 10.1007/s00192-014-2554-z PMID: 25392183
44. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, Mamik MM, Ward RM, Meriwether KV, et al.; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2014;124(6):1147-56. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000526 PMID: 25415166
45. Simon JA, Davis SR, Althof SE, Chedraui P, Clayton AH, Kingsberg SA, et al. Sexual well-being after menopause: An International Menopause Society White Paper. *Climacteric.* 2018;21(5):415-27. DOI: 10.1080/13697137.2018.1482647 PMID: 29987939
46. Wierman ME, Arlt W, Basson R, Davis SR, Miller KK, Murad MH, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3489-510. DOI: 10.1210/jc.2014-2260 PMID: 25279570
47. Wierman ME, Nappi RE, Avis N, Davis SR, Labrie F, Rosner W, et al. Endocrine Aspects of Women's Sexual Function. In: Montorsi F, editor. *Sexual medicine. Sexual Dysfunctions in Men and Women.* Paris: Health Publication; 2010. pp. 1123-300.
48. Cucinella L, Tiranini L, Nappi RE. Sexual health and contraception in the menopause journey. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2024;38(1):101822. DOI: 10.1016/j.beem.2023.101822 PMID: 37748960
49. The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2020;27(9):976-92. DOI: 10.1097/GME.0000000000001609 PMID: 32852449
50. Ravnik Oblak M. Diagnoza sladkorne bolezni. In: Zaletel J, Ravnik-Oblak M, editor. *Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2.* Ljubljana: Diabetološko društvo Slovenije; 0216.
51. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Geneva: WHO; 2019 [cited 2016 Aug 23]. Available from: http://www.who.int/diabetes/publications/Definitionanddiagnosisofdiabetes_new.pdf.
52. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO; 2019 [cited 2016 Aug 23]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/66040>.
53. Paulweber B, Valensi P, Lindström J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2010;42(S 01):S3-36. DOI: 10.1055/s-0029-1240928 PMID: 20391306
54. World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO; 2016 [cited 2016 Aug 23]. Available from: http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf.
55. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669-701. DOI: 10.2337/dci18-0033 PMID: 30291106
56. Zaletel J, Pongrac Barlovič D. Zdravljenje hiperglikemije z zdravili. *Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2.* Ljubljana: Združenje endokrinologov Slovenije; 2016 [cited 2016 Aug 23]. Available from: <https://endodiab.si/>.
57. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267-78. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1 PMID: 16214597
58. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455 PMID: 31504418
59. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022;75(5):429. DOI: 10.1016/j.rec.2022.04.003 PMID: 35525570
60. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5 PMID: 21067804
61. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK) Menopause: Full Guideline. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2015.
62. Shibata H, Kato S, Sekine I, Abe K, Araki N, Iguchi H, et al. Diagnosis and treatment of bone metastasis: comprehensive guideline of the Japanese Society of Medical Oncology, Japanese Orthopedic Association, Japanese Urological Association, and Japanese Society for Radiation Oncology. *ESMO Open.* 2016;1(2):e000037. DOI: 10.1136/esmoopen-2016-000037 PMID: 27843593
63. Chuang LT, Temin S, Camacho R, Dueñas-Gonzalez A, Feldman S, Gultekin M, et al. Management and Care of Women With Invasive Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *J Glob Oncol.* 2016;2(5):311-40. DOI: 10.1200/JGO.2016.003954 PMID: 28717717
64. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Pérez SC, Rees M, Yang C, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas.* 2016;91:153-5. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.06.001 PMID: 27389038
65. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) and the British Society of Gynaecological Endoscopy. Management of Endometrial Hyperplasia: Green-top guideline No. 67. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2015 [cited 2016 Aug 23]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/management-of-endometrial-hyperplasia-green-top-guideline-no-67/>.
66. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas.* 2016;91:25-35. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.05.013 PMID: 27451318
67. Edey KA, Rundle S, Hickey M. Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5). DOI: 10.1002/14651858.CD008830.pub3 PMID: 29763969
68. Morgan KN, Derby CA, Gleason CE. Cognitive Changes with Reproductive Aging, Perimenopause, and Menopause. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(4):751-63. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.07.011 PMID: 30401555

69. Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, Ylikorkala O, et al. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study. *BMJ*. 2019;364:l665. DOI: [10.1136/bmj.l665](https://doi.org/10.1136/bmj.l665) PMID: 30842086
70. Vinogradova Y, Denning T, Hippisley-Cox J, Taylor L, Moore M, Coupland C. Use of menopausal hormone therapy and risk of dementia: nested case-control studies using QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2021;374(2182):n2182. DOI: [10.1136/bmj.n2182](https://doi.org/10.1136/bmj.n2182) PMID: 34588168
71. Mintziori G, Lambrinouadaki I, Goulis DG, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, et al. EMAS position statement: non-hormonal management of menopausal vasomotor symptoms. *Maturitas*. 2015;81(3):410-3. DOI: [10.1016/j.maturitas.2015.04.009](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.04.009) PMID: 25982505
72. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2015;22(11):1155-72. DOI: [10.1097/GME.0000000000000546](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000546) PMID: 26382310
73. Schmidt M, Arjomand-Wölkart K, Birkhäuser MH, Genazzani AR, Gruber DM, Huber J, et al. Consensus: soy isoflavones as a first-line approach to the treatment of menopausal vasomotor complaints. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(6):427-30. DOI: [10.3109/09513590.2016.1152240](https://doi.org/10.3109/09513590.2016.1152240) PMID: 26943176
74. Goldstein KM, Coeytaux RR, Williams JW, Shepherd-Banigan M, Goode AP, McDuffie JR, et al. Nonpharmacologic Treatments for Menopause-Associated Vasomotor Symptoms. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2016.
75. "The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2023;30(6):573-90. DOI: [10.1097/GME.0000000000002200](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002200) PMID: 37252752
76. Cramer H, Peng W, Lauche R. Yoga for menopausal symptoms-A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2018;109:13-25. DOI: [10.1016/j.maturitas.2017.12.005](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.12.005) PMID: 29452777
77. Lederman S, Ottery FD, Cano A, Santoro N, Shapiro M, Stute P, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet*. 2023;401(10382):1091-102. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)00085-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00085-5) PMID: 36924778
78. Stubbs C, Mattingly L, Crawford SA, Wickersham EA, Brockhaus JL, McCarthy LH. Do SSRIs and SNRIs reduce the frequency and/or severity of hot flashes in menopausal women. *J Okla State Med Assoc*. 2017;110(5):272-4. PMID: 28649145
79. Pinter B, Trojner Bregar A, Imamović Kumalić S. Slovenske smernice za rabo materničnega vložka. *Zdrav Vestn*. 2012;81(9):598-601.
80. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. FSRH Clinical Guideline: Contraception for Women Aged over 40 Years (August 2017, amended July 2023). London: FSRH; 2015 [cited 2016 Aug 23]. Available from: <https://www.fsrh.org/documents/fsrh-guidance-contraception-for-women-aged-over-40-years-2017>.
81. World Health Organization Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015.
82. World Health Organization Department of Reproductive Health and Research (WHO/RHR) and Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs (CCP), Knowledge for Health Project. Family Planning: A Global Handbook for Providers (2018 update). Baltimore, Geneva: CCP and WHO; 2018.
83. Pinter B, Korošec S, Srnovršnik T. Slovenske smernice za rabo progestogenske oralne kontracepcije. *Zdrav Vestn*. 2012;81(5):355-62.
84. Pinter B, Korošec S, Srnovršnik T, Bizjak Ogrinc U. Smernice za rabo kombinirane hormonske kontracepcije. *Zdrav Vestn*. 2012;81(4):277-88.
85. Liu K, Case A, Cheung AP, Sierra S, AlAsiri S, Carranza-Mamane B, et al.; REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY AND INFERTILITY COMMITTEE. Advanced reproductive age and fertility. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33(11):1165-75. DOI: [10.1016/S1701-2163\(16\)35087-3](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)35087-3) PMID: 22082792
86. Seifer DB, Wang SF, Frankfurter D. Cumulative live birth rates with autologous oocytes plateau with fewer number of cycles for each year of age > 42. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023;21(1):94. DOI: [10.1186/s12958-023-01144-z](https://doi.org/10.1186/s12958-023-01144-z) PMID: 37872609
87. Reljić M, Lovrec VG. Predictive Factors for Live Birth in Autologous in Vitro Fertilization Cycles in Women Aged 40 Years and Older. *Zdrav Varst*. 2019;58(4):173-8. DOI: [10.2478/sjph-2019-0022](https://doi.org/10.2478/sjph-2019-0022) PMID: 31636725
88. Abusief ME, Missmer SA, Ginsburg ES, Weeks JC, Partridge AH. The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. *Cancer*. 2010;116(4):791-8. DOI: [10.1002/cncr.24835](https://doi.org/10.1002/cncr.24835) PMID: 20052714
89. Partridge A, Gelber S, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, Winer E. Age of menopause among women who remain premenopausal following treatment for early breast cancer: long-term results from International Breast Cancer Study Group Trials V and VI. *Eur J Cancer*. 2007;43(11):1646-53. DOI: [10.1016/j.ejca.2007.04.006](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.04.006) PMID: 17512721
90. Peccatori FA, Pup LD, Salvagno F, Guido M, Sarno MA, Revelli A, et al. Fertility Preservation Methods in Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2012;7(3):197-202. DOI: [10.1159/000339671](https://doi.org/10.1159/000339671) PMID: 22872792
91. Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, Reimer T, Felberbaum R, Maass N, et al.; German Breast Group Investigators. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2334-41. DOI: [10.1200/JCO.2010.32.5704](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.5704) PMID: 21537042
92. Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, Cox CE, Lacey M, Gross-King M, et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(5):533-8. DOI: [10.1200/JCO.2011.34.6890](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.6890) PMID: 22231041
93. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2011;306(3):269-76. DOI: [10.1001/jama.2011.991](https://doi.org/10.1001/jama.2011.991) PMID: 21771987
94. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Gaillard I, Zachee P, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian failure in patients with lymphoma: 1-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(7):903-9. DOI: [10.1200/JCO.2012.42.8185](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.8185) PMID: 23129737
95. Donnez J, Silber S, Andersen CY, Demeestere I, Piver P, Meirow D, et al. Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 13 live births. *Ann Med*. 2011;43(6):437-50. DOI: [10.3109/07853890.2010.546807](https://doi.org/10.3109/07853890.2010.546807) PMID: 21226660