



Menopause — facts and controversies

Tomasz Pertyński, Grzegorz Stachowiak

Department of Gynecology and Menopausal Diseases, Polish Mother Memorial Hospital, Research Institute, Lodz

Abstract

Menopausal period induces some hormonal changes in female organism. These alterations are responsible for many illnesses and ailments — e.g. disorders of menstrual cycle, climacteric symptoms, urine incontinence, connective tissue lesions, postmenopausal osteopenia and osteoporosis. All the changes negatively influence quality of life of women. The principal element of menopausal care in this period is hormone therapy (HT), alleviating many of the climacteric ailments. This article is focused also on some controversial topics concerning the HT action on breast, coronary system and brain.

(Pol J Endocrinol 2006; 5 (57): 525-534)

Key words: *hormone therapy, quality of life, osteoporosis, breast cancer, menopause*

✉ Tomasz Pertyński, M.D., Ph.D.
Department of Gynecology and Menopausal Diseases,
Polish Mother Memorial Hospital, Research Institute
Rzgowska 281/289, 93-338 Lodz
phone: 042 271 15 07
fax: 042 271 12 90
e-mail: gstach23@interia.pl

Menopauza — fakty i kontrowersje

Tomasz Pertyński, Grzegorz Stachowiak

Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

Streszczenie

Okres menopauzy wiąże się ze zmianami hormonalnymi w organizmie kobiety. Zmiany te są odpowiedzialne za wystąpienie wielu schorzeń i dolegliwości. Należą do nich między innymi: zaburzenia cyklu miesięczkowego, objawy zespołu klimakterycznego, nietrzymanie moczu, zmiany w tkance łącznej oraz osteopenia i osteoporoza pomenopauzalna. Wszystkie te zmiany niekorzystnie odbijają się na jakości życia kobiet. Podstawowym elementem opieki menopauzalnej w tym okresie jest stosowanie terapii hormonalnej, znoszącej wiele z wyżej wymienionych dolegliwości. W niniejszym artykule zawarto również sporne kwestie dotyczące wpływu tej terapii na sutek, układ krążenia oraz ośrodkowy układ nerwowy.

(Endokrynol Pol; 2006; 5 (57): 525-534)

Słowa kluczowe: *terapia hormonalna, jakość życia, osteoporosis, rak sutka, menopauza*

✉ Prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński
Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy,
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi
ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź
tel.: 042 271 15 07
faks: 042 271 12 90
e-mail: gstach23@interia.pl

Fakty

Zmiany hormonalne

Menopauza — ostatnie krwawienie miesięczkowe, po którym w ciągu kolejnych 12 miesięcy miesiączka nie występuje i nie stwierdza się żadnych patologicznych przyczyn tego stanu.

Menopauza to namacalny dowód (skutek) wielu zmian, które rozpoczęły się (i postępują) w organizmie kobiety kilka lat wcześniej (średnio 5–6 lat). Czas powolnego wygasania czynności hormonalnej jajników i w związku z tym szybko postępującej redukcji liczby pęcherzyków jajnikowych określa się jako okres premenopauzy [1]. Najwcześniej, zanim jeszcze wystąpią zaburzenia miesięczkowania i dojdzie do zmniejszenia produkcji estrogenów, obserwuje się obniżenie wydzielania hormonów osi somatotropowej (obniżenie stężenia hormonu wzrostu oraz spadek insulinopodobnego czynnika wzrostu), co wiąże się z obniżeniem komórkowej wrażliwości na insulinę. Proces ten występuje u kobiet już w wieku 42–47 lat [2].

W okresie premenopauzy najbardziej typowymi zmianami w funkcjonowaniu jajników są: zahamowanie dojrzewania pęcherzyków Graafa, zahamowanie jajczkowania, osłabienie czynności ciała żółtego i jego niewydolność, niedobór, a następnie brak progesteronu (wszystkie powyższe zmiany mają związek ze znaczącą redukcją płodności kobiet w tym okresie). Kolejne zmiany to pogłębiający się hipoestrogenizm, niedobór inhibin jajnikowych oraz narastająca hipergonadotropinemia — stężenie hormonu folikulotropowego (FSH, *follicle-stimulating hormone*) stopniowo wzrasta, a jego wartości wahają się w granicach 10–30 j./l (choć okresowy powrót do wartości prawidłowych, poniżej 10 j./l, jest również możliwy) [3, 4].

W czasie premenopauzy (szeroka definicja premenopauzy obejmuje cały okres pomiędzy *menarche* a menopauzą) liczba cykli owulacyjnych spada z 50% w wieku 35 lat do 5% w wieku 45 lat (stężenie progesteronu we krwi w cyklach owulacyjnych u kobiet w tym okresie nie wykazuje odchyłań od normy) [5, 6]. Natomiast obserwowany wzrost stężeń FSH i hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*) poprzedza menopauzę odpowiednio (średnio) o 6 lat i 4 lata [7, 8].

Przyczynami wzrostu stężenia FSH są zaburzenia ujemnego sprzężenia zwrotnego z estradiolem — E₂ (wzrost stężenia FSH obserwowano jeszcze przy prawidłowych stężeniach LH i E₂) oraz zaburzenia jajnikowo-przysadkowej regulacji wydzielania gonadotropin spowodowane zanikiem inhibin jajnikowych [9]. Stąd też na przykład stosowanie egzogennych estrogenów u kobiet przed menopauzą nie obniża stężeń FSH (przyczyną jest właśnie zakłócenie ujemnego sprzężenia zwrotnego w osi podwzgórze–przysadka–jajnik) [10].

W okresie premenopauzy zaburzeniom miesięczkowania może towarzyszyć następujący — stały lub zmieniający się sekwencyjnie — profil hormonalny gonadotropin [11]:

- prawidłowe stężenia FSH i LH (zwykle skrócenie cyklu);
- wysokie (podobnie jak po menopauzie) stężenia FSH i LH (wydłużenie cyklu);
- izolowany wzrost FSH (zwykle skrócenie cyklu);
- izolowany wzrost LH (wydłużenie cyklu).

W okresie premenopauzy dochodzi również do niewielkiego zmniejszenia produkcji androgenów pochodzenia jajnikowego (testosteron, androstendion) i nadnerczowego dehydroepiandrosteron (DHEA, *dehydroepiandrosterone*) i jego siarczan (DHEAS, *dehydroepiandrosterone sulphate*), pogłębiającego się następnie w okresie pomenopauzalnym [12].

Hormonalna menopauza to stężenie FSH w surowicy powyżej 30 j./l i E₂ poniżej 30 pg/ml (współczynnik FSH/LH przekracza 1). Najwyższe stężenia FSH i LH obserwuje się 2–3 lata po menopauzie [13]. Gdy produkcja estrogenów spada poniżej 10 µg/dobę, ustaje samoistne miesięczkowanie. Rozpoczyna to okres pomenopauzalny, w którym dochodzi do ustalenia równowagi hormonalnej organizmu na nowym poziomie — z niskim stężeniem estrogenów i wysokim stężeniem gonadotropin [14]. Obustronna owariektomia w okresie premenopauzy (menopauza chirurgiczna) powoduje, że w ciągu 20 dni dochodzi do szybkiego wzrostu stężeń gonadotropin, charakterystycznego dla okresu po menopauzie, z maksimum około 45. dnia po wyżej wymienionym zabiegu chirurgicznym [15].

Wysokie stężenia gonadotropin po menopauzie wynikają ze zmiany rytmu pulsacji wydzielania GnRH: okres premenopauzalny we wczesnej fazie wzrostowej jeden impuls co 95 minut i co 215 minut w fazie wydzielniczej cyklu miesięczkowego, okres posmenopauzalny jeden impuls co 60–90 minut. Po menopauzie stwierdza się zmniejszenie hamującego działania opioidów na syntezę i uwalnianie gonadotropin [16].

Jajnik po menopauzie ulega znaczącym zmianom morfologicznym. Dochodzi w tym czasie do znaczącego zmniejszenia objętości i masy (< 10 g) narządu, a jego powierzchnia staje się pomarszczona i matowa. Kora jajnika ulega scieńczeniu — ustaje folikulogeneza (choć pęcherzyki jajnikowe mogą występować do 5 lat po menopauzie, co jest widoczne w badaniu ultrasonograficznym). Dominuje warstwa rdzenna (głównie jej część wnękowa) ze sklerotycznymi naczyniami krwionośnymi. Niekiedy obserwuje się również przerost podścieliska [13, 15].

Czynność hormonalna jajników w okresie pomenopauzalnym jest minimalna: zachodzi tu niewielka produkcja estrogenów i testosteronu, a jajnik staje się w tym

czasie głównym źródłem testosteronu w organizmie (ok. 50% całej puli). Po menopauzie głównym źródłem estrogenów jest pozagruczołowa aromatyzacja androgenów do estrogenów w tkankach obwodowych, takich jak na przykład: tkanka tłuszczowa, wątroba, skóra czy niektóre jądra podwzgórza [13]. Estrogenem powstającym z androstendionu w jej wyniku jest estron — E_1 . Jest to proces o małej wydajności, który stanowi drugie (poza nadnerczami) źródło estrogenów w organizmie. Czynniki zwiększającymi pozagruczołową produkcję E_1 są: otyłość, starzenie się, nadczynność tarczycy, marskość wątroby, hormonalnie czynne guzy jajnika, kortykosteroidy [12].

Profil hormonalny kobiet pomenopauzalnych:

1. Estron to główny estrogen kobiet po menopauzie (jego stężenia w surowicy są w tym okresie wyższe od stężeń estradiolu). W minimalnym stopniu jest produkowany przez jajniki, natomiast głównym jego źródłem jest pozagruczołowa aromatyzacja z androgenów. Po menopauzie dochodzi do spadku stężeń siarczuanu estronu, natomiast przed menopauzą jego stężenia przewyższają stężenia E_1 , czego powodem jest sulfurylacja E_1 zachodząca w gruczole piersiowym. Nadmiar estronu po menopauzie może powodować rozrosty endometrium, a ponadto zwiększa ryzyko wystąpienia raka trzonu macicy. W przypadku, gdy jego surowicze stężenia przekraczają 70–75 pg/ml, występują nieprawidłowe krwawienia z macicy [17].
2. Stężenia estradiolu po menopauzie ulegają szybkiemu spadkowi, osiągając podobnie niski, jak po kastracji, poziom poniżej 30 pg/ml (śr. 13 pg/ml). Głównym źródłem E_2 jest jajnik oraz (w niewielkim stopniu) proces aromatyzacji pozagruczołowej [13].
3. Progesteron (P) po menopauzie osiąga stężenia zbliżone do fazy wzrostowej cyklu lub niższe: 0,1–0,4 ng/ml. Głównym jego źródłem jest kora nadnerczy — stymulacja hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) powoduje 5-krotny wzrost stężenia P [13].
4. Androstendion (D4) to główny androgen u kobiet po menopauzie. Jego stężenie obniża się w tym czasie do poziomu obserwowanego po kastracji. Usunięcie jajników dodatkowo obniża stężenie D4 o około 20%. Głównym źródłem pomenopauzalnego D4 jest kora nadnerczy [12].
5. Testosteron (T) — jego stężenie po menopauzie obniża się o około 1/3, przy obniżeniu produkcji dobowej o 25% w porównaniu z okresem rozrodczym. Usunięcie jajników po menopauzie wyraźnie zmniejsza syntezę T. Wysokie stężenie gonadotropin w surowicy może stymulować komórki osłonki oraz komórki wnękowe do syntezy T, co powoduje

defeminizację, a nawet wirylizację. Po menopauzie jajniki produkują około 50% całej puli T (przed menopauzą ok. 25%). Natomiast konwersja T w E_2 po menopauzie jest niska i nie przekracza 0,1% [12].

6. Dehydroepiandrosteron (DHEA) po menopauzie jest produkowany głównie przez warstwę siateczkową kory nadnerczy. Produkcja DHEA i jego siarczuanu (DHEAS) zmniejsza się stopniowo w okresie pomenopauzalnym w wyniku obniżenia aktywności nadnerczowej 17,20-desmolazy. Średnie pomenopauzalne stężenia DHEA i DHEAS w surowicy to odpowiednio 1,8 ng/ml i 0,3 ng/ml. Długotrwała terapia hormonalna (HT, *hormone therapy*) nie wpływa na wzrost stężeń DHEAS [12].

Należy dodać, że obniżenie po menopauzie stężenia białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*) zwiększa biodostępność androgenów (zwłaszcza w skórze, co umożliwia syntezę 5 α -dihydrotestosteronu *in situ*).

Dolegliwości i schorzenia okresu menopauzy

W okresie menopauzy (obejmującym zarówno okres pre-, jak i pomenopauzalny) kobiety zgłaszają wiele dolegliwości, które wcześniej nie występowały. Zaburzenia te dotyczą praktycznie wszystkich aspektów biologicznego życia kobiety.

Najwcześniej pojawiają się **zaburzenia cyklu miesięczkowego** o różnym charakterze, definiowane najczęściej jako: *metrorrhagia climacterica*, *menometrorrhagia*, *polymenorrhoea*, *oligomenorrhoea* czy też *spaniomenorrhoea*. Nieprawidłowe krwawienia maciczne przyjmują najczęściej postać zaburzeń rytmu miesięczkowania (skrócenie cyklu, średnio o 3 dni kosztem fazy pomiesiączkowej — przeciętnie w 47. rż.) oraz cykli jednofazowych (krwawienia acykliczne, *oligomenorrhoea*, *metrorrhagia climacterica* na tle rozrostów endometrium z powodu przetrwałego pęcherzyka jajnikowego) [18].

Objawy **zespołu klimakterycznego** są inną, bardzo charakterystyczną grupą dolegliwości tego okresu. Współtworzą go między innymi objawy naczynioruchowe, mające charakter zaburzeń termoregulacyjnych. Do najważniejszych z tych dolegliwości należą: uderzenia gorąca i zlewne poty (zwłaszcza nocne), zaburzenia snu, nerwowość, przygnębienie, depresja, zawroty i bóle głowy, kołatanie serca, parestezje, bóle stawowo-mięśniowe, ogólne osłabienie [19].

Bardzo uciążliwe — i niestety częste — stają się w okresie menopauzalnym **dolegliwości ze strony układu moczowo-płciowego**, takie jak: suchość pochwy, dyspareunia, *colpitis vetullarum*, nawracające infekcje dróg moczowych, obniżenie i wypadanie narządów płciowych (*cystocele*, *rectocele*, *enterocele*, *prolapsus uteri*), nietrzymanie moczu (wysiłkowe, nagłace, typu mieszanego). Nietrzymanie moczu jest schorzeniem o podłożu

wieloczynnikowym, gdzie wiele różnych czynników ryzyka, działając w określonych kombinacjach, daje rezultat w postaci zaburzeń trzymywania moczu o różnym typie i nasileniu (hipoestrogenizm okresu menopauzy upośledza m.in. elastyczność cewki moczowej, powodując atrofię jej nabłonka oraz zmniejszenie wypełnienia okołocewkowego spłotu żylnego, określanego czynnościową niewydolnością zwieracza cewki moczowej). Nieдержание mocz jest chorobą społeczną kobiet, której częstość występowania w naszym kraju wśród kobiet menopauzalnych ocenia się na około 33% [14].

Bardzo często zdarzają się również **zaburzenia libido** w postaci zmniejszonego zainteresowania życiem płciowym, skrócenia czasu i obniżenia intensywności orgazmu kobiet (ewentualnie jego braku), bolesności stosunków płciowych, zapaleń pochwy. Kobiety w okresie menopauzy zgłaszają suchość pochwy, połączoną często ze swiędzem, uczuciem parcia, obecnością niezbyt obfitych, żółtawych upławów, dyspareunię. W 10 lat po menopauzie bolesność podczas współżycia płciowego zgłasza ponad 80% aktywnych seksualnie kobiet. W okresie menopauzy dochodzi do zmniejszenia nadnerczowej produkcji androgenów (testosteron, DHEA, DHEAS), co jest skutkiem spadku aktywności 17–20 desmolazy, enzymu odgrywającego główną rolę w ścieżce Δ -5 biosyntezy androgenów. Niskie pomenopauzalne stężenia androgenów są przyczyną obniżonego libido kobiet [20].

Pomenopauzalne **zmiany w tkance łącznej** to scieżczenie skóry, obniżenie aktywności gruczołów potowych i łojowych, wypadanie włosów, bóle kostno-stawowe. Steroidy płciowe wpływają na wygląd skóry. Powodują jej wygładzenie, zwiększają elastyczność i uwodnienie. Pod ich wpływem dochodzi do wzrostu ilości włókien kolagenowych w skórze, wzrasta grubość naskórka oraz ilość łoju wytwarzanego przez gruczoły łojowe. Estrogeny redukują zmarszczki oraz wpływają na poprawę elastyczności skóry [21].

Inną grupą schorzeń są **osteopenia i osteoporoza** pomenopauzalna. Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) osteoporoza jest chorobą układu szkieletowego, charakteryzującą się niską masą kości, upośledzeniem mikroarchitektury tkanki kostnej, co w konsekwencji zwiększa ryzyko złamań. Przyczyną jest brak równowagi w metabolizmie tkanki kostnej, z przewagą procesów resorpcji nad procesami kościotworzenia. Przyczynami osteoporozy mogą być: niedobór wapnia w diecie, czynniki genetyczne, niedobory estrogenów (menopauza, w tym przedwczesna i sztuczna), steroidoterapia, reumatoidalne zapalenie stawów, nadczynność tarczycy. W okresie dojrzałości osiągnięta jest szczytowa masa kostna. W następnych latach masa większości kości zmniejsza się stopniowo o około 0,5–1% rocznie. U ko-

biet współczynnik utraty masy kostnej zwiększa się 5–10 lat po menopauzie, co jest spowodowane około 15-procentową utratą masy kostnej w ciągu pierwszych 5 lat po menopauzie. Osteoporoza wiąże się ze wzrostem śmiertelności kobiet w wieku podeszłym — 12–30% kobiet, u których doszło do złamania szyjki kości udowej, umiera. Najczęstszym złamaniem osteoporcycznym jest złamanie kompresyjne trzonu kręgu (zwykle nierozpoznane — ok. 2/3 wszystkich przypadków), również związane z poważnymi następstwami klinicznymi, takimi jak: ból, ograniczenie sprawności fizycznej, zmiana wyglądu, a także zmniejszenie poczucia własnej wartości, izolacja społeczna i obniżenie jakości życia. W krajach wysokorozwiniętych około 1/3 kobiet w wieku pomenopauzalnym choruje na osteoporozę [22–24].

Zaburzenia sfery psychicznej w okresie menopauzy to między innymi: nagłe zmiany nastroju, trudności w radzeniu sobie ze stresem życia codziennego, stany przygnębienia, utrata chęci wykonywania czynności, które wcześniej sprawiały przyjemność, szybkie męczenie się, nerwowość, rozdrażnienie, słaba koncentracja, pogorszenie pamięci, dolegliwości somatyczne niereagujące na leczenie, wreszcie — pełnoobjawowa depresja. Przyczyną niektórych z tych dolegliwości mogą być zmiany organiczne ośrodkowego układu nerwowego (OUN) — na przykład choroba Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*). W Stanach Zjednoczonych około 4 mln ludzi jest dotkniętych tą chorobą, co pociąga za sobą wydatki budżetowe rzędu 100 mld dolarów i jest wiodącą przyczyną utraty możliwości samodzielnego życia. W przebiegu AD dochodzi w mózgu do zmian w układzie neurofibrilli w neuronach, powstania charakterystycznych płytek, do utraty części komórek nerwowych, a wreszcie do angiopatii amyloidowej. Klinicznie przejawiająca się demencja jest głównie rezultatem zaburzeń w czynności neurocytów i ich postępującej utraty w określonych regionach mózgu. U podstaw procesów zwyrodnieniowych komórek OUN leży odkładanie się w tkance nerwowej złogów amyloidu [25].

Przebieg okresu menopauzalnego zależy również od występowania tak zwanych **chorób towarzyszących**. Należą do nich:

- **zaburzenia metaboliczne**, takie jak: dyslipidemia (w surowicy kobiet menopauzalnych obserwuje się wzrost stężeń cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu frakcji LDL i Lp (a), a z drugiej strony obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL), upośledzona tolerancja glukozy, insulinooporność, hiperinsulinemia, cukrzyca typu 2 [26, 27].
- **otyłość** — w okresie około- i pomenopauzalnym dochodzi do zmiany rozkładu tkanki tłuszczowej. W miejsce odfuszczenia gynoidalnego, charakterystycznego dla wieku rozrodczego, w którym tkanka tłuszczowa odkłada się na udach i biodrach,

pojawia się otyłość androidalna, gdzie nadmiar tkanki tłuszczowej gromadzi się w sieci i tkance podskórnej brzucha. U osób z takim rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej stwierdza się większe nasilenie miażdżycy. W naszym kraju aż 2/3 kobiet w okresie menopauzy ma nadwagę jest otyłych [28].

- **choroby sercowo-naczyniowe** — miażdżyca naczyń, choroba wieńcowa (lub CHD, *coronary heart disease*), nadciśnienie tętnicze, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (i inne), są główną przyczyną zgonów kobiet. Choć do 44. roku życia chorują one rzadziej niż mężczyźni, to w przedziale wiekowym 45–64 lat częstość zachorowania wyrównuje się, a od 65. roku życia kobiety chorują częściej niż mężczyźni [29]. Również śmiertelność z powodu chorób układu krążenia jest większa wśród kobiet (57%) niż wśród mężczyzn (47%), co przejawia się między innymi wyższą śmiertelnością kobiet we wczesnym okresie po zawale serca [30]. Menopauzalny deficyt hormonów płciowych przyczynia się do wzrostu zachorowalności kobiet na choroby układu krążenia. W okresie pomenopauzalnym u kobiet w wieku między 45. a 50. rokiem życia następuje 3-krotny wzrost zachorowań na CHD i zgonów w jej przebiegu w porównaniu z kobietami w tym samym wieku, lecz będącymi w okresie perimenopauzalnym. Szczególnie zagrożone rozwojem CHD są kobiety, u których przed 35. rokiem życia wykonano zabieg usunięcia jajników lub u których wystąpiła przedwczesna menopauza. Niekorzystne zmiany w lipidach osocza, rozkładzie tkanki tłuszczowej, zaburzenia śródbłonna naczyń, insulinooporność i hiperinsulinemia prowadzą do rozwoju miażdżycy tętnic, CHD i nadciśnienia tętniczego. Nadciśnienie tętnicze u kobiet po menopauzie stwierdza się 4-krotnie częściej (niż przed menopauzą). Choroby układu krążenia są najczęstszą przyczyną umieralności kobiet w wieku powyżej 65. roku życia [31]. Według polskich danych z lat 2003–2005 częstość nadciśnienia tętniczego wśród kobiet wynosi 33%, 64% z nich cierpi na hipercholesterolemię, izolowane niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL występuje u 3% badanych, a hipertriglicerydemia u 2% [32].
- **nowotwory** — w okresie menopauzalnym wzrasta zachorowalność kobiet na choroby nowotworowe. Najczęstszymi nowotworami są (kolejno wg częstości występowania): rak sutka, rak płuca, rak szyjki macicy, rak żołądka, rak jajnika, rak trzonu macicy. Nowotwory są przyczyną około 20% zgonów kobiet w Polsce. Najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet we wszystkich rozwiniętych krajach jest od wielu lat rak sutka — stanowi 29,7% wszystkich przypadków raka (rozwinie się on u co dziesiątej

kobiety). Kobiety umierają z jego powodu 10-krotnie częściej niż z powodu raka błony śluzowej macicy. W Polsce odnotowuje się co roku 11 000 nowych zachorowań i 5500 zgonów z powodu raka sutka, co stanowi 19% zachorowań i 14% zgonów z powodu wszystkich nowotworów złośliwych [33, 34].

Jakość życia

Termin „jakość życia” (QoL, *quality of life*) to pojęcie bardzo szerokie, będące parametrem trudnym do zmierzenia z uwagi na obecność szeregu obiektywnych czynników, które rzadko korelują w pełni z indywidualną (subiektywną) oceną danej kobiety. Jakość życia oznacza różne rzeczy dla różnych ludzi — co innego dla świata nauki, co innego dla kobiet, a jeszcze inne znaczenie ma dla populacji ogólnej. W ocenie QoL należy zawsze dokonać rozróżnienia pomiędzy QoL jako pochodną stanu zdrowia a zadowoleniem (czy dobrostanem) rozumianym w sensie ogólnym. Należy zwrócić uwagę, że poprawa QoL w obu wymienionych aspektach powinna być celem działania wszystkich placówek medycznych zarówno o profilu badawczym, jak i klinicznym. Należy również dążyć do określenia narzędzi pomiaru QoL, które mogą być szybko i efektywnie włączone do praktyki klinicznej. Trzeba dążyć do stworzenia rekomendacji określających, w jaki sposób poprawić QoL każdej kobiety, które mogłyby być łatwo zastosowane w codziennej praktyce.

Jakość życia wielu kobiet znacząco się pogarsza w okresie menopauzy. Ma na to wpływ wiele czynników — zdrowotnych, osobistych, rodzinnych, ekonomicznych, socjalnych. Jakość życia kobiet po menopauzie jest problemem niezwykle istotnym także w kontekście terapii hormonalnej i zasadniczego pytania o wpływ tej terapii na wyżej wymieniony parametr. Podkreślanie w ostatnim czasie głównie „minusów” związanych ze stosowaniem HT (wyniki dużych randomizowanych badań [RCT, *randomized controlled trial*], doniesienia z mediów) spowodowało, że na całym świecie przeprowadzono szereg badań dowodzących korzystnego wpływu HT na QoL kobiet menopauzalnych, co (jak się wydaje) ostatecznie uzasadnia celowość stosowania terapii hormonalnej. Oto przykłady ostatnich badań tego typu:

- krótkoterminowa (w tym również niskodawkowa) HT w badaniu Pan Asian (w których uczestniczyło 10 krajów azjatyckich) pozytywnie wpłynęła na QoL kobiet [35];
- w dużym programie włoskim (107 ośrodków menopauzalnych na obszarze całych Włoch, łącznie 2428 pacjentek) oceniano wpływ doustnej i przezskórnej HT na QoL (ogólny kwestionariusz SF 12), parametry snu (*Basic Nordic Sleep Questionnaire*), objawy klimakteryczne (*VAS, Visual Anloque Scale*)

oraz seksualność kobiet po menopauzie. Stwierdzono, że kobiety stosujące HT mają lepszą QoL, mniej objawów menopauzalnych, lepiej śpią oraz są bardziej zadowolone ze swego pożycia seksualnego (stwierdzono brak różnic pomiędzy przezskórną a doustną HT we wpływie na ww. parametry) [36];

- zastosowanie HT u Turczynek już po 3 miesiącach przyniosło znaczącą poprawę ich QoL. Stosowano 5 różnych skal oceny QoL: skalę Greena, *Climacteric Scale*, *Women's Health Questionnaire*, *Menopausal Symptom List*, *Menopause Rating Scale* oraz *Utian Menopause Quality of Life Score* [37];
- badacze fińscy, stosując długotrwałe (7–9 lat) u 419 kobiet po menopauzie ciągłą, doustną HT, stwierdzili, że parametry ich QoL (mierzone za pomocą skali Q-les-Q) uległy poprawie w trakcie terapii, były też znacząco lepsze u kobiet, które w rok po zakończeniu badania nadal stosowały HT (w stosunku do tych bez leczenia hormonalnego od 12 miesięcy). Terapia hormonalna wpływała również korzystnie na seksualność fińskich kobiet [38].

Kontrowersje

Terapia hormonalna

Najważniejsze kontrowersje dotyczące działania estrogenowo-progestagenowej terapii hormonalnej dotyczą [39]:

- **wskazań do HT** — obecnie wiadomo, że lata, gdy uważano, że HT można stosować u każdej kobiety, która weszła w okres menopauzy, należą już do przeszłości. Terapia hormonalna nie jest eliksirem młodości i podobnie jak każdy inny rodzaj terapii można ją stosować tylko ze ściśle określonych wskazań medycznych. W dobie upowszechnienia wyników badań typu *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS), *Women's Health Initiative* (WHI) czy *Million Women Study*, gdzie zwraca się szczególną uwagę na ryzyko tej terapii (m.in. rak sutka, powikłania w układzie krążenia), wskazania do HT są nieliczne. Należą do nich: przedwczesna menopauza oraz nasilone objawy zespołu klimakterycznego (uważane obecnie za główne wskazania do HT); dodatkowe wskazania to: objawy atrofii dolnych dróg moczowo-płciowych oraz profilaktyka i leczenie osteoporozy i osteopenii.
- **problemu, kiedy rozpocząć HT i jak długo ją stosować** — obecnie uważa się, że HT należy rozpocząć możliwie jak najwcześniej (uprzedzając niejako rozwój procesów aterogennych w układzie krążenia, co zmniejsza częstość powikłań HT), a terminem właściwym do rozpoczęcia terapii jest okres pojawienia się pierwszych klinicznych objawów niedoboru estrogenów. Przyjmuje się, że HT można bezpiecznie stosować do 5 lat (m.in. ze względu na

ryzyko raka sutka oraz ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych). Po tym czasie zaleca się, by — jeśli nadal istnieją wskazania do HT — co roku przeprowadzać z pacjentką poważną rozmowę na temat wszystkich pozytywnych i negatywnych skutków stosowania u niej tej terapii (z góry należy podkreślić, że nie istnieje coś takiego, jak limit długości stosowania HT czy górna granica wieku pacjentek mogących odnosić korzyści z tej terapii), uzyskując jej zgodę (co najlepiej odnotować w historii choroby). Tylko wtedy i pod warunkiem regularnego wykonywania badań kontrolujących bezpieczeństwo terapii (m.in. mammografii, ultrasonografii przezpochwowej, cytologii, prób wątrobowych) można się pokusić o długotrwałe leczenie hormonalne.

Korzyści i działania niepożądane podczas stosowania terapii hormonalnej

Rak gruczołu sutkowego

Stan wiedzy na temat wpływu steroidów płciowych na tkanki gruczołu sutkowego wciąż nie jest satysfakcjonujący. Teoretycznie, ciągła stymulacja estrogenami daje rezultat w postaci bezustannej aktywności komórkowej i stopniowej akumulacji uszkodzonego DNA [40]. Estrogeny, wiążąc się z receptorami α i β w obrębie DNA komórkowego, mogą powodować aktywację proto-onkogenów oraz czynników wzrostu, co nasila aktywność mitogenną komórki, jak również proliferację i wzrost: zwiększa się tym samym prawdopodobieństwo replikacyjnego uszkodzenia DNA [41]. Według hipotezy nieustannej replikacji DNA estrogeny mogą indukować powstawanie nowych raków, nie będąc jednocześnie genotoksycznymi, mutagennymi kancerogenami. Ogólnie przyjmuje się, że estrogeny to promotory końcowej fazy rozwoju nowotworu, które przyspieszają wzrost istniejących uprzednio, lecz klinicznie niejawnych guzów. Nie można również całkowicie wykluczyć, że estrogeny i ich metabolity w sposób bezpośredni uszkadzają DNA [42, 43]. Progestageny mogą różnie wpływać na procesy komórkowe poprzez swe receptory *PR-A* i *PR-B*. W ten sposób regulowane są co najmniej 94 różne geny: 4 geny przez *PR-A*, 65 genów przez *PR-B*, a pozostałych 25 przez obydwa receptory. Wpływ progestagenów na wywołaną przez estrogeny aktywność mitotyczną komórki może być synergistyczny bądź antagonistyczny. Antagonistyczne w stosunku do estrogenów działanie progestagenów może wynikać z: ujemnego wpływu (tzw. *downregulation*) na ER, aktywacji określonych ścieżek metabolicznych, stymulacji apoptozy [44, 45]. Szczególną (korzystną) rolę przypisuje się tu progestagenom z grupy selektywnych modulatorów enzymów metabolizmu estrogenów (*SEEM, selective estrogen enzyme modulators*), które w tkankach

sutka korzystnie wpływają na generację hormonów płciowych *in situ*, pobudzając aktywność sulfotransferazy oraz hamując aktywność aromatazy, sulfatazy i 17 β -dehydrogenazy hydroksysteroidowej [46]. Łączny wpływ estrogenów i progestagenów na aktywność mitotyczną komórek nabłonkowych w dużym stopniu zależy od tkanki, na jaką działają steroidy: proliferację endometrium (ponad 80% komórek proliferuje) obserwuje się na przykład w fazie folikularnej, natomiast w sutku proliferacja obserwowana jest typowo w fazie lutealnej cyklu, przy czym tylko około 10% komórek proliferuje. Całkowity wpływ steroidów płciowych na daną tkankę to rezultat wpływu zarówno na aktywność mitotyczną, jak i na apoptozę komórki [47]. Wyniki badań na dużych grupach kobiet menopauzalnych donoszą zazwyczaj o wzroście ryzyka raka sutka pod wpływem stosowania steroidów płciowych. W badaniu WHI ryzyko zdrowotne (HR, *hazard ratio*) dla raka sutka podczas estrogenowo-progestagenowej HT wyniosło 1,26 (wzrost ryzyka o 26%), natomiast podawanie samych estrogenów (ET, *estrogen therapy*) spowodowało obniżenie HR do 0,77 [48]. W innym dużym badaniu — *Million Women Study* — wskaźnik względnego ryzyka (RRR, *relative risk ratio*) dla złożonej HT wyniósł 2,00, a dla ET — 1,30 [49]. Należy także podkreślić fakt, że pod wpływem HT u części kobiet dochodzi do wzrostu gęstości mammograficznej sutka (o 2–73%), co z jednej strony powoduje obniżenie czułości badania mammograficznego i wykonywanie wielu dodatkowych badań diagnostycznych (dodatkowe mammografie, USG i biopsje sutka), z drugiej strony świadczy o wzroście zagrożenia rakiem sutka u kobiet, u których uległa ona zwiększeniu [50–52].

Problematyka raka sutka dotyczy również coraz większej ilości danych na temat bezpieczeństwa stosowania HT u kobiet po leczeniu raka sutka (znaczna część z tych kobiet ma wskazania do HT, gdyż terapia raka sutka za pomocą tomoksyfenu i/lub chemioterapii znacząco nasila objawy klimakteryczne). Powszechnie uważa się, że HT w tej grupie kobiet jest przeciwwskazana, ponieważ może generować lub przyspieszać rozwój ukrytych mikroprzerzutów. W szeregu badań dotyczących stosowania HT u kobiet po leczeniu raka sutka (zarówno w stadium wczesnym, jak i zaawansowanym) nie obserwowano nasilenia progresji choroby ani związanej z nią zwiększonej śmiertelności pacjentek [53]. Stosowanie HT jest nadal uważane za kontrowersyjne — wiadomo na przykład, że usunięcie jajników u kobiet premenopauzalnych z rakiem sutka prowadzi do znaczącego wydłużenia okresu bez nawrotu choroby i do zmniejszenia śmiertelności [54]. Z dostępnych danych wynika, że częstość nawrotów raka sutka w trakcie HT waha się w granicach 1–5%. Szwedzkie i amerykańskie dane świadczą o 14–40-procentowym

wzroście ryzyka raka sutka w wyniku dodania progestagenów w ramach HT [55, 56]. Z nowszych danych z 2004 roku wynika, że stosowanie HT w grupie 56 kobiet z rakiem sutka (grupa kontrolna — 243 kobiety bez HT) w trakcie 5 lat spowodowało u 3,6% kobiet (n = 2) rozwój raka w drugim sutku. W tym samym czasie w grupie kontrolnej u 13,5% kobiet (n = 33) doszło do rozwoju nowego guza lub nawrotu choroby (m.in. przerzuty odległe). Terapia hormonalna nie wpłynęła więc ujemnie na przeżywalność kobiet menopauzalnych z rakiem sutka [57]. Reasumując, dostępne dane świadczą o tym, że kobiety z rakiem sutka w wywiadzie, mające wyraźne objawy klimakteryczne odnoszą korzyści z HT, przy braku wpływu stosowanej terapii na wzrost ryzyka nawrotu choroby nowotworowej [55].

Choroby układu krążenia

Układ krążenia kobiet i mężczyzn różni się — różnice dotyczą między innymi budowy blaszki miażdżycowej, reaktywności naczyń wieńcowych, funkcjonowania śródbłonna, co ma wpływ na wchłanianie, metabolizm i dystrybucję różnych substancji chemicznych, w tym leków (np. kwasu acetylosalicylowego). Różna jest też symptomatologia CHD — statystycznie najczęściej występują u kobiet bóle stenokardialne, potem zawał serca, a następnie zgon sercowy. Ból w klatce piersiowej ma częściej, w porównaniu z mężczyznami, charakter nietypowy — częściej zgłaszane są dolegliwości ze strony układu pokarmowego, duszność, zmęczenie, uczucie zatykania, co tłumaczy się między innymi obniżonym stężeniem hormonów płciowych w okresie pomenopauzalnym oraz ich zmiennymi stężeniami — w zależności od fazy cyklu miesięczkowego — w czasie premenopauzy. Dolegliwości sercowe mogą być w tym okresie mylone z dolegliwościami ze strony innych narządów i układów, na przykład wywoływany przez zmiany zwyrodnieniowe w układzie kostnowstawowym [58]. Działanie menopauzalnej HT na poszczególne elementy układu krążenia kobiet ma wiele aspektów. Trzeba nadmienić, że badania nad wpływem HT na układ krzepnięcia nie są jednoznaczne — niektóre z nich sugerują prokoagulacyjne działanie hormonów, to znaczy wzrost stężenia fibrynogenu, czynnika VII, przy spadku stężenia endogennych inhibitorów krzepnięcia, inne świadczą o obniżaniu się stężenia czynnika VII i fibrynogenu, wzroście aktywności białka C [59–61]. Rozbieżności te wynikają z różnych dróg podania hormonów, ze stosowania różnych estrogenów i progestagenów, są też oczywiście pochodną różnych dawek leków [62]. Natomiast wpływ HT na układ fibrynolizy wydaje się bardziej jednoznaczny — terapia ta zwiększa aktywność fibrynolityczną osocza, głównie poprzez obniżanie stężenia inhibitora aktywatorów plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator*

inhibitor 1), przy czym stosowanie progestagenów może zmniejszyć korzystny wpływ HT na fibrynolizę [63]. Wzrost aktywności fibrynolitycznej u kobiet stosujących HT jest korzystny, gdyż wpływa na obniżenie ryzyka chorób układu krążenia. Z wielu badań wynika, że estrogeny wpływają korzystnie na stan naczyń u kobiet po menopauzie, zwiększając przepływ w naczyniach obwodowych. Pod wpływem HT komórki śródbłonna naczyniowego zwiększają produkcję tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) oraz prostacykliny, wpływających dylatacyjnie na naczynia, jednocześnie dochodzi do spadku produkcji endoteliny-1 (bardzo silny wazokonstryktor). Postulowane jest także bezpośrednie rozkurczowe działanie estrogenów na mięśniówkę naczyniową poprzez blokowanie kanałów wapniowych w miocytach naczyń. Poza tym HT zmniejsza stężenie naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i aktywność enzymu konwertującego angiotensynę (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), obniża stężenie E-selektyny i molekuł adhezyjnych (sVCAM, sICAM, sTM), zmniejsza aktywację płytek krwi oraz korzystnie wpływa na wiele parametrów profilu lipidowego. Zmiany te mogą odpowiadać za hamowanie procesów miażdżycowych [64, 65]. Jednak wyniki dużych badań HERS i WHI mówią coś innego: HT jest nieskuteczna we wtórnej prewencji CHD, nie jest też zalecana jako prewencja pierwotna tej choroby, gdyż zwiększa częstość epizodów sercowo-naczyniowych. Jednakże z dokładnej analizy przeprowadzonej przez dr Grodstein, która brała udział w *Nurses Health Study* (NHS), wynika, że zarówno w badaniu NHS, jak i WHI, w przypadku, gdy HT rozpoczynano w grupie kobiet młodszych (w NHS do 4 lat po menopauzie, w badaniu WHI do 10 lat po menopauzie — stosunkowo nieliczna grupa), ryzyko zawału serca nie zwiększało się, lecz odwrotnie — w NHS było o 34% mniejsze, a w badaniu WHI — o 11% (trzeba podkreślić, że w obydwu badaniach HT w grupie kobiet starszych podwyższała ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych) [66]. Natomiast obserwowany wzrost częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych w układzie żylnym (ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [VTE, *venous thromboembolism*] podczas HT wzrasta 2–4-krotnie), prawdopodobnie wynika głównie z dylatacyjnego działania hormonów (zwiększony zastój żylny) oraz z inhibicji endogennych inhibitorów krzepnięcia, w tym AT III i białka S [67–71].

Ośrodkowy układ nerwowy

Aktualnie dane na temat działania steroidów płciowych na mózg są rozbieżne i (w dużym stopniu) niekompletne. W badaniach na modelach zwierzęcych oraz w badaniu *in vitro* wykazano, że estrogeny stymulują wzrost rdzenia dendrytów, powodują wydłużanie się aksonów

i tworzenie się synaps oraz zwiększają czasokres życia neuronów. Wpływają również na układ neuroprzekazników, będąc między innymi czynnikiem wzrostu neuronów cholinergicznym. Nie bez znaczenia są tu również ich właściwości antyoksydacyjne i przeciwzapalne, które mogą hamować neurotoksyczne działanie β -amyloidu. Estrogeny zwiększają ponadto stężenie apolipoproteiny E w mózgu, co ułatwia naprawę neuronów przy uszkodzeniach OUN oraz pobudza rozkład białka prekursorowego dla β -amyloidu, zmniejszając prawdopodobieństwo powstawania jego złogów. Estrogeny zwiększają przepływ krwi przez mózg, zwiększają transport glukozy oraz metabolizm neuronów, co wpływa na funkcje poznawcze. Wreszcie terapia estrogenowa obniża, wywołane stresem, wysokie stężenia glikokortykosteroidów, zapobiegając tym samym uszkodzeniu komórek nerwowych. Estrogeny wzmacniają immunologiczną barierę mózgu: zwiększając ekspresję liganda Fas (FasL) obecnego w komórkach mikrogleju, w astrocytach i neuronach oraz hamując ekspresję receptora błonowego CD40 mikrogleju. Powyższe mechanizmy działania ET mogą korzystnie zmieniać ryzyko i przebieg choroby Alzheimera czy *sclerosis multiplex* [72–74]. Z drugiej strony, wyniki badania *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS) wskazują, że zastosowanie HT u kobiet po 60. roku życia wpływa niekorzystnie na układ nerwowy, zwiększając 2-krotnie częstość demencji [73]. Warto podkreślić, że w OUN stwierdza się ekspresję enzymów biorących udział w syntezie i metabolizmie steroidów płciowych, stąd też mózg można uważać za miejsce steroidogenezy, a estradiol i progesteron za endogenne neuromodulatory. Wydaje się, że zaburzenia funkcji mózgu związane z menopauzą są odbiciem, choć częściowo, złej adaptacji steroidogenezy mózgu do zmiennych warunków hormonalnych okresu perimenopauzy, a ostateczny skutek działania hormonów płciowych (zależny od dawki, rodzaju, drogi podania hormonu) na OUN jest modulowany przez szereg innych czynników, na które wpływa proces starzenia czy zmienność osobnicza kobiet (ekspresja receptorów steroidowych, czynniki wzrostu) [76].

Piśmiennictwo

1. Driancourt MA, Gougeon A, Royere D i wsp. Ovarian function. W: Thibault C, Levasseur MC, Hunter RHF (red.). *Reproduction in mammals and man*. Ellipses, Paris 1993; 281–305.
2. Gurrpide E, Murphy L. Effects of hormones and growth factors on human endometrial cell proliferation. W: Lobo RA (red.). *Treatment of the postmenopausal women*. Raven Press Ltd, New York 1994; 363–372.
3. Santoro NF, Bron JR, Tovagghol A i wsp. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1495–1501.
4. Havens CS, Sullivan ND, Tilton P. *Ginekologia ambulatoryjna*. Medycyna Praktyczna, Kraków 1998.

5. Henry L. Some data on natural fertility. *Eugenics* 1961; 8: 81–91.
6. Sherman BM, West JH, Korenman SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 629–636.
7. Lenton EA, Sulaiman R, Sobowale O i wsp. The human menstrual cycle: plasma concentration of prolactin, LH, FSH, oestradiol and progesterone in conceiving and non-conceiving women. *J Reprod Fertil* 1982; 65: 131–139.
8. Reyes FI, Winter JS, Faiman C. Pituitary-ovarian relationships preceding the menopause. A cross-sectional study of serum follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, estradiol, and progesterone levels. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 557–564.
9. Okolo S, Ginsburg J. The menopause. W: Ginsburg J (red.). *Drug therapy in reproductive endocrinology*. Prelevic Arnold HHG, London 1996; 207–22.
10. Lutejn PJ, Findlay JK, Trounson AO i wsp. Effect on plasma gonadotropins of cyclic steroid replacement in women with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 419–423.
11. Metcalf MG, Donald RA, Livesey JH. Classification of menstrual cycles in pre- and perimenopausal women. *J Endocrinol* 1981; 91: 1–10.
12. Schiff I, Walsh B. Menopause. W: Becker KJ (red.). *Principles Practice Endocrinology Metabolism*. JB Lippincott Comp. Philadelphia 1995; 915–924.
13. Fournet N, Judd HL. Menopause overview. W: Wallach EE, Zacur HA (red.). *Reproductive Medicine and Surgery*. Mosby, St. Louis 1995; 961–981.
14. Pschyrembel W, Strauss G, Petri E. *Ginekologia Praktyczna*. PZWL, Warszawa 1994.
15. Hammond CB. Climacteric. W: Scott JR, Di Saia PJ, Hammond CB, Spellacy WN (red.). *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1999; 677–697.
16. Genazzani AR, Petralgia E. Opioid control of luteinizing hormone secretion in humans. *J Steroid Biochem* 1989; 33: 751–755.
17. Santen RJ, Leszczynski D, Tilson-Mallet N i wsp. Enzymatic control of estrogen production in human breast cancer: relative significance of aromatase versus sulfatase pathways. *Ann Acad Sci* 1986; 464: 126–137.
18. Sobczuk A. Diagnostyka i leczenie nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym. *Nowa Medycyna* 1998; 15: 34–36.
19. Utian WH. The true clinical features of postmenopause and oophorectomy and their response to oestrogen therapy. *South African Med J* 1972; 46: 732–737.
20. Pinkerton JV, Woodson SA. Okres menopauzalny. Ułatwić przejście. *Ginekologia po Dyplomie* 2000; 2: 48–60.
21. Guinot C, Malvy D, Ambroisine L i wsp. Effect of hormone replacement therapy on cutaneous biophysical properties of menopausal women. *Ann Dermatol Venerol* 2002; 129: 1129–1133.
22. Riggs BL, Melton LJ III. Involuntal osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1676–1686.
23. Peck WA, Riggs BL, Bell NH i wsp. Research directions in osteoporosis. *Am J Med* 1988; 84: 275–282.
24. Lorenc RS, Kruk M. Osteoporoza okołomenopauzalna. W: Diagnostyka i terapia wieku menopauzalnego. Pertyński T (red.). Urban & Partner, Wrocław 2004; 65–74.
25. Diaz-Brinton R, Yamazaki RS. Advances and challenges in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Pharm Res* 1998; 15: 386–388.
26. Pertyński T, Łukaszek M. Zespół polimetaboliczny w okresie okołomenopauzalnym. *Służba Zdrowia* 1998; 12: 51–52.
27. Dembińska-Kieć A. Gospodarka lipidowa w menopauzie. *Pol Arch Med Wewn* 1998; 100: 211–219.
28. Jensen M. Health consequences of fat distribution. *Horm Res* 1997; 48: 88–92.
29. Heart Disease and Statistics — 2006 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 113: 696.
30. Broda G. Epidemiologia chorób układu krążenia u kobiet. *Kardiologia Pol* 2000; 2 (supl. 3): 6–9.
31. Research on the menopause in 1990s. Report of a WHO Scientific Group. WHO, Genewa, 1996.
32. Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności — projekt WOBASZ. *Kardiologia Pol* 2005; 54.
33. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993; 54: 594–606.
34. Miller AB, Bulbrook RD. UICC Multidisciplinary Project on Breast Cancer. The epidemiology, aetiology and prevention of breast cancer. *Int J Cancer* 1986; 37: 173–177.
35. Limpaphayom KK. Quality of life in postmenopausal asiatic women. *Climacteric* 2005; 8 (supl. 2): 28.
36. Donati Sarti C, Graziottin A, Baldi S i wsp. Sexuality and menopause: data from "Progetto Menopausa Italia Study Group". The "Iperaogoi" Study. *Climacteric* 2005; 8 (supl. 2): 222–223.
37. Sentruk LM, Denislam G, Gezer A i wsp. Postmenopausal hormone therapy and quality of life in Turkish women. *Climacteric* 2005; 8 (supl. 2): 214–215.
38. Vaheri R, Akkila J, Kainulainen P i wsp. Quality of life, mood and sexual interest in women on long-term continuous combined hormone therapy. *Climacteric* 2005; 8 (supl. 2): 218.
39. Rekomendacja Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie stosowania hormonalnej terapii zastępczej po badaniach WHI i Million Women Study. *Przeгляд Menopauzalny* 2003; 5: 8–9.
40. Kenemans P, Bosman A. Breast cancer and post-menopausal hormone therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol* 2003; 17: 123–137.
41. Gompel A, Somai S, Chaouat M i wsp. Hormonal regulation of apoptosis in breast cells and tissues. *Steroids* 2000; 65: 593–598.
42. Hesch RD, Kenemans P. Hormonal prevention of breast cancer: proposal for a change in paradigm. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1006–1018.
43. Liehr JG. Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen? *Endocrin Rev* 2000; 21: 40–54.
44. Richer JK, Jacobsen BM, Manning NG i wsp. Differential gene regulation by the two progesterone receptor isoforms in human breast cancer cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 5209–5218.
45. Kandouz M, Lombet A, Perrot JY i wsp. Proapoptotic effects of antiestrogens, progestins and androgen in breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 69: 463–471.
46. Pasqualini JR. Differential effects of progestins on breast tissue enzymes. *Maturitas* 2003; 46S1: S45–54.
47. Thijssen P. Oestrogens, progestins and breast proliferation. *Zentralblatt fur Ginekologie* 1997; 119: 43–47.
48. Writing group for the women's health initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333.
49. Beral V and Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419–427.
50. Kavanagh AM, Mitchell H, Giles GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. *Lancet* 2000; 355: 270–274.
51. van der Mooren MJ. HT, breast density and breast cancer. Fourth Amsterdam Menopause Symposium. October 2–4, 2004. *Women's health after WHI*. 2004; 67.
52. Lundstrom E, Christov A, Kersemaekers W i wsp. Effects of tibolone and continuous combined replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 717–722.
53. Biglia N, Cozzarella M, Cacciari F i wsp. Menopause after breast cancer: a survey on breast cancer survivors. *Maturitas* 2003; 45: 29–38.

54. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996; 348: 1189–1196.
55. Marttunen MB, Hietanen P, Pyrhonen S i wsp. A prospective study on women with history of breast cancer with or without estrogen replacement therapy. *Maturitas* 2001; 39: 217–225.
56. Schairer C, Lubin J, Troisi R i wsp. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485–491.
57. Vassilopoulou-Sellin R. Use of hormone therapy in breast cancer patients. Fourth Amsterdam Menopause Symposium. October 2–4, 2004. *Women's health after WHI*. 2004; 83.
58. Lerner D, Kannel W. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26 year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383–390.
59. Gilabert J, Estelles A, Cano A, Espana F, Barrachina R, Grancha D i wsp. The effect of estrogen replacement therapy with or without progestogen on the fibrinolytic system and coagulation inhibitors in postmenopausal status. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1849–1854.
60. Hoibraaten E, Qvigstad E, Andersen TO i wsp. The Effect of Hormone Replacement Therapy (HRT) on Hemostatic Variables in Women with Previous Venous Thromboembolism — Results from a Randomized, Double-Blind, Clinical Trial. *Thromb Haemost* 2001; 85: 775–781.
61. Scarabin PY, Plu-Bureau G, Bara L i wsp. Haemostatic variables and menopausal status: influence of hormone therapy. *Thromb Haemost* 1993; 70: 584–587.
62. Winkler UH. Menopause, hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a review of haemostaseological findings. *Fibrinolysis* 1992; 6 (supl. 3): 5–10.
63. Gebara OCE, Murray A, Sutherland P i wsp. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 1995; 91: 1952–1989.
64. Van Baal WM, Emeis JJ, Kenemans P i wsp. Short-term hormone replacement therapy: reduced plasma levels of soluble adhesion molecules. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 913–921.
65. Schnaper HW, McGuire J, Runyan C i wsp. Sex steroids and the endothelium. *Curr Med Chem* 2000; 7: 519–531.
66. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2006; 15: 35–44.
67. Stachowiak G, Pakalski A, Połać I i wsp. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych podczas doustnej antykoncepcji i hormonalnej terapii zastępczej. *Przegląd Menopauzalny* 2004; 1: 53–57.
68. Daly E, Vessey MP, Hawking MM i wsp. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977–980.
69. Stachowiak G. Hemostaza w okresie menopauzalnym. W: Pertyński T (red.). *Diagnostyka i terapia wieku menopauzalnego*. Urban & Partner, Wrocław 2004; 159–174.
70. Jick H, Derby LE, Myers MW i wsp. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981–983.
71. Stachowiak G, Stefańczyk L, Połać I i wsp. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa w okresie menopauzy — część I. *Przegląd Menopauzalny* 2004; 5: 57–62.
72. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen in the treatment and prevention of Alzheimer's disease. *Int J Pharm Comp* 1998; 2: 26.
73. Nilsen J, Mor G, Naftolin F. Estrogen-regulated developmental neuronal apoptosis is determined by estrogen receptor subtype and the Fas/Fas ligand system. *J Neurobiol* 2000; 43: 64–78.
74. Silva I. The immune system and the brain. *Climacteric* 2005; 8 (supl. 2): 47.
75. Shumaker SA, Legault C, Kuller L i wsp. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2947–2958.
76. Garcia-Segura LM, Naftolin F. Restatement of the problem. *Climacteric* 2005; 8 (supl. 2): 14.