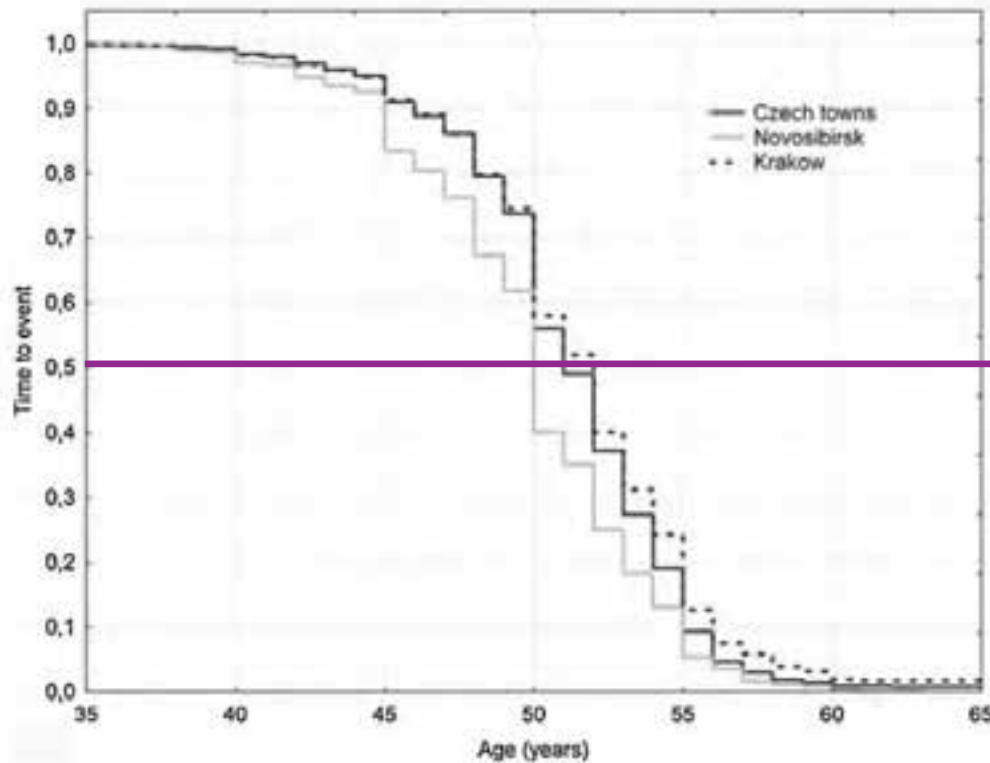


# Pomen menopavzne medicine

Bojana Pinter  
Ginekološka klinika UKCL  
Medicinska fakulteta UL

# Starost ob menopavzi



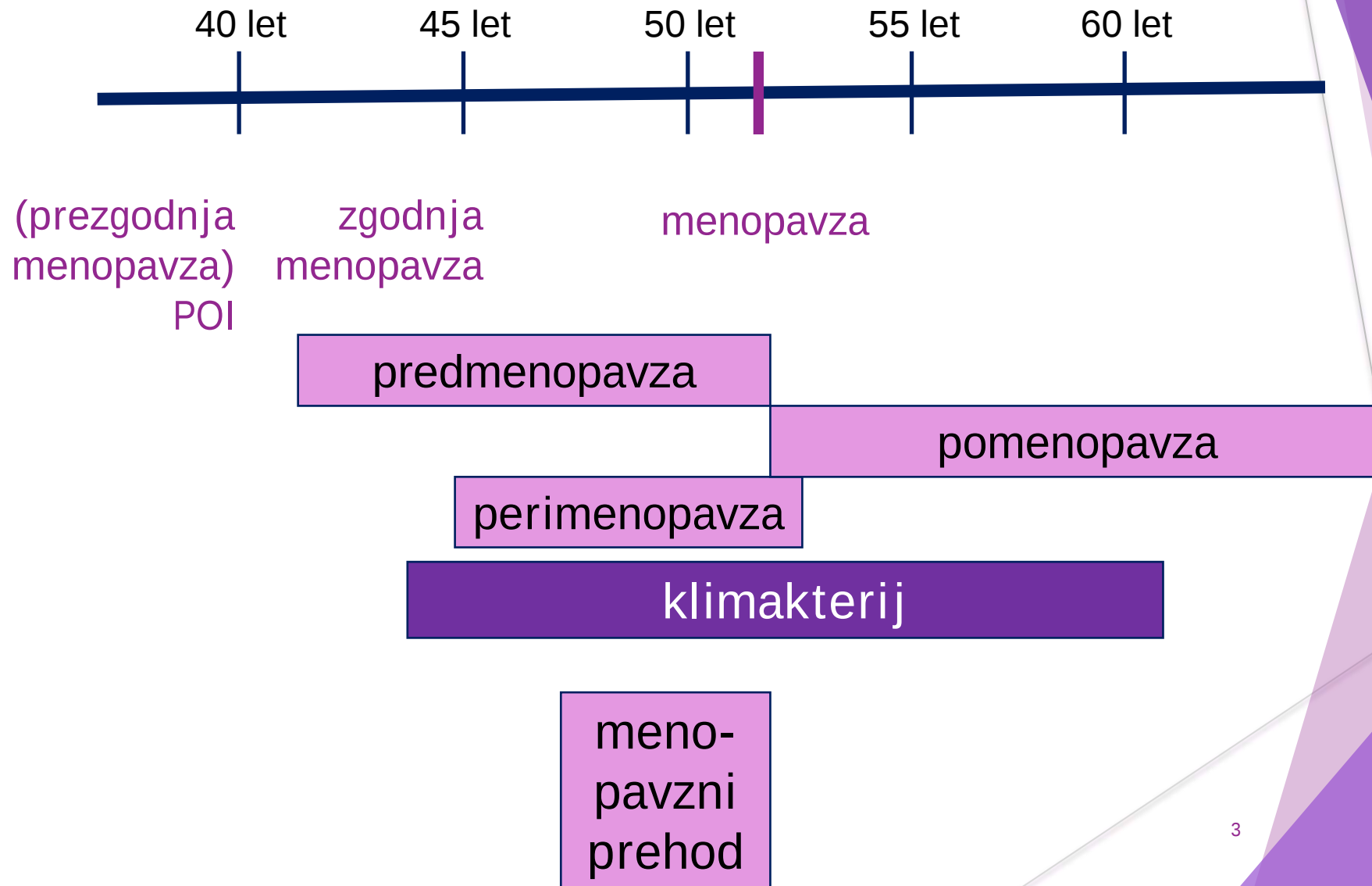
< 40 let: 1%

< 45 let: 8%

**Mediana starost: 51,4 let**

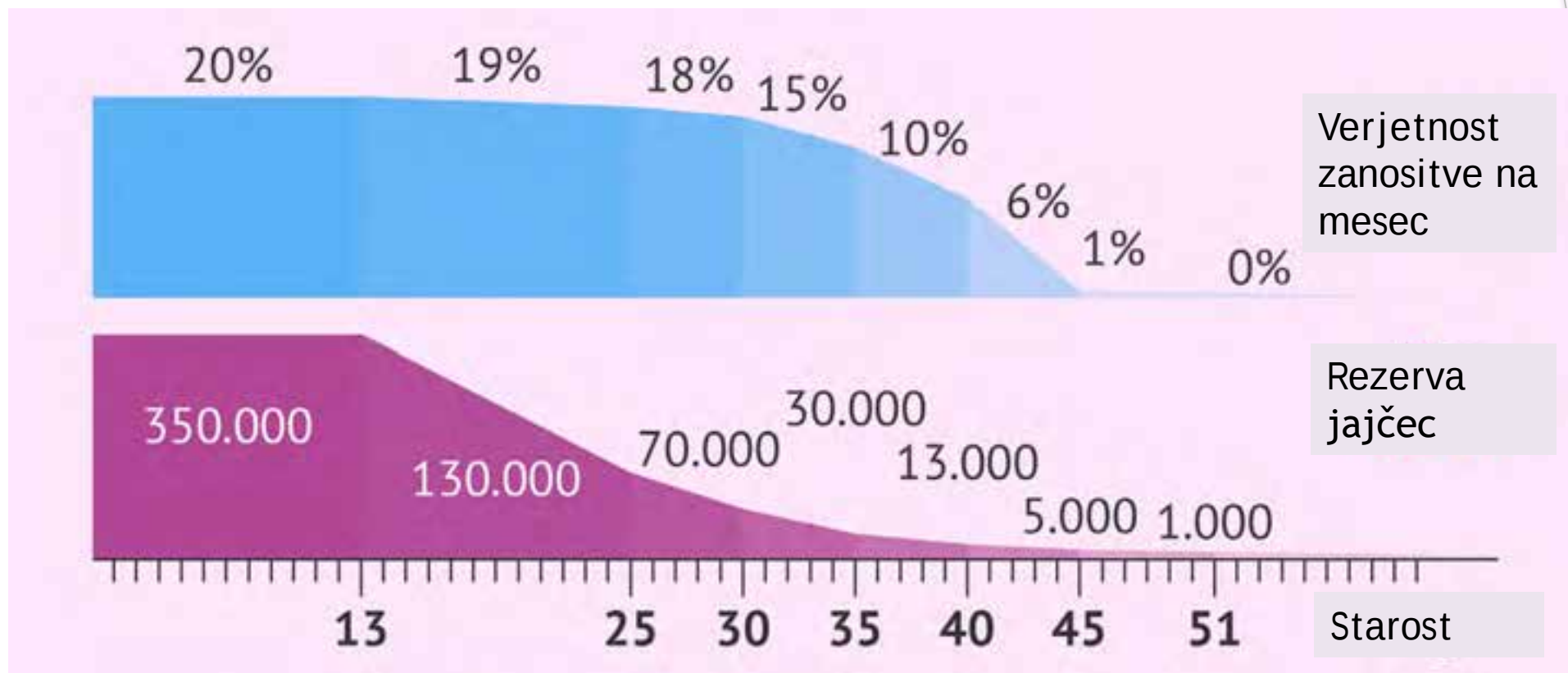
< 55 let: 96%

Fig. 1. Survival curves for age at natural menopause in studied populations; Kaplan-Meier estimates.



# Naravna menopavza

## Staranje jajčnikov



# Menopause

## Symptoms and physical changes



Pomembna  
prepoznava  
simptomov

**657 MILLION**

**WOMEN IN WORLD  
AGED 45-59 YEARS**

**47%  
in employment**

**Slovenija:  
72% delovno  
aktivnih žensk  
v starosti  
20 - 64 let**

1. Tabela 2: Prebivalci po starostnih skupinah in spolu, Slovenija, 2021

| Starostna skupina         | Moški     | Ženske    | SKUPAJ    | Razlika ženske-moški                                                                |  |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <1 leto                   | 9.604     | 9.071     | 18.675    |  |  |
| 1-4                       | 41.227    | 38.603    | 79.830    |                                                                                     |  |
| 5-9                       | 55.826    | 52.563    | 108.389   |                                                                                     |  |
| 10-14                     | 57.071    | 53.816    | 110.887   |                                                                                     |  |
| 15-19                     | 48.735    | 45.743    | 94.478    |                                                                                     |  |
| 20-24                     | 54.645    | 47.984    | 102.629   |                                                                                     |  |
| 25-29                     | 59.783    | 51.662    | 111.445   |                                                                                     |  |
| 30-34                     | 70.494    | 61.831    | 132.325   |                                                                                     |  |
| 35-39                     | 78.261    | 69.174    | 147.435   |                                                                                     |  |
| 40-44                     | 85.620    | 75.543    | 161.163   |                                                                                     |  |
| 45-49                     | 81.018    | 73.373    | 154.391   |  |  |
| 50-54                     | 76.021    | 71.950    | 147.971   |                                                                                     |  |
| 55-59                     | 77.048    | 75.588    | 152.636   |                                                                                     |  |
| 60-64                     | 71.549    | 72.555    | 144.104   |                                                                                     |  |
| 65-69                     | 66.950    | 70.332    | 137.282   |                                                                                     |  |
| 70-74                     | 52.082    | 59.417    | 111.499   |                                                                                     |  |
| 75-79                     | 32.092    | 42.965    | 75.057    |                                                                                     |  |
| 80-84                     | 23.944    | 37.606    | 61.550    |                                                                                     |  |
| 85+                       | 16.158    | 39.103    | 55.261    |                                                                                     |  |
| SKUPAJ                    | 1.058.128 | 1.048.879 | 2.107.007 |                                                                                     |  |
| Izbrane starostne skupine |           |           |           |  |  |
| 1-5 let                   | 51.905    | 48.747    | 100.652   |                                                                                     |  |
| 6-14                      | 102.219   | 96.235    | 198.454   |                                                                                     |  |
| 20-44                     | 348.803   | 306.194   | 654.997   |                                                                                     |  |
| 45-64                     | 305.635   | 293.466   | 599.102   |                                                                                     |  |
| 65+                       | 191.226   | 249.423   | 440.649   |                                                                                     |  |

+59.733 © NIJZ

# Menopavza in delovno okolje

Maturitas 151 (2021) 55–62



Contents lists available at ScienceDirect

Maturitas

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/maturitas](http://www.elsevier.com/locate/maturitas)



## Global consensus recommendations on menopause in the workplace: A European Menopause and Andropause Society (EMAS) position statement

Margaret Rees<sup>a,\*</sup>, Johannes Bitzer<sup>b</sup>, Antonio Cano<sup>c</sup>, Iuliana Ceausu<sup>d</sup>, Peter Chedraui<sup>e</sup>,  
Fatih Durmusoglu<sup>f</sup>, Risto Erkkola<sup>g</sup>, Marije Geukes<sup>h</sup>, Alan Godfrey<sup>i</sup>, Dimitrios G. Goulis<sup>j</sup>,  
Amanda Griffiths<sup>k</sup>, Claire Hardy<sup>l</sup>, Martha Hickey<sup>m,n</sup>, Angelica Lindén Hirschberg<sup>o</sup>,  
Myra Hunter<sup>p</sup>, Ludwig Kiesel<sup>q</sup>, Gavin Jack<sup>r</sup>, Patrice Lopes<sup>s</sup>, Gita Mishra<sup>t</sup>, Henk Oosterhof<sup>u</sup>,  
Amos Pines<sup>v</sup>, Kathleen Riach<sup>w</sup>, Chrisandra Shufelt<sup>x</sup>, Mick van Trotsenburg<sup>y</sup>, Rachel Weiss<sup>z</sup>,  
Irene Lambrinoudaki<sup>#</sup>

# Zakaj menopavza in delovno okolje?

- ▶ Simptomi menopavze: fizične in psihosocialne značilnosti delovnega okolja
- ▶ Vpliv
  - ▶ Kakovost življenja, uspešnost, motivacija za delo
  - ▶ Odnos z delodajalci, izguba delovne sile
- ▶ Morebitna stigma
  - ▶ Neplodnost, kronične bolezni, rak
  - ▶ Diskriminacija na delovnem mestu



# Priporočila

## FOR EMPLOYERS & ORGANIZATIONS



- Make health and wellbeing during the menopause a priority for the organization, ensuring a consistent and positive approach.
- Establish and promote a clear business case for ensuring that women with menopausal symptoms which impact on work are not stigmatized or discriminated against and that staff are retained.
- Have a zero-tolerance policy to bullying, harassment, victimization or belittling of women with menopause symptoms.
- Undertake an assessment of how work patterns (e.g. night working, shift patterns) may impact symptoms and allow flexible working arrangements, including the home, wherever possible.
- Ensure provision of training for managers and supervisors on how to have sensitive conversations at work.
- Develop an employment framework that recognizes the potential impact of the menopause and provides confidential sources of advice and counselling services.
- Ensure health and wellbeing policies supportive of menopause are incorporated in induction, training and development programs for all new and existing staff.
- Include explicit coverage of menopause in sickness and attendance management policies and ensure women can access workplace healthcare provision, where possible.



## FOR MANAGERS/SUPERVISORS & WORKPLACE PRACTICE

- Create an open, inclusive and supportive culture regarding the menopause.
- For difficult problems, human resource functions should work with occupational health professionals if available.
- Allow disclosure of menopausal symptoms but do not assume that every woman wants to talk about them.
- Allow flexibility of dress codes and uniforms using thermally comfortable fabrics.
- Review control over workplace temperature and ventilation (e.g. provision of desk fans) and provide access to cold drinking water.
- Ensure access to clean and private changing and washing facilities as well as toilets.
- For customer-focused or public-facing roles, allow breaks to manage symptoms such as severe hot flushes.

## FOR HEALTHCARE PROFESSIONALS (HCPs)



- HCPs should recognize that menopausal symptoms can adversely affect wellbeing, the quality of working life, the ability to work and the desire to continue to work, leading to reduction of working hours, underemployment or unemployment and impact on financial security in later life.
- HCPs should provide evidence-based advice on medical and lifestyle management of menopausal symptoms using national and international guidelines.
- Women living with and beyond cancer experiencing menopausal symptoms should be proactively encouraged to seek specialist advice, if available, as their treatment depend on tumor type.
- Occupational health professionals should provide advice on how to manage menopause and work, and should encourage women with troublesome symptoms to consult their usual health provider to explore individual treatment options.
- Women with a premature menopause should be encouraged to seek specialist services so that specific needs, such as those relating to fertility and osteoporosis, and treatment options can be addressed.



## FOR WOMEN/EMPLOYEES WITH MENOPAUSAL SYMPTOMS

- Talk to their line managers, supervisors or designated persons if they experience menopause-related problems that impact on their ability to work.
- Seek help and advice from employee support or advocacy bodies (such as trade unions or professional associations) if they feel their workplace needs are not being acknowledged or supported.
- Use occupational health services or other healthcare/counselling provider services, depending on availability.
- Be aware of state-wide or national equality occupational health and safety legislation and regulation that protects menopausal women at work.
- Consult their usual healthcare provider about symptoms to discuss treatment options and self-help strategies.
- Access evidence-based guidelines for information on menopause care.
- Be involved in the development of health and wellbeing policies to ensure coverage of menopause in the workplace.
- Take part in induction, training and development programs that include coverage of menopause.
- Be involved in formal and informal support groups for women with menopausal symptoms.



7 September 2022



# LET'S TALK MENOPAUSE

Join the conversation  
#MenopauseAtWork

DID YOU  
KNOW?



## SIX IN TEN

menopausal women say their  
symptoms have had a **negative**  
impact on their work.

...IT CAN CAUSE



MEMORY LOSS



DIFFICULTY SLEEPING



ANXIETY



HEADACHES



DEPRESSION

Small things can make a big difference,  
find out how at [cipd.co.uk/menopause](https://cipd.co.uk/menopause)

CIPD



ACCESSIBLE, RESPECTFUL  
& CONFIDENTIAL SPACE

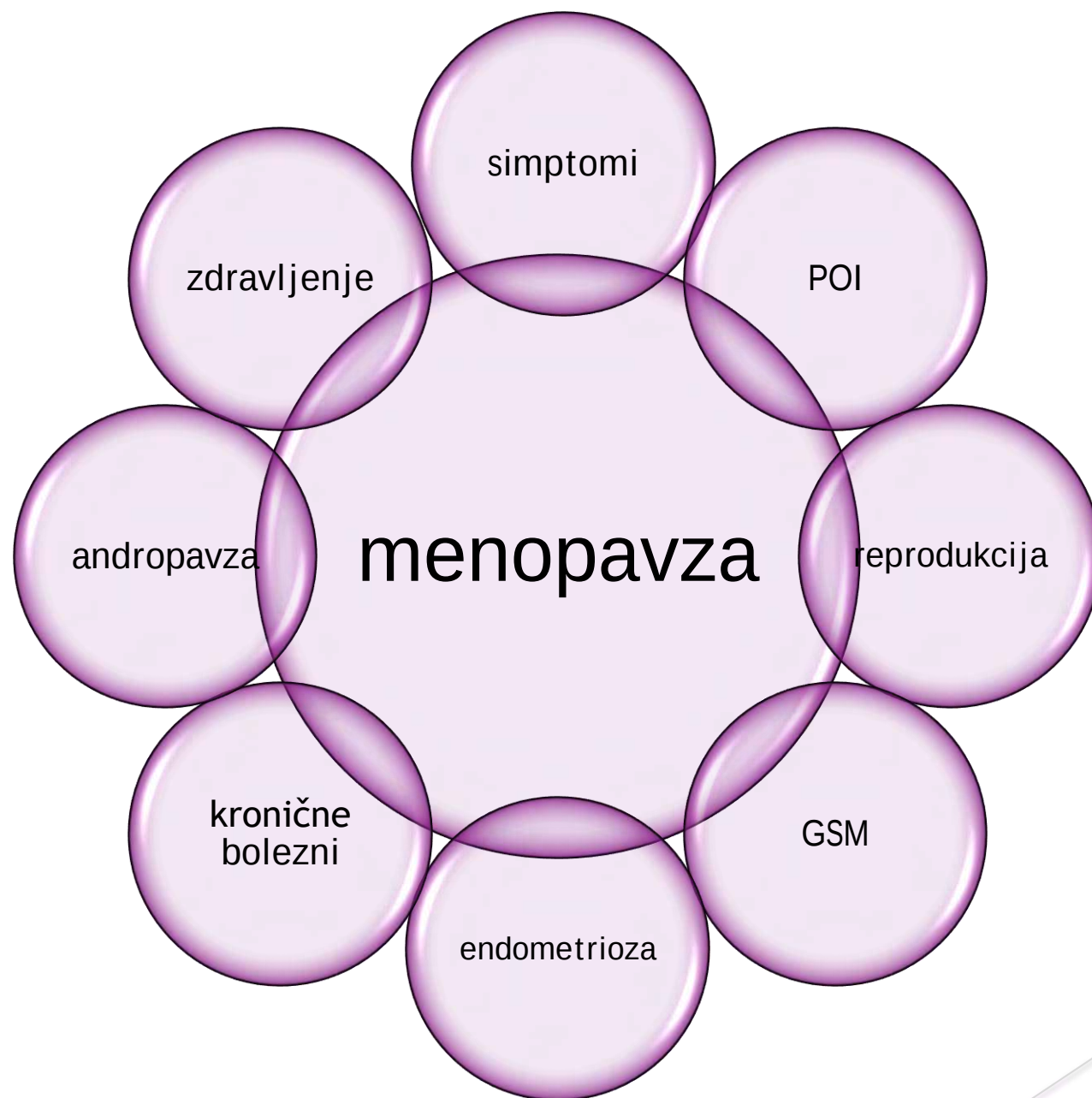


MENOPAUSE  
cafe



OPEN TO ALL REGARDLESS  
OF AGE OR GENDER





# Literatura

- ▶ Stepaniak U, Szafraniec K, Kubinova R, et al. Age at natural menopause in three central and eastern European urban populations: the HAPIEE study. *Maturitas*. 2013 May;75(1):87-93. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.02.008. Epub 2013 Mar 13.
- ▶ Williams RE, Levine KB, Kalilani L, et al. Menopause-specific questionnaire assessment in US population-based study shows negative impact on health related quality of life. *Maturitas* 2009; 62:153.
- ▶ Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ). Zdravstveni statistični letopis 2021. Ljubljana: NIJZ. Dosegljivo na: <https://nijz.si/publikacije/zdravstveni-statisticni-letopis-2021/>
- ▶ Rees M, Bitzer J, Cano A, et al. Global consensus recommendations on menopause in the workplace: A European Menopause and Andropause Society (EMAS) position statement. *Maturitas*. 2021 Sep;151:55-62. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.06.006. Epub 2021 Jul 21.



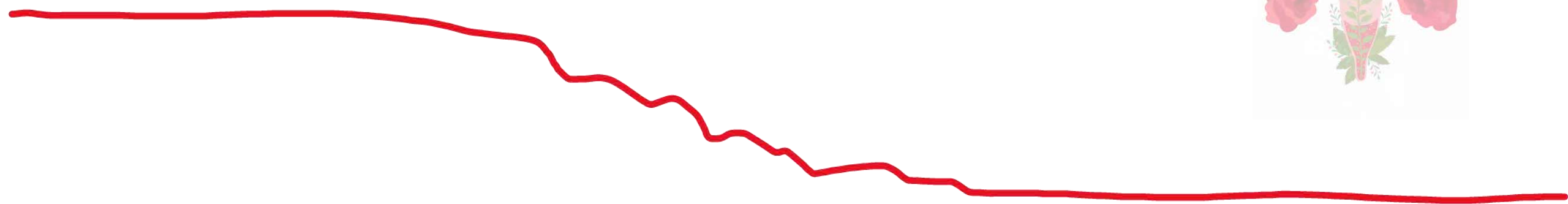
# Značilnosti pred- in pomenopavze

Sara Korošec



Menopavza.....

..... je samo en dan v življenju ženske



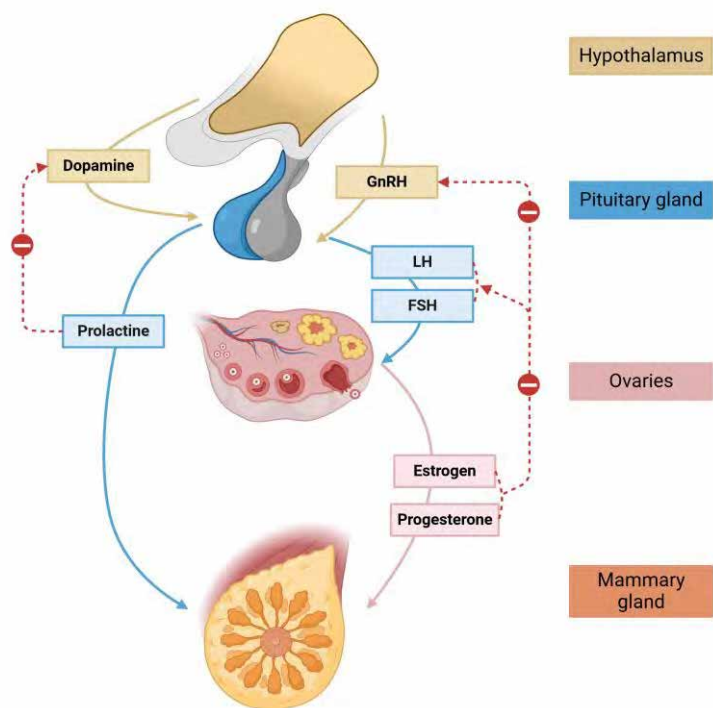


Trajno prenehanje menstruacije,  
določeno retrogradno po 12-mesečni amenoreji,  
brez drugega znanega vzroka

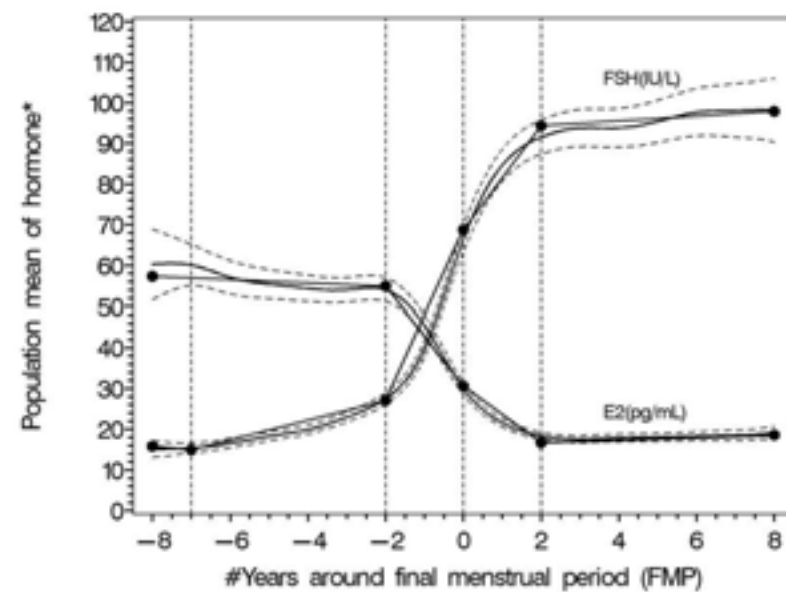
- Naravna
- Iatrogena
  - Kirurška odstranitev jajčnikov, radioterapija, kemoterapija
- Prezgodnja
  - Menopavza pred starostjo 40 let je bolezensko stanje
- Zgodnja
  - Menopavza v starosti 40 do 45 let



## Pozno reprodukativno obdobje



- porast FSH, E2 še vztraja
- P v lutealni fazi se postopoma zmanjšuje
- Ciklusi so še ovulatorni, folikularna faza se krajša
- Padec plodnosti





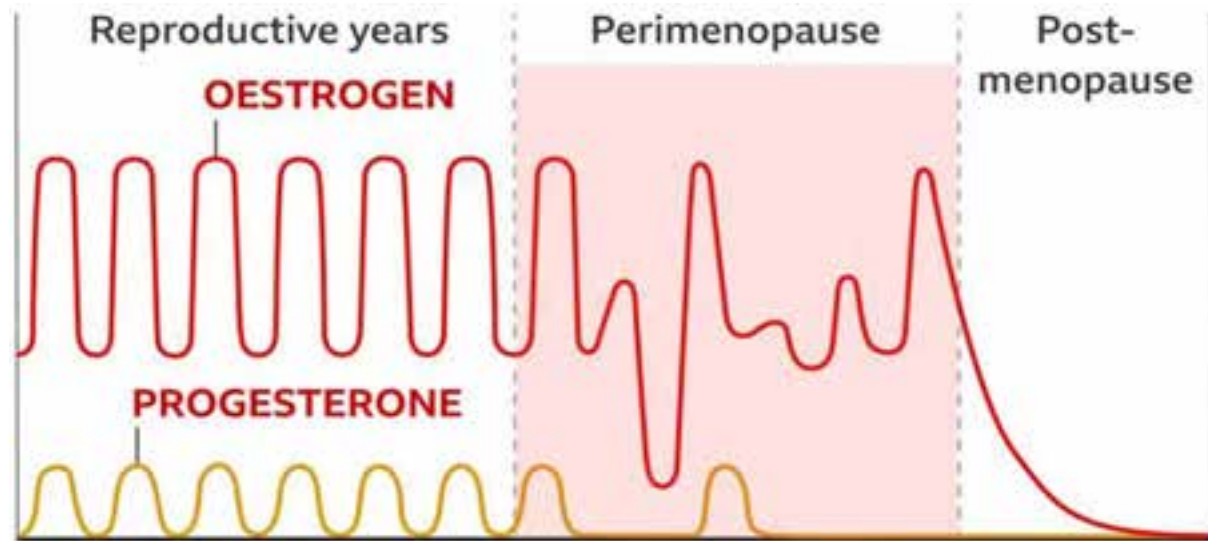
Predmenopavza

Menopavza

Pomenopavza

Menopavzalni prehod





Menopavzalni prehod





**Predmenopavza**

**Menopavza**

**Pomenopavza**

*Menopavzalni prehod*

**Perimenopavza**

Prehod in 1 leto po  
menopavzi

**Klimakterij**

Zmanjševanje in popolno prenehanje  
delovanja jajčnikov



| First Period                         |                     |         |            |                               | Final Menstrual Period                                                             |                                          |                                |               |      |     |    |  |
|--------------------------------------|---------------------|---------|------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|---------------|------|-----|----|--|
| Stage                                | -6                  | -4      | -3b        | -3a                           | -2                                                                                 | -1                                       | 0                              | +1a           | +1b  | +1c | +2 |  |
| Terminology                          | REPRODUCTIVE        |         |            |                               | MENOPAUSAL TRANSITION                                                              |                                          |                                | POSTMENOPAUSE |      |     |    |  |
|                                      | Early               | Peak    | Late       |                               | Early                                                                              | Late                                     | Early                          |               | Late |     |    |  |
|                                      |                     |         |            |                               | Perimenopause                                                                      |                                          |                                |               |      |     |    |  |
| Duration                             | Variable            |         |            |                               | Variable                                                                           | 1-3 years                                | 2 y                            |               |      |     |    |  |
| PRINCIPAL CRITERIA                   |                     |         |            |                               |                                                                                    |                                          |                                |               |      |     |    |  |
| Menstrual Cycle                      | Variable to regular | Regular | Regular    | Subtle changes in flow/length | Variable length Persistent $\pm 7$ -day difference in length of consecutive cycles | Interval of amenorrhea of $\geq 80$ days |                                |               |      |     |    |  |
| SUPPORTIVE CRITERIA                  |                     |         |            |                               |                                                                                    |                                          |                                |               |      |     |    |  |
| Endocrine<br>FSH<br>AMH<br>Inhibin B |                     |         | Low<br>Low | Variable<br>Low<br>Low        | ↑<br>Variable<br>Low<br>Low                                                        | ↑<br>$>25$ IU/L<br>Low<br>Low            | ↑                              |               |      |     |    |  |
| Anti-Müllerian Hormone Count         |                     |         | Low        | Low                           | Low                                                                                | Low                                      | Low                            |               |      |     |    |  |
| DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS          |                     |         |            |                               |                                                                                    |                                          |                                |               |      |     |    |  |
| Symptoms                             |                     |         |            |                               |                                                                                    | Vasomotor Symptoms Likely                | Vasomotor Symptoms Most Likely |               |      |     |    |  |

- STRAW kriteriji
- Stages of Reproductive Aging Workshop
- 10 stopenj staranja jajčnikov
- Definicija stopenj, sprememb in časovna razmejitev

- STRAW kriteriji
- Stages of Reproductive Aging Workshop
- 10 stopenj staranja jajčnikov
- Definicija stopenj, sprememb in časovna razmejitve

| First Period                         |                     |         |            |                                | Final Menstrual Period                                                               |                                          |                          |                                     |     |                                           |    |                    |
|--------------------------------------|---------------------|---------|------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|-----|-------------------------------------------|----|--------------------|
| Stage                                | -5                  | -4      | -3b        | -3a                            | -2                                                                                   | -1                                       | 0                        | +1a                                 | +1b | +1c                                       | +2 |                    |
| Terminology                          | REPRODUCTIVE        |         |            |                                | MENOPAUSAL TRANSITION                                                                |                                          |                          | POSTMENOPAUSE                       |     |                                           |    |                    |
|                                      | Early               | Peak    | Late       |                                | Early                                                                                | Late                                     |                          | Early                               |     | Late                                      |    |                    |
|                                      |                     |         |            |                                | Perimenopause                                                                        |                                          |                          |                                     |     |                                           |    |                    |
| Duration                             | Variable            |         |            |                                | Variable                                                                             | 1-3 years                                |                          | 2 years (1+1)                       |     | 3-6 years                                 |    | Remaining lifespan |
| PRINCIPAL CRITERIA                   |                     |         |            |                                |                                                                                      |                                          |                          |                                     |     |                                           |    |                    |
| Menstrual Cycle                      | Variable to regular | Regular | Regular    | Subtle changes in Flow/ Length | Variable Length Persistent $\geq 7$ - day difference in length of consecutive cycles | Interval of amenorrhea of $\geq 60$ days |                          |                                     |     |                                           |    |                    |
| SUPPORTIVE CRITERIA                  |                     |         |            |                                |                                                                                      |                                          |                          |                                     |     |                                           |    |                    |
| Endocrine<br>FSH<br>AMH<br>Inhibin B |                     |         | Low<br>Low | Variable<br>Low<br>Low         | ↑ Variable<br>Low<br>Low                                                             | ↑ $>25$ IU/L<br>Low<br>Low               | ↑ Variable<br>Low<br>Low | Stabilizers<br>Very Low<br>Very Low |     |                                           |    |                    |
| Antral Follicle Count                |                     |         | Low        | Low                            | Low                                                                                  | Low                                      |                          | Very Low                            |     | Very Low                                  |    |                    |
| DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS          |                     |         |            |                                |                                                                                      |                                          |                          |                                     |     |                                           |    |                    |
| Symptoms                             |                     |         |            |                                |                                                                                      | Vasomotor Symptoms Likely                |                          | Vasomotor Symptoms Most Likely      |     | Increasing symptoms of urogenital atrophy |    |                    |

| First Period                         |                     |         |            |                               | Final Menstrual Period                                                                 |                                          |                          |               |      |     |    |
|--------------------------------------|---------------------|---------|------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------|---------------|------|-----|----|
| Stage                                | -5                  | -4      | -3b        | -3a                           | -2                                                                                     | -1                                       | 0                        | +1a           | +1b  | +1c | +2 |
| Terminology                          | REPRODUCTIVE        |         |            |                               | MENOPAUSAL TRANSITION                                                                  |                                          |                          | POSTMENOPAUSE |      |     |    |
|                                      | Early               | Peak    | Late       |                               | Early                                                                                  | Late                                     | Early                    |               | Late |     |    |
|                                      |                     |         |            |                               | Perimenopause                                                                          |                                          |                          |               |      |     |    |
| Duration                             | Variable            |         |            |                               | Variable                                                                               | 1-3 years                                | 2 years                  |               |      |     |    |
| PRINCIPAL CRITERIA                   |                     |         |            |                               |                                                                                        |                                          |                          |               |      |     |    |
| Menstrual Cycle                      | Variable to regular | Regular | Regular    | Subtle changes in Flow/Length | Variable Length<br>Persistent $\geq 7$ -day difference in length of consecutive cycles | Interval of amenorrhea of $\geq 60$ days |                          |               |      |     |    |
| SUPPORTIVE CRITERIA                  |                     |         |            |                               |                                                                                        |                                          |                          |               |      |     |    |
| Endocrine<br>FSH<br>AMH<br>Inhibin B |                     |         | Low<br>Low | Variable<br>Low<br>Low        | ↑<br>Variable<br>Low<br>Low                                                            | ↑<br>$>25$ IU/L<br>Low<br>Low            | ↑<br>V                   |               |      |     |    |
| Antral Follicle Count                |                     |         | Low        | Low                           | Low                                                                                    | Low                                      | V                        |               |      |     |    |
| DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS          |                     |         |            |                               |                                                                                        |                                          |                          |               |      |     |    |
| Symptoms                             |                     |         |            |                               | Vasomotor Symptoms Likely                                                              |                                          | Vas<br>Sympt<br>Most Lik |               |      |     |    |

POZNO  
REPRODUKTIVNO

- Večinoma po 40.letu
- krajšanje folikularne faze, ovulacije še
- ciklusi še redni
- Blažji porast FSH
- Ravni E še vztrajajo,
- padec P v lutealni fazi

POZNO

REPRODUKTIVNO

- Večinoma po 40.letu
- krajšanje folikularne faze, ovulacije še
- ciklusi še redni
- Blažji porast FSH
- Ravni E še vztrajajo,
- padec P v lutealni fazi

| First Period                         |                     |         |            |                               | Final Menstrual Period                                                              |                                          |                   |     |      |    |  |
|--------------------------------------|---------------------|---------|------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------|-----|------|----|--|
| Stage                                | -5                  | -4      | -3b        | -3a                           | -2                                                                                  | -1                                       | +1a               | +1b | +1c  | +2 |  |
| Terminology                          | REPRODUCTIVE        |         |            |                               | MENOPAUSAL TRANSITION                                                               |                                          | POSTMENOPAUSE     |     |      |    |  |
|                                      | Early               | Peak    | Late       |                               | Early                                                                               | Late                                     | Early             |     | Late |    |  |
|                                      |                     |         |            |                               | Perimenopause                                                                       |                                          |                   |     |      |    |  |
| Duration                             | Variable            |         |            |                               | Variable                                                                            | 1-3 years                                | 2 years           |     |      |    |  |
| PRINCIPAL CRITERIA                   |                     |         |            |                               |                                                                                     |                                          |                   |     |      |    |  |
| Menstrual Cycle                      | Variable to regular | Regular | Regular    | Subtle changes in Flow/Length | Variable Length Persistent $\geq 7$ -day difference in length of consecutive cycles | Interval of amenorrhea of $\geq 60$ days |                   |     |      |    |  |
| SUPPORTIVE CRITERIA                  |                     |         |            |                               |                                                                                     |                                          |                   |     |      |    |  |
| Endocrine<br>FSH<br>AMH<br>Inhibin B |                     |         | Low<br>Low | Variable<br>Low<br>Low        | ↑ Variable<br>Low<br>Low                                                            | ↑ $>25$ IU/L<br>Low<br>Low               | ↑ V               |     |      |    |  |
| Antral Follicle Count                |                     |         | Low        | Low                           | Low                                                                                 | Low                                      | V                 |     |      |    |  |
| DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS          |                     |         |            |                               |                                                                                     |                                          |                   |     |      |    |  |
| Symptoms                             |                     |         |            |                               |                                                                                     | Vasomotor Symptoms Likely                | Vas Symp Most Lik |     |      |    |  |

OBDODBJE PREHODA

zgodnje / pozno POSTOPOMA

- povprečno 47 let, 4 leta
- spremembe dolžine ciklusa daljšanje folikularne faze
- šibkejše krvavitve, lahko občasno močnejše krvavitve (anovulacija)
- spremembe v koncentracijah hormonov: višanje FSH, ki lahko še niha,
- oligomenoreja in drugi simptomi,

### OBD OBJE PREHODA

zgodnje / pozno POSTOPOMA!

- povprečno 47 let, 4 leta
- spremembe dolžine ciklusa, daljšanje folikularne faze
- šibkejške krvavitve, lahko občasno močnejše krvavitve (anovulacija)
- spremembe v koncentracijah hormonov: višanje FSH, ki lahko še niha,
- oligomenoreja in drugi simptomi,

| First Period                         |                     |      |      |     | Final Menstrual Period                                                       |                                     |                                |                                     |      |                                           |    |
|--------------------------------------|---------------------|------|------|-----|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|------|-------------------------------------------|----|
| Stage                                | -5                  | -4   | -3b  | -3a | -2                                                                           | -1                                  | 0                              | +1a                                 | +1b  | +1c                                       | +2 |
| Terminology                          | REPRODUCTIVE        |      |      |     | MENOPAUSEAL TRANSITION                                                       |                                     | POSTMENOPAUSE                  |                                     |      |                                           |    |
|                                      | Early               | Peak | Late |     | Early                                                                        | Late                                | Early                          |                                     | Late |                                           |    |
|                                      |                     |      |      |     | Perimenopause                                                                |                                     |                                |                                     |      |                                           |    |
| Duration                             |                     |      |      |     | Variable                                                                     | 1-3 years                           | 2 years (1+1)                  | 3-6 years                           |      | Remaining lifespan                        |    |
| Menstrual Cycle                      | CLINICAL CRITERIA   |      |      |     |                                                                              |                                     |                                |                                     |      |                                           |    |
|                                      |                     |      |      |     | Variable length persistent 7- day difference in length of consecutive cycles | Interval of amenorrhea of >=60 days |                                |                                     |      |                                           |    |
| Endocrine<br>FSH<br>AMH<br>Inhibin B | LABORATORY CRITERIA |      |      |     |                                                                              |                                     |                                |                                     |      |                                           |    |
|                                      |                     |      |      |     | Variable<br>Low<br>Low                                                       | ↑<br>>25 IU/L<br>Low<br>Low         | ↑<br>Variable<br>Low<br>Low    | Stabilizers<br>Very Low<br>Very Low |      |                                           |    |
| Antral Follicle Count                |                     |      |      |     | Low                                                                          | Low                                 | Very Low                       | Very Low                            |      |                                           |    |
| Symptoms                             | CHARACTERISTICS     |      |      |     |                                                                              |                                     |                                |                                     |      |                                           |    |
|                                      |                     |      |      |     |                                                                              | Vasomotor Symptoms Likely           | Vasomotor Symptoms Most Likely |                                     |      | Increasing symptoms of urogenital atrophy |    |

- MENOPAVZA - 12 mesecev amenoreje - retrogradno
- Povprečno 51.4 let, multifaktorsko
- FSH okoli 70-100 IU/l
- Predvidevanje starosti ob pričakovani MO (klinični pomen): 3 meseci amenoreje – v naslednjih 4 letih
- Modeli na podlagi meritev FSH in E - 1 ali 2 leti natančni

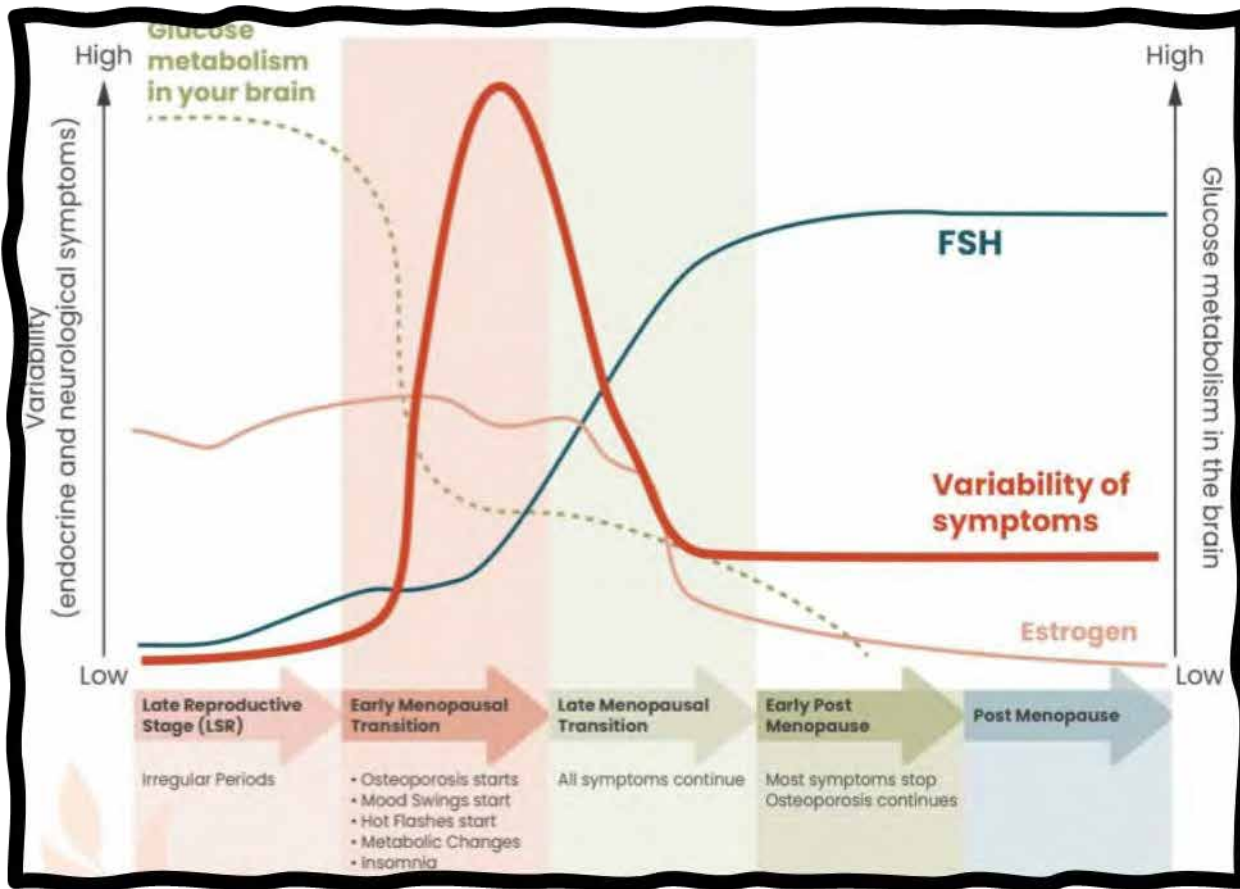
- MENOPAVZA - 12 mesecev amenoreje - retrogradno
- Povprečno 51.4 let, multifaktorsko
- FSH okoli 70-100 IU/l
- Predvidevanje starosti ob pričakovani MO (klinični pomen): 3 meseci amenoreje – v naslednjih 4 letih
- Modeli na podlagi meritev FSH in E - 1 ali 2 leti natančni

| First Period                         |              |      |      |     | Final Menstrual Period                                                       |                                           |                                   |                                     |           |                                           |    |
|--------------------------------------|--------------|------|------|-----|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------|-------------------------------------------|----|
| Stage                                | -5           | -4   | -3b  | -3a | -2                                                                           | -1                                        | 0                                 | +1a                                 | +1b       | +1c                                       | +2 |
| Terminology                          | REPRODUCTIVE |      |      |     | MENOPAUSAL TRANSITION                                                        |                                           | POSTMENOPAUSE                     |                                     |           |                                           |    |
|                                      | Early        | Peak | Late |     | Early                                                                        | Late                                      | Early                             |                                     |           | Late                                      |    |
|                                      |              |      |      |     | Perimenopause                                                                |                                           |                                   |                                     |           |                                           |    |
| Duration                             |              |      |      |     | Variable                                                                     | 1-3 years                                 |                                   | 2 years (1+1)                       | 3-6 years | Remaining lifespan                        |    |
| CLINICAL CRITERIA                    |              |      |      |     |                                                                              |                                           |                                   |                                     |           |                                           |    |
| Menstrual Cycle                      |              |      |      |     | Variable length persistent 7- day difference in length of consecutive cycles | Interval of amenorrhoea of $\geq 60$ days |                                   |                                     |           |                                           |    |
| LABORATORY CRITERIA                  |              |      |      |     |                                                                              |                                           |                                   |                                     |           |                                           |    |
| Endocrine<br>FSH<br>AMH<br>Inhibin B |              |      |      |     | Variable<br>Low<br>Low                                                       | $\uparrow$ $>25$ IU/L<br>Low<br>Low       | $\uparrow$ Variable<br>Low<br>Low | Stabilizers<br>Very Low<br>Very Low |           |                                           |    |
| Antral Follicle Count                |              |      |      |     | Low                                                                          | Low                                       | Very Low                          | Very Low                            |           |                                           |    |
| CHARACTERISTICS                      |              |      |      |     |                                                                              |                                           |                                   |                                     |           |                                           |    |
| Symptoms                             |              |      |      |     |                                                                              | Vasomotor Symptoms Likely                 | Vasomotor Symptoms Most Likely    |                                     |           | Increasing symptoms of urogenital atrophy |    |

- POMENOPAVZA
- Stabilizacija nizkih ravni hormonov
- Pozni simptomi
- Po 5-8 letih

- POMENOPAVZA
- Stabilizacija nizkih ravni hormonov
- Pozni simptomi
- Po 5-8 letih

| First Period                         |                     |         |            |                                | Final Menstrual Period                                                               |                                          |                          |                                     |     |                                           |    |                    |
|--------------------------------------|---------------------|---------|------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|-----|-------------------------------------------|----|--------------------|
| Stage                                | -5                  | -4      | -3b        | -3a                            | -2                                                                                   | -1                                       | 0                        | +1a                                 | +1b | +1c                                       | +2 |                    |
| Terminology                          | REPRODUCTIVE        |         |            |                                | MENOPAUSAL TRANSITION                                                                |                                          |                          | POSTMENOPAUSE                       |     |                                           |    |                    |
|                                      | Early               | Peak    | Late       |                                | Early                                                                                | Late                                     |                          | Early                               |     | Late                                      |    |                    |
|                                      |                     |         |            |                                | Perimenopause                                                                        |                                          |                          |                                     |     |                                           |    |                    |
| Duration                             | Variable            |         |            |                                | Variable                                                                             | 1-3 years                                |                          | 2 years (1+1)                       |     | 3-6 years                                 |    | Remaining lifespan |
| PRINCIPAL CRITERIA                   |                     |         |            |                                |                                                                                      |                                          |                          |                                     |     |                                           |    |                    |
| Menstrual Cycle                      | Variable to regular | Regular | Regular    | Subtle changes in Flow/ Length | Variable Length Persistent $\geq 7$ - day difference in length of consecutive cycles | Interval of amenorrhea of $\geq 60$ days |                          |                                     |     |                                           |    |                    |
| SUPPORTIVE CRITERIA                  |                     |         |            |                                |                                                                                      |                                          |                          |                                     |     |                                           |    |                    |
| Endocrine<br>FSH<br>AMH<br>Inhibin B |                     |         | Low<br>Low | Variable<br>Low<br>Low         | ↑ Variable<br>Low<br>Low                                                             | ↑ $>25$ IU/L<br>Low<br>Low               | ↑ Variable<br>Low<br>Low | Stabilizers<br>Very Low<br>Very Low |     |                                           |    |                    |
| Antral Follicle Count                |                     |         | Low        | Low                            | Low                                                                                  | Low                                      |                          | Very Low                            |     | Very Low                                  |    |                    |
| DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS          |                     |         |            |                                |                                                                                      |                                          |                          |                                     |     |                                           |    |                    |
| Symptoms                             |                     |         |            |                                |                                                                                      | Vasomotor Symptoms Likely                |                          | Vasomotor Symptoms Most Likely      |     | Increasing symptoms of urogenital atrophy |    |                    |



Brain cells, hair cells  
and skin cells -  
they all die constantly, but  
freaking fat cells seem to  
have eternal life.

# YOU'RE NOT GOING CRAZY - IT'S MENOPAUSE!

## TOP 40 SYMPTOMS

1. Hot flashes
2. Cold flashes
3. Night sweats
4. Clammy feeling
5. Heart palpitations
6. Irritability
7. Mood swings
8. Trouble sleeping
9. Irritability
10. Irritability
11. Irritability
12. Irritability
13. Irritability
14. Irritability
15. Irritability
16. Irritability
17. Irritability
18. Irritability
19. Irritability
20. Irritability
21. Irritability
22. Sore breasts
23. Headaches
24. Digestive issues
25. Bloating
26. Allergies worsen
27. Weight gain
28. Hair loss/thinning

- Simptomi
- Kratkoročni, srednjeročni, dolgoročni
- Organski sistemi

## 34 SYMPTOMS OF MENOPAUSE

Hot flashes  
Night sweats  
Mood swings  
Irritability  
Anxiety  
Depression

### SYMPTOMS OF MENOPAUSE



### SYMPTOMS OF MENOPAUSE



## MENOPAUSE NIGHT

STAGES & SYMPTOMS

Perimenopause, Menopause, Postmenopause

Weight Gain, IRREGULAR PERIODS, ESTROGEN LEVEL, MOOD SWINGS, INSOMNIA, CRAMPS, NIGHT SWEATS, FLUSHES, CANCER, URINARY, OSTEOPOROSIS, VAGINAL DISCOMFORT, BREAST, SWEATS, FATIGUE, LOSS OF LIBIDO, Nausea, STRESS, Irritability, Brain fog, Headache / migraines, Hot flashes, Night sweats, Sore breasts, Irregular periods, Vaginal dryness, Loss of bladder control / urgency to pee, Reduced sex drive, Mood swings, Dry eyes & changes in vision, Vertigo & changes in hearing, Burning mouth syndrome, Heart palpitations, Shortness of breath, Frequent UTIs, Changes in body odour, Itchy skin, Cold flushes, Tingling Extremities

### perimenopause Symptoms

While perimenopause symptoms (or simply menopause symptoms) are a natural part of the midlife transition, they can bring significant turmoil into women's lives.

| ABOUT                                                             | COMMON SYMPTOMS                                      |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Although they vary in intensity and duration, menopause symptoms: | Physical: Hot flashes, Vaginal dryness, Weight gain  |
| Start in mid-40s                                                  | Psychological: Mood swings, Depression, Irritability |
| Last from a few months to over 10 years                           |                                                      |
| Are most intense during perimenopause                             |                                                      |
| Often persist into postmenopause                                  |                                                      |

| CAUSES                                                                                                                                             | RELIEF                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Mostly caused by natural hormonal shifts due to aging, but can also be induced by surgery or medications. May be worsened by certain risk factors: | Natural treatments: Lifestyle changes, Alternative therapies, Herbal supplements |
| Smoking, Reproductive history, Unhealthy habits                                                                                                    | Pharmacological treatments: HRT, Other medications                               |

www.sthucatorn.com

# SIMPTOMI

| Sistem                 | Simptomi, znaki                                                                      | Sistem                          | Simptomi, znaki                                                                     |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Vazomotorični          | Vročinski oblivi, nočno potenje<br>Glavobol, palpitacije                             | Spolnost                        | Disparevnija<br>Zmanjšan libido                                                     |
| Duševni                | Motnje razpoloženja<br>Otožnost, depresija, razdražljivost<br>Utrujenost, nespečnost | Koža in mehka tkiva             | Zmanjšanje kolagena, Stanjšanje tkiv, prerazporeditev maščevja, porast telesne teže |
| Prebavni               | Napihnjenost                                                                         | Dojke                           | Bolečina, atrofija                                                                  |
| Urogenitalni – mehur   | Polakisurija, Inkontinenca, Urgenca<br>Okužbe                                        | CŽS                             | Izguba spomina, degeneracija makule, demenca, Alzheimer, Parkinson                  |
| Urogenitalni – nožnica | Srbečica, suhost, krvavitve<br>Okužbe/izcedek<br>Ohlapnost, atrofija                 | Kosti<br><br>Srčno žilni sistem | Izguba kostne mase, bolečine v sklepih, okorelost, zlomi<br>Pospešena ateroskleroza |

# SIMPTOMI



## Zgodnji simptomi – menopavzni sindrom

- Spremembe razpoloženja (50%)
- Motnje spanja (70%)
- Vazomotorni simptomi (50%)
- Motnje koncentracije in spomina (60-70%)
- Psihični simptomi (50-70%)
- Spolna disfunkcija (50%)
- Napihnenost (70%)

## Migrene

Pri ženskah z anamnezo menstrualnih migren v prehodu lahko pride do poslabšanja simptomov

# SIMPTOMI



## Vročinski oblivi in nočno potenje

- 70-80% žensk, večinoma perimenopavzalno, redko prej ali kasneje
- Vsaka 4. ženska poišče strokovno pomoč
- Več kot 80% jih bo imelo več kot 1 leto, spontano izginejo v 4-5 letih, redko po 70.letu.
- Pojavljajo se nekajkrat dnevno in so pogosti ponoči - nočno potenje
- Pogosteje povezani z depresijo

„Nenadna toplota v zgornjem delu prsnega koša, ki se hitro razširi na celo telo in traja 2 do 4 minute. Spremljajo jo lahko palpitacije, potenje, občasno občutek mrazenja in anksioznosti. „

# SIMPTOMI



## Motnje spanja

- 30-40 v zgodnjem in do 50% v poznem prehodu
- Največkrat povezano z nočnim potenjem, tudi anksioznostjo in depresijo
- Pogosto (50%) poročajo o sindromu nemirnih nog in apnei v spanju
- HNZ ne odpravi vseh motenj spanja

### Posledice motenj spanja

Utrujenost  
Anksioznost in depresivnost  
Upad kognitivnih sposobnosti  
Padec imunske odpornosti  
Slaba učinkovitost

# SIMPTOMI

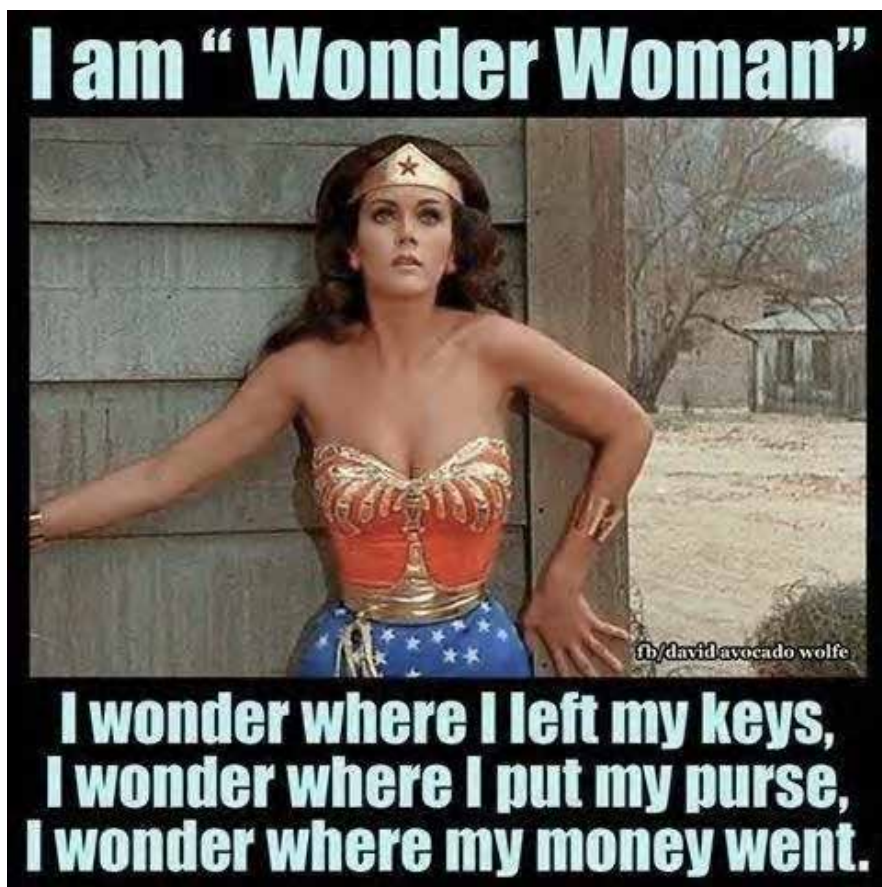


## Depresivnost

- V času menopavzalnega prehoda je tveganje za depresijo povečano, upade v zgodnji menopavzi
- 2,5x večje tveganje v primerjavi z premenopavzalnim obdobjem
- Pomen dejavnikov tveganja in nagnjenosti
- E, antidepressivi, psihoterapevtske tehnike, zdrav življenjski slog

HNZ z E lajša simptome v perimenopavzi, predvsem pri tistih z znanimi vazomotornimi simptomi

## SIMPTOMI



## Kognitivni upad

- Padec E vpliva na kognitivne sposobnosti
- 3 ravni delovanja: holinergični sistem korteksa, dopaminergični sistem, mitohondrijska funkcija
- E ima nevrotropni in nevroprotektivni učinek (terapija z E učinkovita)

### „Brain fog“

Pozabljivost, raztresenost in upočasnjnost:  
slabši besedni in delovni spomin, motnje pozornosti, manjša hitrost procesiranja

# SIMPTOMI



## Kožne spremembe

- E R: največ obraz, genitalije, noge
- Padeč E vpliva na sintezo kolegena in elastina, tretjina v 5 letih po menopavzi (estrogen: debeljenje kože, več elastina)
- Spremenjeno razmerje med E in T
- Ohlapnost, gubanje, spremembe v podkožnem maščevju, tanjšanje kože

### **Dermatoze :**

Akne (spremenjeno razmerje E in T), rosacea (poslabšanje v času polivov), psoriaza, pigmentacije (nepojasnjeno - v nosečnosti), potenje

# SIMPTOMI – dolgoročne posledice pomanjkanja estrogenov

| Sistem               | Simptomi, znaki                                                                                                     | Sistem                 | Simptomi, znaki                                                                     |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Srčno žilni sistem   | Pospešena ateroskleroza<br>Porast srčno-žilnih bolezni                                                              | CŽS                    | Izguba spomina, degeneracija makule, Alzheimer, Parkinson                           |
| Kosti                | Izguba kostne mase, bolečine v sklepih, okorelost, osteoporoza<br>izguba telesne višine, zlomi, zmanjšana mobilnost | Koža in mehka tkiva    | Zmanjšanje kolagena, Stanjšanje tkiv, prerazporeditev maščevja, porast telesne teže |
| Urogenitalni – mehur | Polakisurija, inkontinenca, urgenca, okužbe                                                                         | Urogenitalni – nožnica | srbečica, suhost, krvavitve ohlapnost, atrofija                                     |

# POSEBNE OKOLIŠČINE



## JOURNAL ARTICLE

### Risk Prediction Models of Natural Menopause Onset: A Systematic Review FREE

Hamidreza Raeisi-Dehkordi, Stefanie Kummer, Peter Francis Raguindin, Gordana Dejanovic, Petek Eylul Taneri, Isabel Cardona, Lum Kastrati, Beatrice Minder, Trudy Voortman, [Pedro Marques-Vidal](#) ... [Show more](#)

[Author Notes](#)

*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 107, Issue 10, October 2022, Pages 2934–2944, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac461>

**Published:** 31 July 2022    **Article history** ▼

PDF    Split View    Cite    Permissions    Share ▼

#### Abstract

##### Context

Predicting the onset of menopause is important for family planning and to ensure prompt intervention in women at risk of developing menopause-related diseases.

probability of age at menopause  $< y$

= probability of  $\log(\text{AMH})$  at age  $y < \log(\text{threshold})$

# POSEBNE OKOLIŠČINE



- **Neredni ciklusi**: meritve FSH, UZ
- **OHK**: Meritve FSH nezanesljiva tudi v 7 dnevnem intervalu, potrebno je vsaj 2-4 tedne. Kliničnih težav ob OHK manj.
- **Ablacija endometrija** ali **histerektomija**: biokemična in klinična ocena in 2x meritve FSH (FSH nad 25IU/l – obdobje prehoda, 70- 100IU/L – verjetno pomenopavza)

## Diferencialna diagnostika:

- **Bolezen ščitnice** – neredne krvavitve, potenje, spremembe razpoloženja in nihanje teže, **nosečnost** in **hiperprolaktinemija, redkeje**: učinki zdravil, karcinoid, feokromocitom, malignomi

# LITERATURA IN ZAKLJUČKI

Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Apr;97(4):1159-68.

Freeman EW, Sammel MD, Gracia CR, et al. Follicular phase hormone levels and menstrual bleeding status in the approach to menopause. Fertil Steril 2005; 83:383

Burger HG, Hale GE, Dennerstein L, Robertson DM. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. Menopause 2008; 15:603.

Utian WH. The International Menopause Society menopause-related terminology definitions. Climacteric. 1999 Dec;2(4):284-6. doi: 10.3109/13697139909038088. PMID: 11915855.

Randolph JF Jr, Sowers M, Bondarenko I, et al. The relationship of longitudinal change in reproductive hormones and vasomotor symptoms during the menopausal transition. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:6106.

National Institutes of Health. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. Ann Intern Med 2005; 142:1003.

Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, et al. Guidelines for the Evaluation and Treatment of Perimenopausal Depression: Summary and Recommendations. J Womens Health (Larchmt). 2019 Feb;28(2):117-134.

Kamp E, Ashraf M, Musbahi E, DeGiovanni C. Menopause, skin and common dermatoses. Part 2: skin disorders. Clin Exp Dermatol. 2022 Dec;47(12):2117-2122.





# **PREZGODNJE POPUŠČANJE JAJČNIKOV**

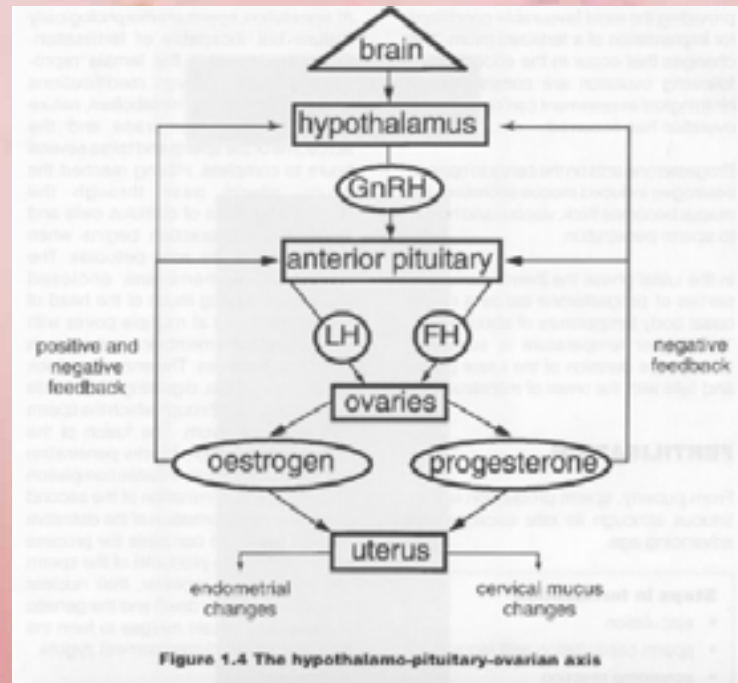
Doc. dr. Tanja Burnik Papler, dr. med.  
KO za reprodukcijo, Ginekološka klinika, UKC  
Ljubljana  
Marec 2024

# DEFINICIJA

Prezgodnje popuščanje jajčnikov (angl. »Premature Ovarian Insufficiency = POI«) je *klinični sindrom*, za katerega je značilno **prenehanje normalnega delovanja jajčnikov pred 40. letom starosti**, kar ima za posledico **motnje menstruacijskega ciklusa (oligo/amenoreja)** in **hipoestrogenizem**.

# DEFINICIJA

Zaradi nezadostnega delovanja jajčnikov je nivo estrogena nizek. Posledično ni negativne povratne, kar vodi v povišane vrednosti FSH (**hipergonadotropni hipogonadizem**).





# ZNAČILNOSTI POI

01

**Motnje menstruacijskega ciklusa  
(oligomenoreja/amenoreja)**

02

**Visoke vrednosti FSH**

03

**Nizke vrednosti estradiola**



# EPIDEMIOLOGIJA POI

01

1 % (1 na 100 žensk) pred 40. letom

02

1 na 250 žensk pred 35. letom

03

Globalna prevalenca 3,7 %. Višja v državah z nižjim prihodkom.

# ETIOLOGIJA POI

1. IDIOPATSKI: 70 – 90 %
2. GENETSKI VZROKI (10 %): nepravilnosti spolnih kromosomov (94 % na X kromosomu) in druge genetske nepravilnosti. Pogostejši pri primarni kot pri sekundarni amenoreji.
3. AVTOIMUNSKÉ BOLEZNI (20 %): Addisonova bolezen, Hashimoto tiroiditis, avtoimuni poliendokrini sindrom tip 1 in tip 2, celiakija, SLE
4. IATROGENI VZROKI: kemoterapija, radioterapija, kirurgija
5. PRIROJENE MOTNJE METABOLIZMA: galaktozemija
6. INFEKCIJSKE BOLEZNI: mumps oofiritis, HIV, CMV, malarija, TBC

# GENETSKI VZROKI

## 1. TURNERJEV SINDROM

- Najpogostejši genetski razlog POI (monosomija 45,X0; mozaicizem 45,X0/46,XX ali 45,X0/46,XY)
- 1 na 2500 rojenih deklic
- Adolescenca – nizke rasti, širok vrat, primarna amenoreja
- Odrasla doba – sekundarna amenoreja, neplodnost



# GENETSKI VZROKI

## 2. SINDROM FRAGILNEGA X

- Na X kromosom vezano stanje, ki ga povzroča mutacija FMR1 gena (fragile-X mental retardation 1) - povečano število trinukleotidnega zaporedja CGG.
- Klinična slika: sekundarna amenoreja, hipergonadotropni hipogonadizem, normalen kariotip
- 6 % POI posledica FMR1 mutacije

# GENETSKI VZROKI

## 2. SINDROM FRAGILNEGA X

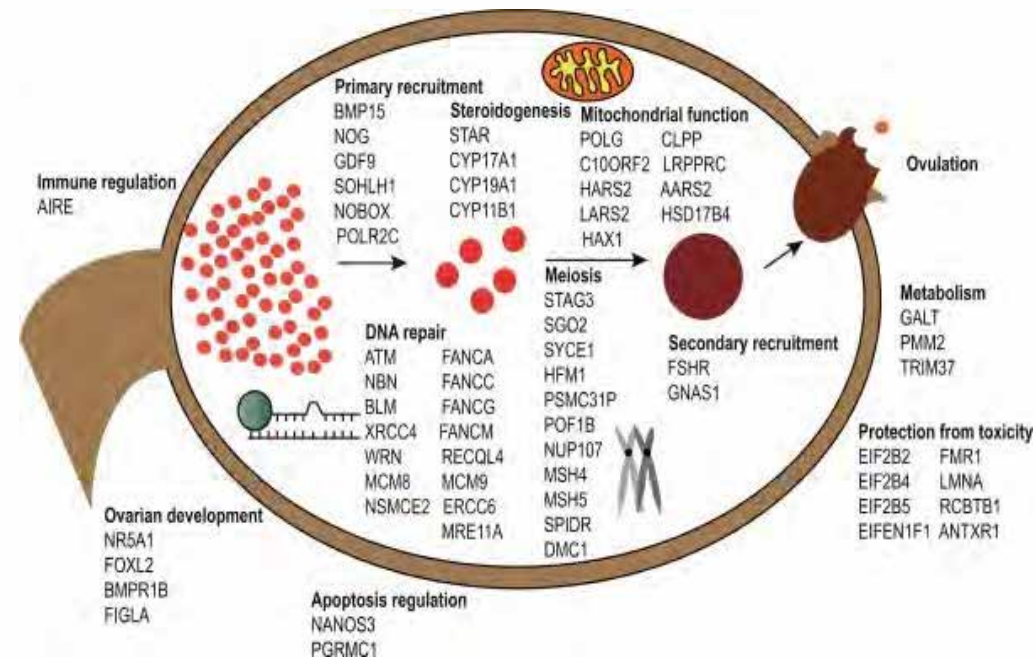
- Premutacija 55-200 CGG ponovitev; polna mutacija > 200 CGG ponovitev.
- Nosilke premutacije imajo 13 do 26 % tveganje za POI. Tiste s polno mutacijo nimajo povečanega tveganja.



# GENETSKI VZROKI

## 3. MUTACIJE RAZLIČNIH GENOV so povezali s POI (*FOXL2*, *NR5A1*, *BMP15*, *FSHR*...)

- NGS: različice, ki bi lahko bile povezane s POI pri 30—35 %



# AVTOIMUNSKI VZROKI

- Avtoimunske bolezni so pri ženskah s POI pogostejše, kot v splošni populaciji
- Klinično najpomembnejša je povezava med avtoimuno Addisonovo boleznijo (avtoimuni poliglandularni sindrom tip 2) in POI
- Približno 3 % žensk s POI ima asimptomatsko avtoimunsko insuficienco nadledvičnice. Tveganje za le-to je 300x večje kot v splošni populaciji.
- S POI so povezani še: hipotiroza, celiakija, SB tip 1, SLE, RA, imunska trombocitopenična purpura, MS, MG, KVČB...

# AVTOIMUNSKI VZROKI

Pri avtoimunskih vzrokih so prisotna protitelesa proti steroidnim celicam (jajčnik) – uničenje teka celic – visok FSH, nizek estradiol.

Prvič potrjena avtoimunska etiologija s histološkim dokazom limfocitnega oofiritisa pri ženskah z avtoimuno insuficienco nadledvičnice.

# IATROGENI VZROKI

01

**KEMOTERAPIJA** (odvisno od vrste, odmerka)

02

**RADIOTERAPIJA** (odvisno od obsevalnega polja)

03

**KIRURGIJA**

# DIAGNOSTIČNI KRITERIJI

Diagnozo postavimo pri ženskah mlajših od 40 let na osnovi 2 kriterijev:

- Oligo/Amenoreja, ki trajata več kot 4 mesece
- FSH > 25 IU/L izmerjen dvakrat v razmaku 4-6 tednov

Pri vseh, ki so imele redne menstruacije, po 3 mesecih amenoreje diferencialno diagnostično pomislimo na POI!

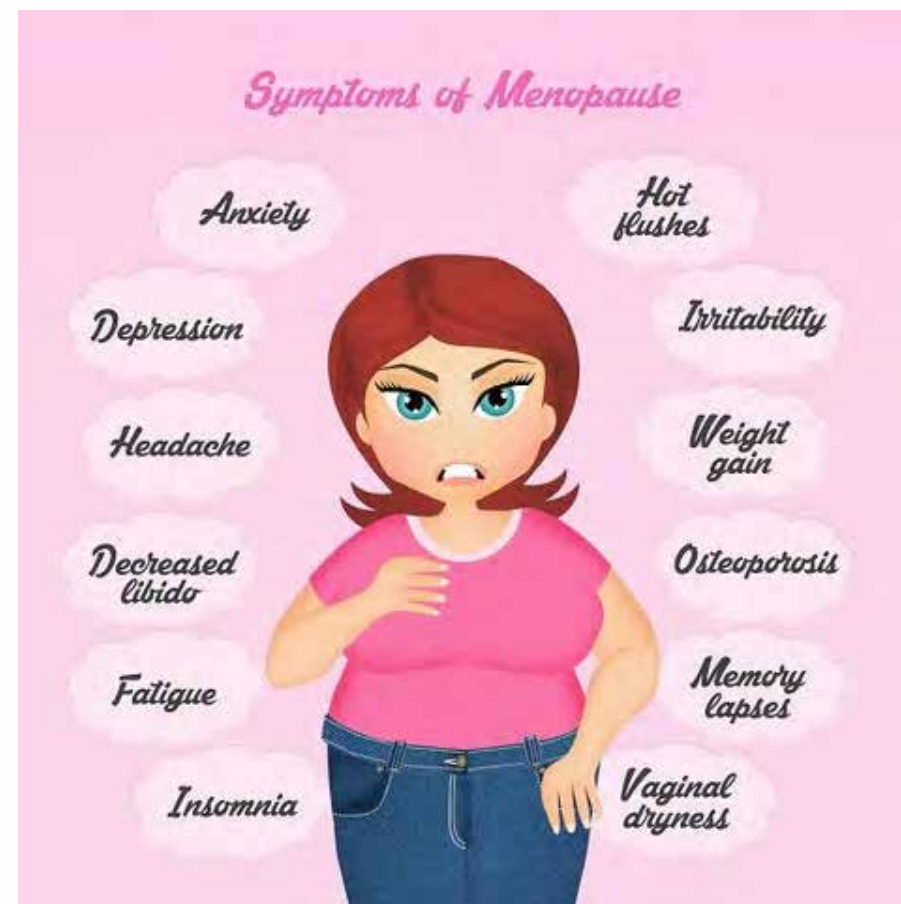
# DIAGNOSTIČNI KRITERIJI

- Pomembno ga je razlikovati od znižane ovarijske rezerve – pri tem stanju imamo znižane teste zaloge jajčnikov (AMH, AFC), ne pa tudi motenj menstruacijskega ciklusa in simptomov in znakov hipoestrogenizma.
- Pri POI ne gre za znižano ovarijsko rezervo, pač pa za ***pospešeno izčrpavanje foliklov***, ki je posledica različnih bolezenskih stanj.

# SIMPTOMI

Menopavzni simptomi (hipoestrogenizem) v kombinaciji z motnjami menstruacijskega ciklusa:

- Primarna, sekundarna amenoreja
- Neplodnost ob motnjah menstruacijskega ciklusa



# SIMPTOMI

- Amenoreja lahko nenadna ali po obdobju oligomenoreje.
- Lahko po porodu/prenehanju jemanja kombinirane hormonske kontracepcije.
- Simptomi so lahko prehodni/občasni. V 50-75 % se občasno ponovno pojavi delovanje jajčnikov. Zato prehodno obdobje brez simptomov ne izključi diagnoze POI!
- Primarna POI – simptomi niso izraženi.

# PREISKAVE

01

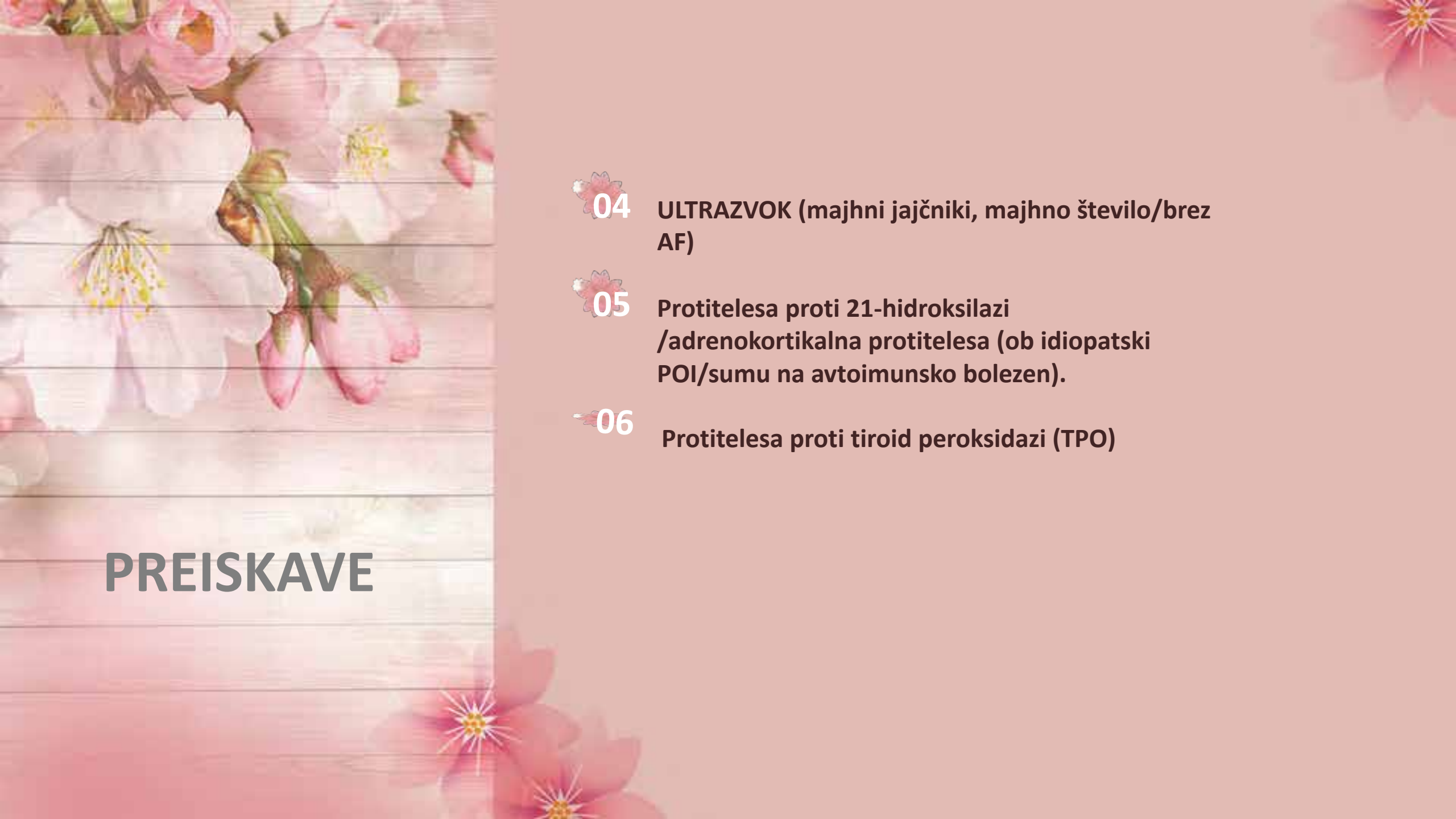
FSH, LH, TSH, PRL, AMH

02

KARIOTIP

03

FMR 1 PREMUTACIJA (FRAGILNI X)



# PREISKAVE

 04

**ULTRAZVOK (majhni jajčniki, majhno število/brez AF)**

 05

**Protitelesa proti 21-hidroksilazi  
/adrenokortikalna protitelesa (ob idiopatski  
POI/sumu na avtoimunsko bolezen).**

 06

**Protitelesa proti tiroid peroksidazi (TPO)**

# POSLEDICE POI

## ZMANJŠANJE MINERALNE KOSTNE GOSTOTE (MKG)/OSTEOPOROZA

- Pomanjkanje estrogena vodi v povečano aktivnost osteoklastov – povečana resorpcija kosti – povečana aktivnost osteoblastov in tvorba kostnine; vendar resorpcija preseže tvorbo.
- Prevalenca osteoporoze pri POI je 8-14 %.
- MKG je odvisna od trajanja in stopnje POI. Nižji kot je estrogen, nižja je MKG.
- Patološke frakture!

# POSLEDICE POI

## ZMANJŠANJE MINERALNE KOSTNE GOSTOTE (MKG)/OSTEOPOROZA

- Merjenje MKG opravimo vsem ženskam ob postavitvi diagnoze POI.
- DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) je ključna preiskava za dokaz znižane MKG/osteoporoze.
- Če je MKG normalna, uvedemo sistemsko estrogensko nadomestno terapijo.
- Če je MKG znižana ali je prisotna osteoporoza, uvedemo sistemsko estrogensko nadomestno terapijo in ponovimo DEXA najkasneje v 5 letih.

# POSLEDICE POI

## INTERVENCIJE ZA VZDRŽEVANJE MKG:

- Uravnotežena prehrana
- Kalcij (1000 mg/dan)
- Vitamin D (800-1000 IU/dan)
- Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) z estrogenom

Primerjava MKG pri ženskah, ki so uporabljale transdermalni E2 (100-150 mcg/dan) + progesteron (2 tedna v mesecu) ali kombinirano hormonsko kontracepcijo (KHK) je pokazala, da se je MKG v ledveni hrbtenici pomembno zvišala pri HNZ, pri KHK pa ne. Markerji tvorbe kostnine so se povečali pri HNZ in znižali pri KHK.

# POSLEDICE POI

INTERVENCIJE ZA VZDRŽEVANJE MKG:

- Prenehanje kajenja
- Vadba za moč
- Vzdrževanje normalne telesne teže

# POSLEDICE POI

## KARDIOVASKULARNE BOLEZNI (KVB):

- POI je neodvisen dejavnik tveganja za KVB
- Ženske s POI imajo zgodnejši začetek koronarne srčne bolezni.
- Endotelna disfunkcija + spremembe lipidnega profila
- Ishemična bolezen srca!
- Povečana smrtnost zaradi KVB ne glede na vzrok POI.

# POSLEDICE POI

KARDIOVASKULARNE BOLEZNI (KVB):

- Vsaki ženski s POI ocenimo kardiovaskularno tveganje (debelost, kajenje, krvni tlak).
- HNZ se močno svetuje pri POI, saj zniža tveganje za KVB.

# POSLEDICE POI

## ESTROGEN

- Izboljša kontraktilno funkcijo ventrikularnih miocitov
- Vpliva na intracelularni Ca in ima antiaritmične učinke na miocite
- Preprečuje fibrozo žil
- Znižuje krvni tlak
- Znižuje inzulinsko rezistenco
- Ugodno vpliva na plazemske lipide

# SPOLNA FUNKCIJA

- Disparevnija/nelagodje ob spolnih odnosih
- Spremembe povezane s hormonskimi spremembami (nizek libido, nizka zmožnost vzburjenja)
- Čustveno breme POI (neplodnost)

Zdravljenje simptomov:

1. HNZ
2. Lokalni ESTROGEN

# GENITOURINARNI SINDROM

Posledica pomanjkanja estrogena:

- Vulvovaginalna atrofija.
- Urgenca in inkontinenca.
- Prevalenca pri spontanem POI ni znana. Pri iatrogeni POI prevalenca disparevnije in suhe nožnice 42-49 %.

Zdravljenje simptomov:

1. Lubrikanti
2. HNZ
3. Lokalni estrogen

# NEVROLOŠKA FUNKCIJA

- Spolni hormoni imajo nevroprotektivno vlogo!
- Zgodnejša menopavza naj bi bila povezana s povečanim tveganjem za demenco in kognitivni upad.
- Ni podatkov o POI in nevrološki funkciji.
- Retrospektivne raziskave: kirurška menopavza brez HNZ poveča tveganje za Parkinsonovo bolezen za 1,68 x in kognitivno disfunkcijo/demenco za 2x.
- MAYO klinika:

Tudi pri unilateralni ooferektomiji je povečano tveganje za kognitivni upad za 64 %. Mlajše kot so, večje je tveganje (<41 let 2x večje tveganje; <34 let 4,61x večje tveganje).

- Kirurška menopavza ima akuten škodljiv učinek na kognitivno funkcijo (zlasti verbalni spomin).

# KAKOVOST ŽIVLJENJA/ŽIVLJENJSKA DOBA

- Poročajo o slabši kakovosti življenja zaradi: neplodnosti, menopavznih simptomov, spolnih motenj.
- Smrtnost povečana: bilateralna ooferektomija poveča tveganje za smrt pred 45. letom.
- Glavni vzroki smrti: KVB.
- Svetujemo zdrav življenjski slog, kontrolo telesne teže, opustitev kajenja.

- Diagnozo je potrebno sporočiti na empatičen način in ženski nuditi vso potrebno podporo.
- Opis čustvenega stanja po diagnozi: »obupane«, »šokirane«, »zmedene«.
- 71 % žensk ni bilo zadovoljnih z načinom, kako jim je bila predstavljena diagnoza.
- Zdravniki naj si vzamejo dovolj časa in nudijo zadostno količino informacij.
- Povečano tveganje za razvoj anksioznosti in depresije.

# ZDRAVLJENJE

- Razen, če ne obstaja absolutna kontraindikacija za uvedbo estrogenske terapije, VSEM ženskam s POI predpišemo estrogen.
- Režim je odvisen od tega, ali imajo primarno ali sekundarno amenorejo.
- Prva izbira: *17-beta-estradiol* in *mikronizirani progesteron* – *bioidentična hormona* (enaka molekularna struktura, kot ovarijska E2 in P).
- Alternativa: etinilestradiol, MPA
- Učinkovitost: neposrednih dokazov o učinkovitosti HNZ za POI ni, je pa veliko indirektnih dokazov ekstrapoliranih od postmenopavznih žensk, ki jemljejo HNZ.

# ZDRAVLJENJE

- Cilj je *doseči fiziološke nivoje estradiola* (učinek na MKG).
- Odmerek titriramo do izboljšanja simptomov in izboljšanja MKG.
- *Estradiol* (2-4 mg/dan per os ali 100 mcg transdermalno).
- Transdermalno je bolje zaradi VTE in žolčnih kamnov!
- *Mikronizirani progesteron 200 mg/dan* prvih 12 dni v mesecu ali LNG-IUD (zaščita endometrija)

# ZDRAVLJENJE

- Trajanje: najmanj do 50./51. leta
- Dokazano ugoden vpliv na: MKG, KVS, spolno funkcijo, genitourinarni sindrom, vazomotorne simptome.
- Posredno ugoden vpliv na: življenjsko dobo, kakovost življenja, nevrološko funkcijo.
- Tveganje za karcinom dojke NI povečano.
- Spremljanje: ob uvajanju pogostejše, nato letne kontrole.

# ZDRAVLJENJE

## INDUKCIJA PUBERTETE

- Optimalna starost za začetek zdravljenja ni določena (12 let).
- Estrogen pospeši maturacijo kosti, zato ne smemo pričeti prezgodaj (ne dosežejo odrasle višine).
- Začnemo z nizkimi odmerki 17-beta estradiola (6.25 mcg/dan transdermalno; 0.25 mg/dan per os) – 1 leto.
- Postopno višamo odmerek v 6-12 mesečnih intervalih, da dosežemo odrasli odmerek (100 mcg/dan transdermalno; 2-4 mg per os) – 2 leti.
- Mikronizirani progesteron (100-200 mg/dan) ali didrogesteron (5-10 mg/dan) 14 dni v mesecu – po 2 letih estrogena ali ob prebojni krvavitvi.
- KHK je kontraindicirana!

# (NE)PLODNOST

- Zgodaj v poteku bolezni se lahko povrne spontano delovanje jajčnikov. Spontana zanositev se zgodi v 5 %.
- Če ne želijo zanositi, svetujemo kontracepcijo.

## MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA:

1. Postopki zunajtelesne oploditve
2. ***Darovana jajčna celica*** - najbolj uspešna metoda za doseganje nosečnosti

Klomifen citrat in letrozol nista učinkovita!

# SHRANJEVANJE GENETSKEGA MATERIALA

- Smiselno je pri ženskah, ki imajo znano tveganje za POI (FMR1 premutacija, Turner mozaik, avtoimuni poliendokrini sindrom tip 2, operacije endometriomov, mejnomalignih tumorjev...).
- Pri ženskah z že razvito klinično sliko POI pa ni smiselno, saj je pričakovano število pridobljenih jajčnih celic majhno.
- Jajčne celice, zarodki

# ZA KONEC

Zgodnja diagnoza je pomembna za preprečevanje osteoporoze in bolezni KVS.

Številnim ženskam diagnozo postavimo (pre)pozno po pričetku nepravilnosti menstruacijskega ciklusa (25 % žensk dobi diagnozo 5 let po pričetku težav).

Polovica žensk poroča, da so obiskale 3 zdravnike preden so jim vzeli kri za hormonske preiskave.

## 1. Presentation

Woman aged <40 years old who presents with menstrual irregularity or amenorrhoea for  $\geq 4$  months

## 2. Clinical evaluation:

### History:

#### Menstrual history

Age of menarche, bleeding pattern, pubertal development, last menstruation

#### Menopausal symptoms

See Figure 1

#### Obstetric & gynaecological history

Uterine/ovarian surgery, parity

#### Psychological & sexual function

#### Autoimmune disease (see Box 1)

Especially adrenal and thyroid disease

#### Past medical history

Inherited conditions (Turner syndrome), previous cancer and treatment (radiotherapy/chemotherapy), viral illness (mumps), eating disorder, cardiovascular risk factors, osteoporosis

#### Family history: early menopause

Lifestyle factors: smoking history, alcohol intake, diet, exercise patterns

#### Medication use

COC, HRT, tamoxifen, aromatase inhibitors

### Examination:

Weight, height, BMI

Secondary sexual characteristics

Breast development

Genitalia and vaginal exam where appropriate (e.g. atrophic vaginitis)

Cardiovascular exam

Stigmata of specific disorders (e.g. Turner Syndrome, autoimmune conditions)

## 3. Initial investigations

FSH and oestradiol levels

Beta-HCG (exclude pregnancy)

TSH

Pelvic Ultrasound

**\*Ensure not on hormonal therapy at the time of investigations**

**FSH levels  $\geq 25$ -40 IU  
on 2 occasions  $>4$ -6 weeks apart**

Yes

No

Evaluate for other causes  
of oligo/amenorrhoea

Examples:  
Pregnancy  
PCOS  
Hyperprolactinaemia  
Low BMI / eating disorder  
Excessive exercise

**POI confirmed**

## 4. Investigate the cause

Exposure to:

Chemotherapy (alkylating agents)

Abdomino-pelvic radiotherapy

Bilateral oophorectomy

Yes

**Iatrogenic POI**

No

**Spontaneous POI**

FMR1 premutation testing

Abnormal

**Fragile X  
premutation  
carrier**

Normal

Baseline autoimmune screen:

Anti-adrenal antibody, thyroid auto-antibodies, coeliac serology

Evaluate for other autoimmune causes as clinically indicated (See Box 1)

Normal

**Idiopathic POI**

Consider investigations for other causes as clinically indicated (see Box 1)

Normal

Karyotype testing

Abnormal

**Turner Syndrome (45,XO)  
or other chromosome  
abnormalities**

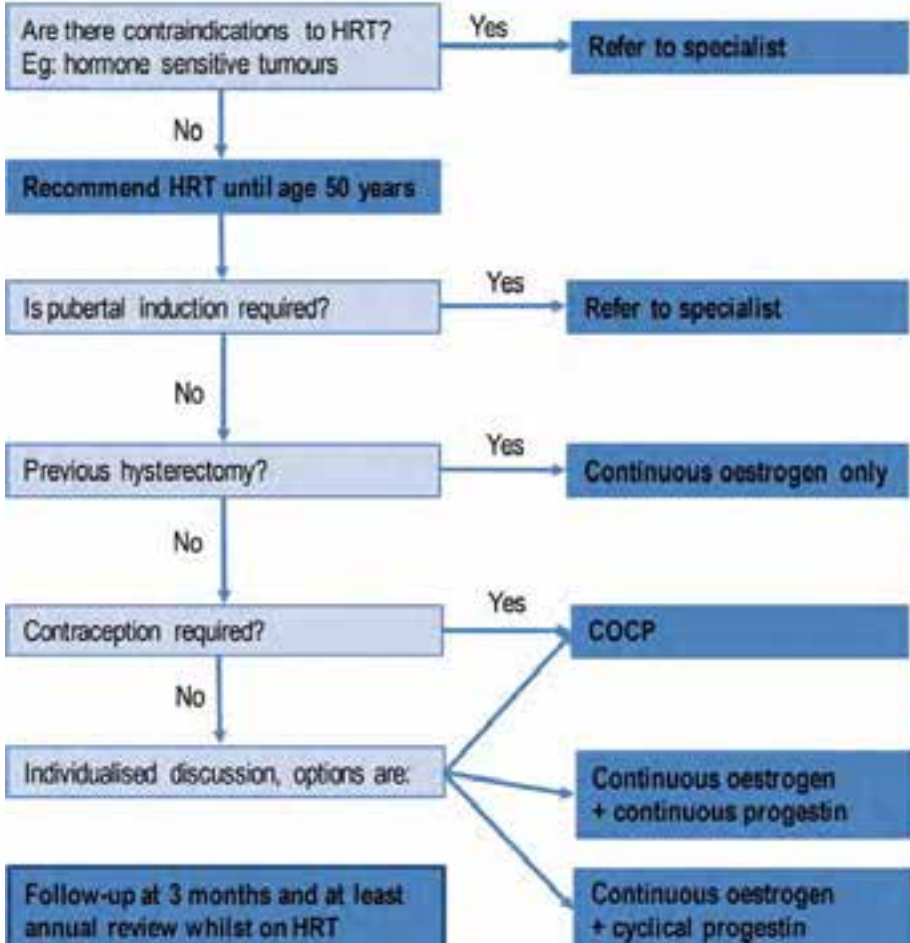
Abnormal

**Possible autoimmune POI**

- Positive anti-adrenal antibodies  $\rightarrow$  refer to specialist to exclude Addison's disease
- Positive thyroid auto-antibodies  $\rightarrow$  Annual TSH
- Positive coeliac antibodies  $\rightarrow$  refer to specialist to exclude Coeliac disease

- Inform in a sensitive and supportive manner
- Offer psychological support, refer to patient support groups or educational resources
- Hormone replacement therapy (see below)
- Address symptoms related to menopause
- Treat sexual dysfunction
- Management of long term consequences (see adjacent)

## Hormone replacement therapy



## Management of long term health consequences

### 1. Infertility

- Recommend contraception if pregnancy is not desired
- Referral to fertility specialist for counseling regarding:
  - Options for assisted reproduction therapy (donor egg or embryo is commonly required)
  - Obstetric and non-obstetric risks
  - Fitness for pregnancy

### 2. Osteoporosis

- Screen for osteoporosis with DXA scan
  - If initial DXA scan abnormal: screen and treat other secondary causes of osteoporosis, repeat DXA scan every 2 years
- Early initiation of HRT recommended to maintain bone health and prevent osteoporosis (commonly require higher doses of HRT to maintain bone)
- Ensure vitamin D replete
- Lifestyle interventions:  $\geq 3$  serves of dairy daily, encourage weight-bearing exercises, smoking cessation, minimise alcohol intake
- Refer to specialist if BMD declining despite adequate HRT
  - Initiation of osteoporosis specific treatment (eg bisphosphonates) requires specialist review in this young adult population
  - Caution with the use of osteoporosis specific agents in women desiring pregnancy

### 3. Cardiovascular disease

- Screen and treat cardiovascular risk factors
- Early initiation of HRT may reduce future risk of cardiovascular disease

### 4. Autoimmune conditions

- Annual TSH
- If baseline anti-adrenal antibodies or coeliac serology abnormal → refer to specialist for further evaluation and management

### 5. Address specific cause of POI

e.g. Turner Syndrome, breast cancer

# Literatura

1. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst E, Janse F, Liao L, Vlaisavljevic V, Zillikens C, Vermeulen N. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Hum Reprod. 2016;31:926-37.
2. Welt CK. Management of primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure). In: UpToDate, Martin KA (ed), UpToDate, Waltham, MA (Feb 2024).
3. Premature ovarian insufficiency. British Menopause Society consensus statement. 2023.
4. Nguyen HH, Milat F, Vincent A. Premature ovarian insufficiency in general practice: Meeting the needs of women. Aust Fam Physician. 2017;46:360-366.



HVALA

# REPRODUKCIJA V PERIMENOPAVZI

doc. dr. **Nina Jančar**, dr. med., KO za reprodukcijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana,  
Šlajmerjeva 3, 1000 Ljubljana; [nina.jancar@kclj.si](mailto:nina.jancar@kclj.si)



# Postopki OBMP v poznem reprodukativnem obdobju

- Zakon o zdravljenju neplodnosti in postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo (ZZNPOB) določa, da mora biti ženska v starostni dobi, ki je primerna za rojevanje.
- **Ustavno sodišče** je leta 2020 samoiniciativno začelo razpravo o oceni ustavnosti pravil ZZZS, ki določajo, da ima ženska pravico do oploditve z biomedicinsko pomočjo do dopolnjenega 43. leta starosti.
- Ugotovilo je, da so pravila ZZZS parom, pri katerih je ženska dopolnila 43 let, brez zakonskega pooblastila, protiustavno, omejila dostop do te pravice.
- Zato so v začetku leta 2021 drugi odstavek 37. člena pravil obveznega zdravstvenega zavarovanja, ki je imel napisano starostno mejo, **razveljavili**.



Postopki OBMP pri ženskah,  $\geq 43$  let,  
od 2000 do februarja 2021:



Postopki OBMP pri ženskah,  $\geq 43$  let,  
od februarja 2021 do danes



# Padec reproduktivne sposobnosti s starostjo ženske

- **7 milijonov** jajčnih celic (20 embr. eden) → **2 milijona** (rojstvo) → **500.000** (puberteta) → **25.000** (37 let) → **1.000** (51 let),
- plodna sposobnost začne ↓ že pri 32 letih,
- drastično pa ↓ po starosti 37 let.
- Optimalen čas za reprodukcijo: 25 do 35 let.



# Socialno-ekonomski vidiki odlaganja starševstva

- Višja izobrazba
- Profesionalna kariera v ospredju
- Iskanje primerne partnerja
- **Vpliv medijev in socialnih omrežij, ...**
- **Zmotno je prepričanje, da lahko postopki OBMP kompenzirajo naraven upad plodnosti s starostjo.**

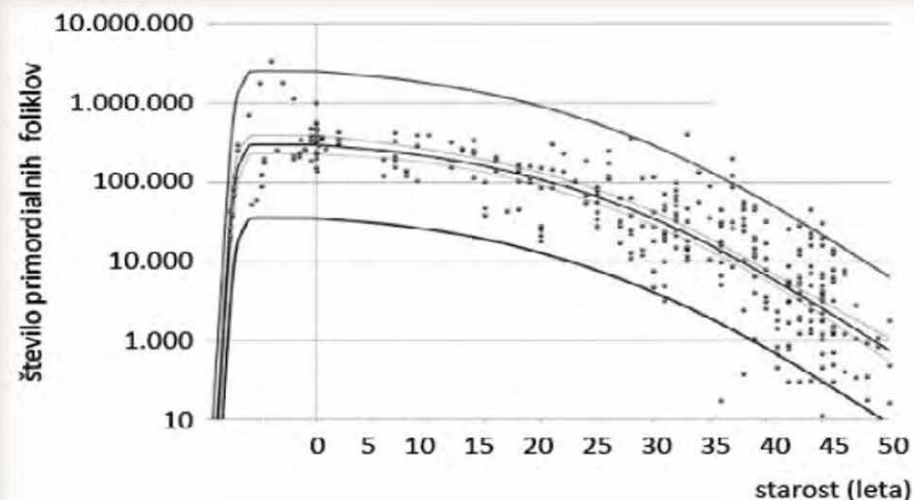


Claire Danes (44), Hilary Swank (48),  
Halle Berry (47)



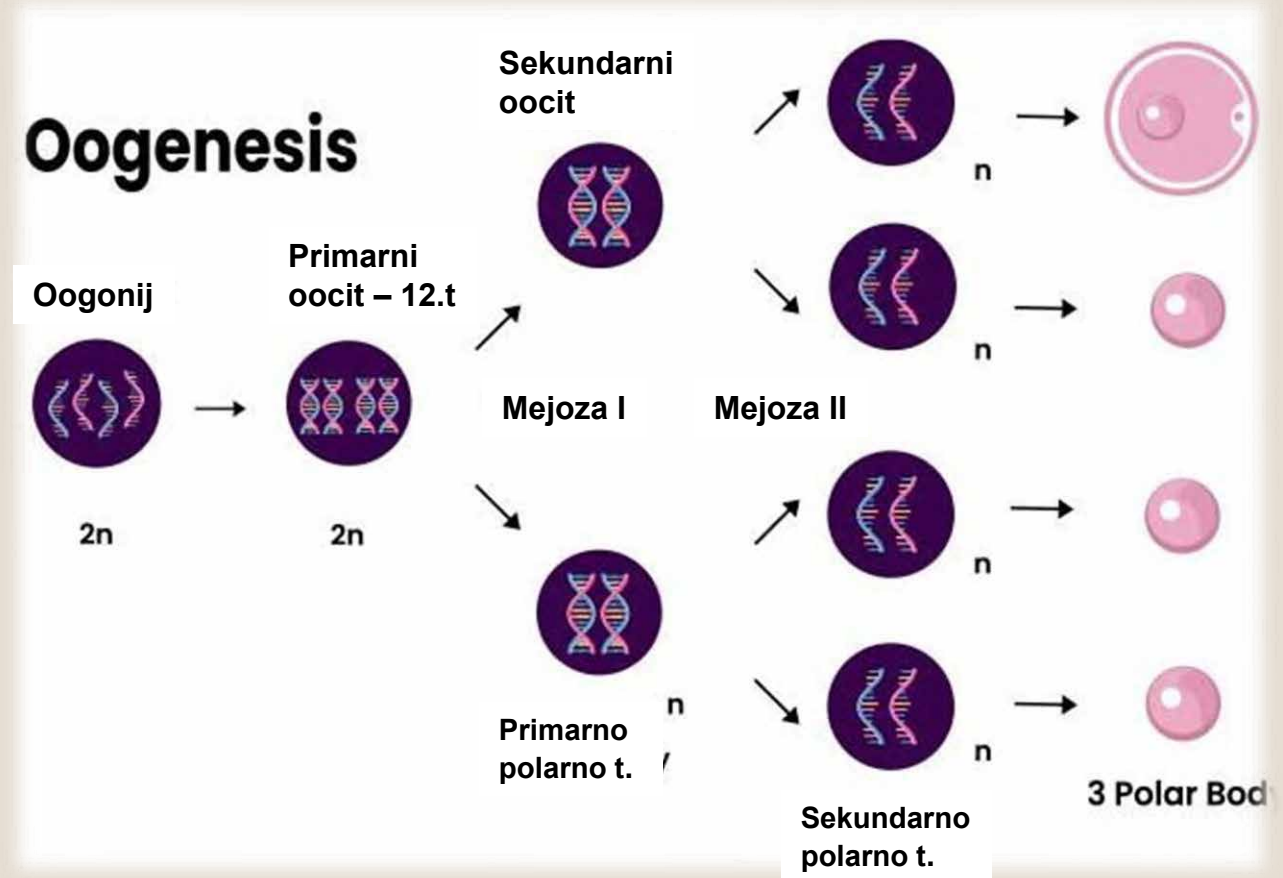
# Vzroki za znižano plodnost

- Zaradi atrezije jajčnih celic, jih je čedalje manj, preostale pa so slabe kvalitete.
- Zmanjšan odziv jajčnikov na FSH/LH
- Hormonski: zvišana FSH in LH, znižan AMH.



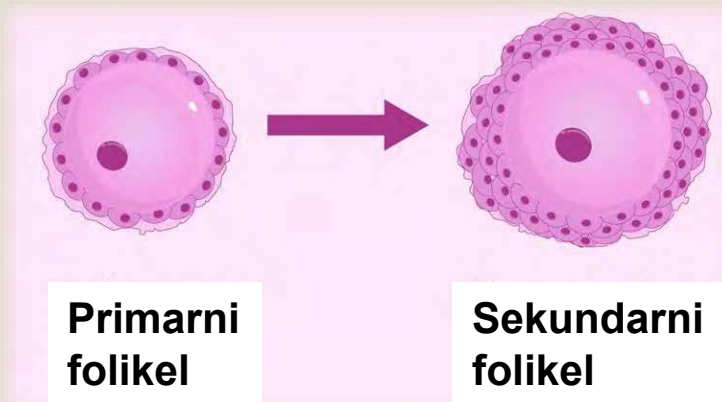
# S starostjo povezana zmanjšana kvaliteta jajčnih celic

- Oogoniji, v 6. embrionalnem t. v gonadnem žepu.
- V 12. tednu se kromosomi med mejozo podvojijo in se povežejo s svojimi homologi.
- Med njihovimi kromatidami prihaja do navzkrižnih rekombinacij.
- Po tem se začnejo homologni kromosomi razmikati, na mestu rekombinacije pa še ostanejo povezani.
- Tako primarni oociti čakajo več desetletij, do 5.



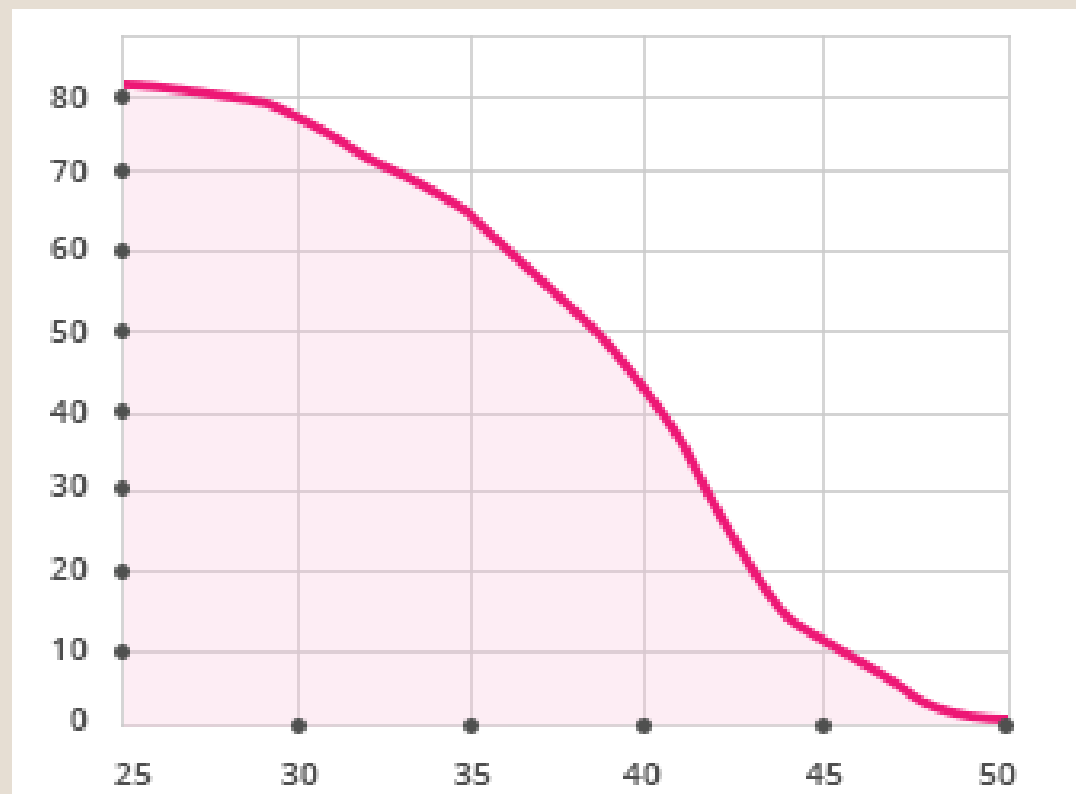
# S starostjo povezana zmanjšana kvaliteta jajčnih celic

- Jajčne celice čakajo v fazi diplotena profaze I. mejotične delitve.
- Mejoza I se nadaljuje šele, ko je v dominantnem foliklu v reproduktivnem obdobju.
- Večina primarnih oocitov sploh ne postane nikoli sekundarni oocit, ampak propadejo.



# S starostjo povezana zmanjšana kvaliteta jajčnih celic

- S starostjo ženske se povečuje delež jajčnih celic, ki imajo kromosomske nepravilnosti – so aneuploidne.
- Največ napak nastane med mejozo.
- V človeških jajčnih celicah se delitveno vreteno sestavlja kar 16 ur.
- Večkrat se kromosomi napačno porazdelijo.
- S starostjo se tudi krajšajo telomere kromosomov.
- Več napak je tudi v mitohondrijih in mtDNK.
- Spremembe so tudi v celicah granuloze.

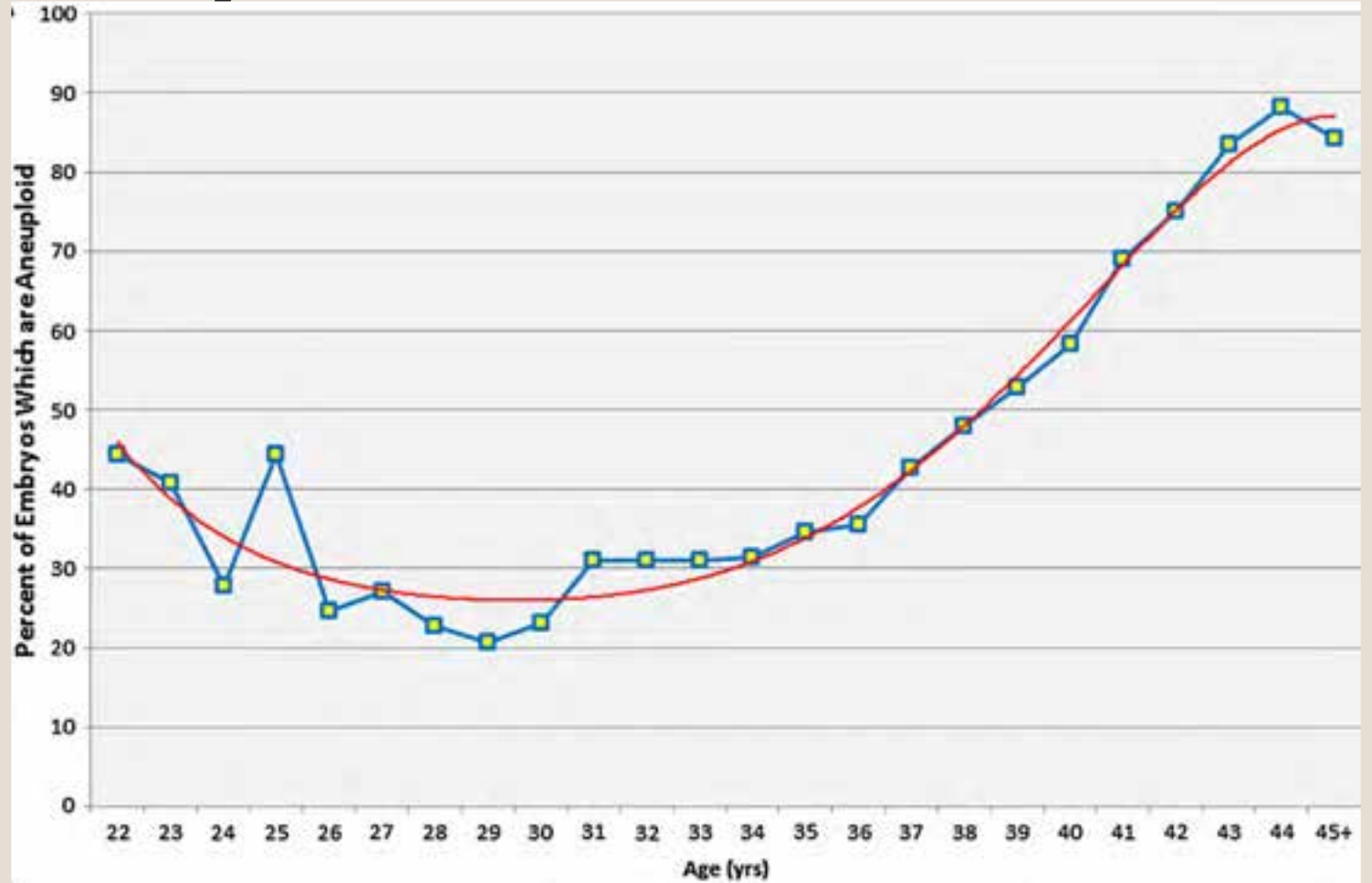


**Slika: delež jajčnih celic brez kromosomskih nepravilnosti glede na starost v letih.**

# Delež anevploidnih zarodkov v povezavi s starostjo ženske

Analiza kromosomov opravljena na bioptatih trofektoderma >15.000 blastocist.

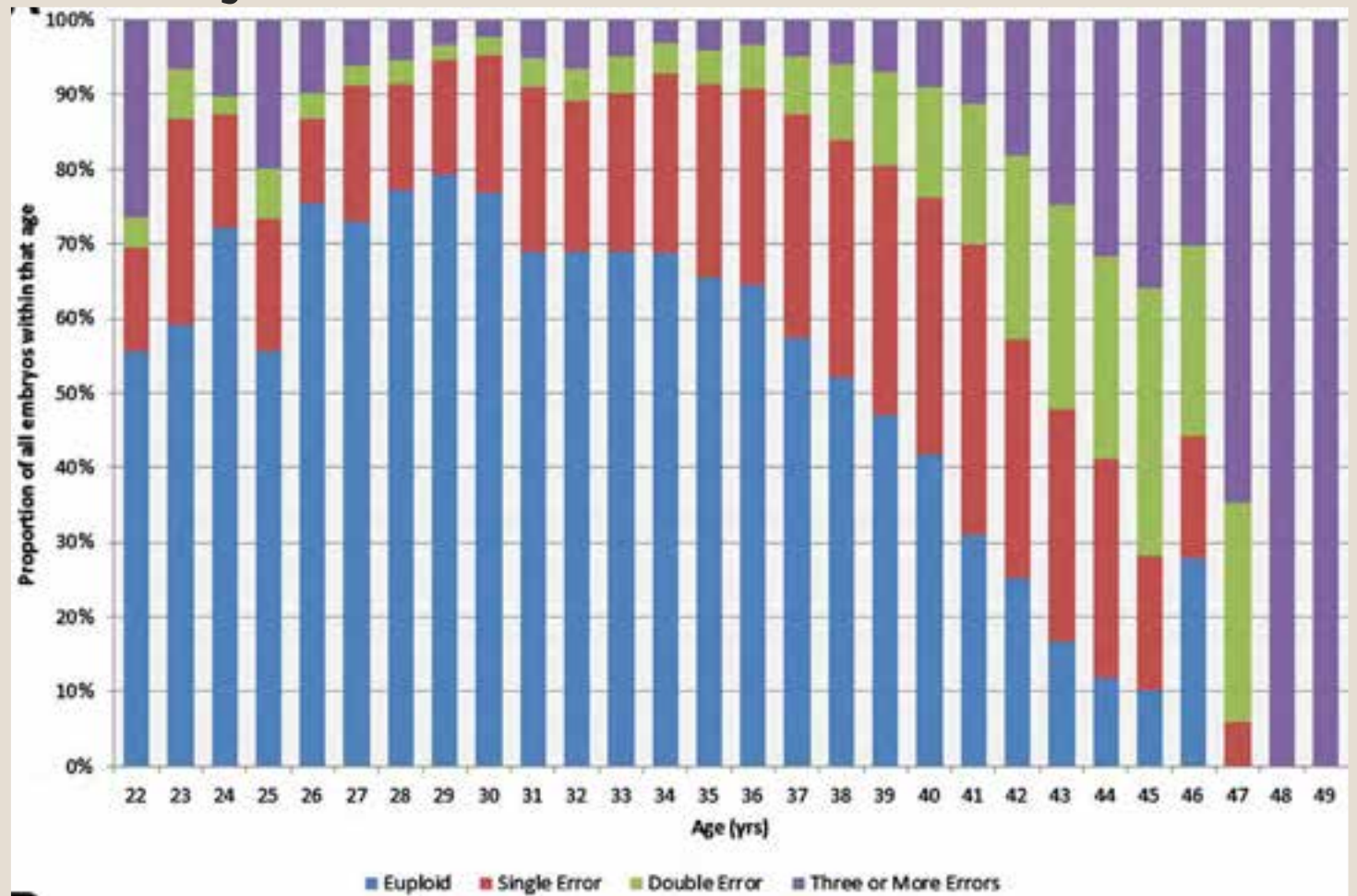
Največ evploidnih blastocist je pri ženskah, starih **med 26 in 30 let**.



# Delež aneuploidnih zarodkov v povezavi s starostjo ženske

Analiza kromosomov opravljena na bioptatih trofektoderma >15.000 blastocist.

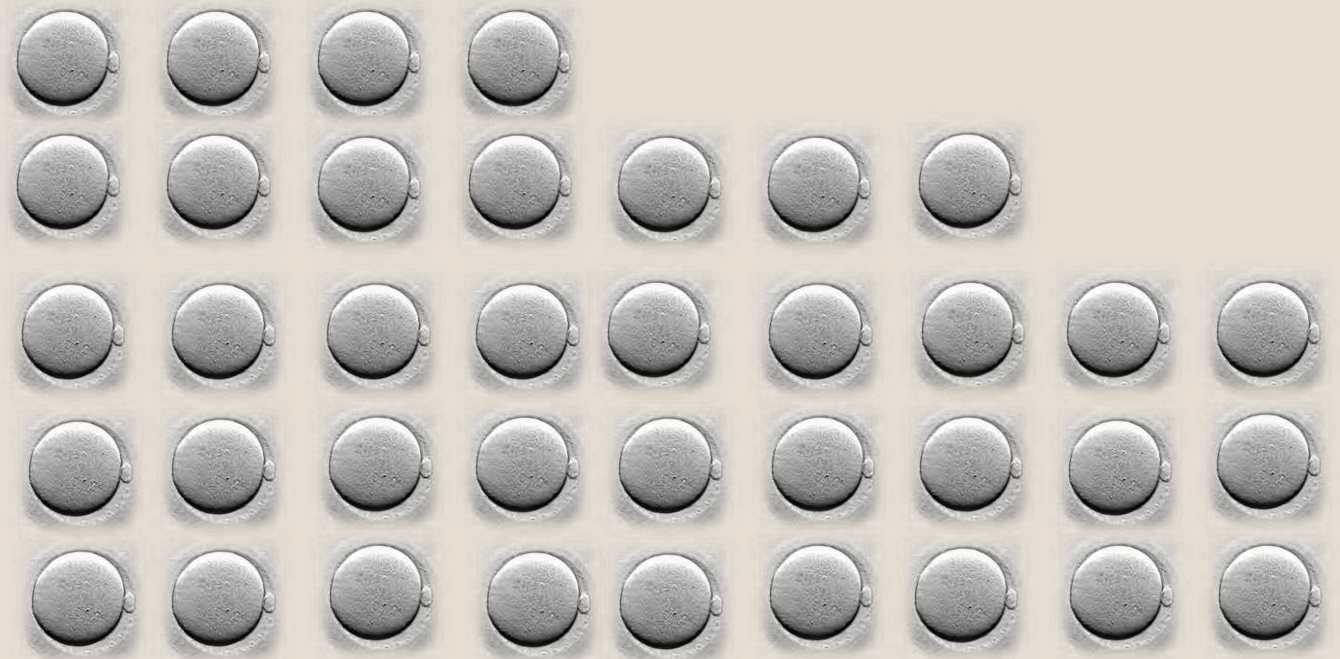
Razdelili so jih še glede na to, če je bila napaka na enem kromosomu, dveh kromosomih, ali pa 3 ali več kromosomih.



# Število jajčnih celic

Da bi dobili 3 evploidne zarodke in s tem 95 % verjetnost zanositve potrebujemo:

- pri starosti < 35 let: **4** jajčne celice
- pri starosti 38 – 40 let: **7** jajčnih celic
- pri starosti 43 let in več: **27** jajčnih celic.



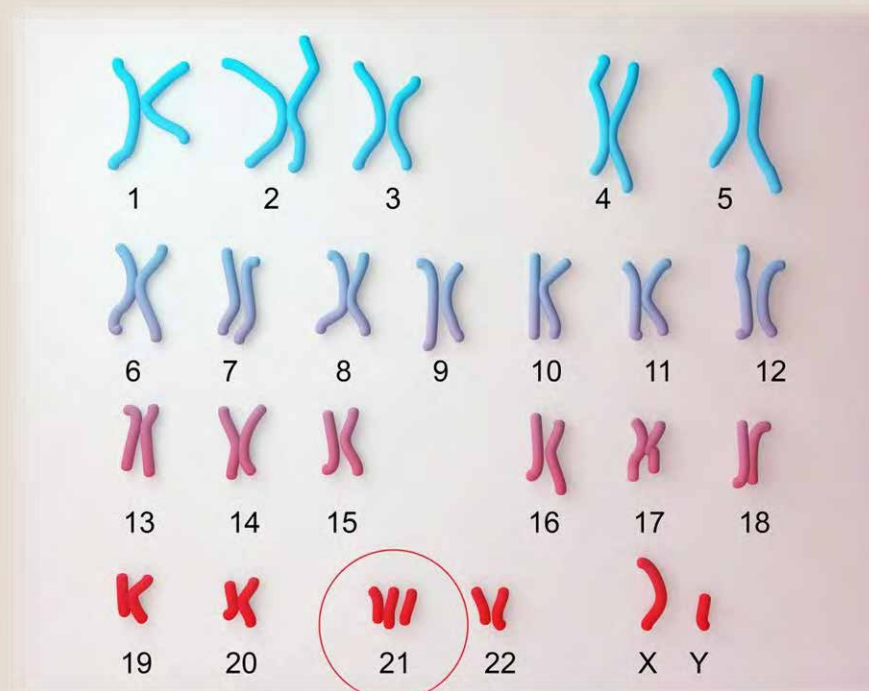
# Tveganje za kromosomske napake in prirojene nepravilnosti

Tveganje za otroka z Downovim sindromom narašča s starostjo:

- 1 na 725 nosečnosti pri starosti 32 let,
- 1 na 365 nosečnost pri starosti 35 let,
- 1 na 32 nosečnosti pri starosti 45 let.

Tveganje za prirojene nepravilnosti prav tako narašča s starostjo

- 3,5 % pri starosti do 25,
- 4,5 % pri starejših od 35 let,
- 6 % pri starejših od 40 let.



# Zdravljenje neplodnosti

- Če je ženska stara  $< 35$  let – po 1 letu.
- Če je ženska stara  $> 35$  let – po 6 mesecih.
- Če je ženska stara  $> 40$  let – takoj.
- Podatek o spermiogramu, AFC in AMH.
- Prvi izbor – postopki OBMP.
- Stimulacijski protokoli z uporabo GnRH antagonistov in 225 do 300 I.E. FSH ter 75 do 150 I.E. LH.
- Vedno prenos 1 zarodka zaradi komorbidnosti in povečanega tveganja za zaplete v nosečnosti.



# Uspešnost postopkov OBMP

- Kadar je možnost za rojstvo otroka z lastnimi jajčnimi celicami  $< 1 \%$ , pravimo, da so postopki **nesmiselni ali brezupni**.
- Kadar je možnost za rojstvo otroka majhna, med  $1$  in  $< 5 \%$ , pa pravimo, da **imajo postopki slabo prognozo**.
- Z analizo slovenskih rezultatov smo ugotovili, da v letih 2021–2022 nismo imeli poroda po postopku z lastnimi jajčnimi celicami pri ženski, ki je bila v času zanositve starejša od 44 let.



# S starostjo povezani izidi postopkov OBMP: tuja literatura

| Starost | Živorojenost % | Splavnost % |
|---------|----------------|-------------|
| 40      | 13             | 30          |
| 41      | 7              | 48          |
| 42      | 5              | 50          |
| 43      | 2              | 59          |
| 44      | 2              | 67          |
| ≥ 45    | 0,7            | 75          |



# S starostjo povezani izidi postopkov OBMP: slovenski podatki

| Starost | Živorojenost % | Splavnost % |
|---------|----------------|-------------|
| 40      | 17             | 28          |
| 41      | 12             | 37          |
| 42      | 8              | 32          |
| 43      | 8              | 50          |
| 44      | 2              | 83          |
| ≥ 45    | 0              | 100         |



# Predlagani kriteriji, kdaj zdravljenje z OBMP z lastnimi jajčnimi celicami ni več smiselno

## **Absolutni kriteriji (dovolj le eden).**

- Starost ženske > 45 let.
- Ovarijska odpoved: 2-krat FSH > 25 IE z več kot 1 mesec razmika, oligo/amenoreja, ki traja vsaj 4 mesece.
- Ireverzibilna okvara maternice, ki onemogoča ugnezditev in razvoj zarodka.
- 2 stimulaciji brez odziva ob konvencionalnem protokolu in pravilni izvedbi.
- 2 postopka brez zarodkov, primernih za prenos, ob strokovno primerni izvedbi postopka.

## **Relativni kriteriji** (na osnovi vseh navedenih kriterijev ocenjena možnost za porod otroka < ali = 1 %).

- Starost ženske.
- Rezerva jajčnikov.
- Izid zdravljenja v predhodnih IVF postopkih.
- Ohranjenost funkcije maternice.
- Spremljajoče bolezni.

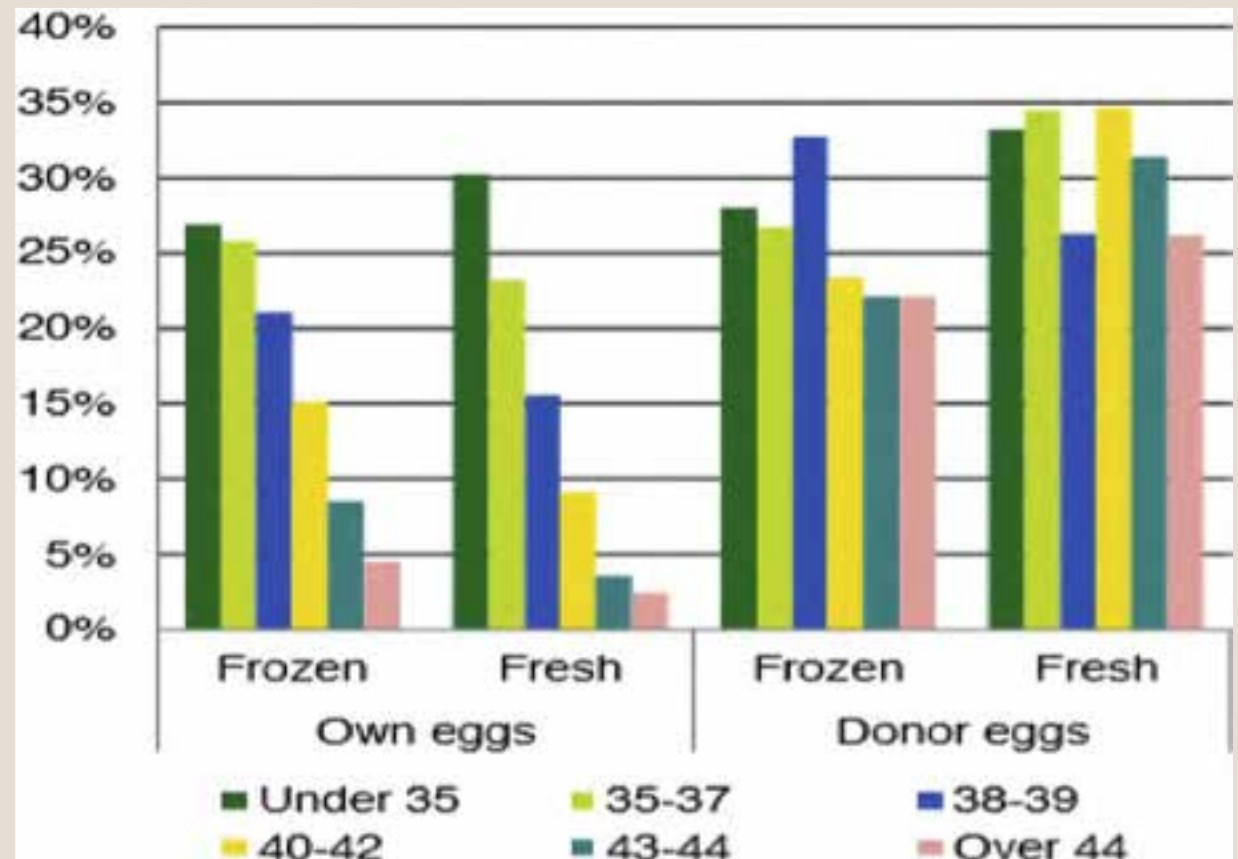
# OBMP z darovanimi jajčnimi celicami – po 40. letu in brez medicinske indikacije, so **samoplačnice**

Uspešnost postopkov z **darovanimi jajčnimi celicami** ni odvisna od starosti prejemnice.

Zaradi komorbidnosti se vedno svetuje prenos 1 zarodka.

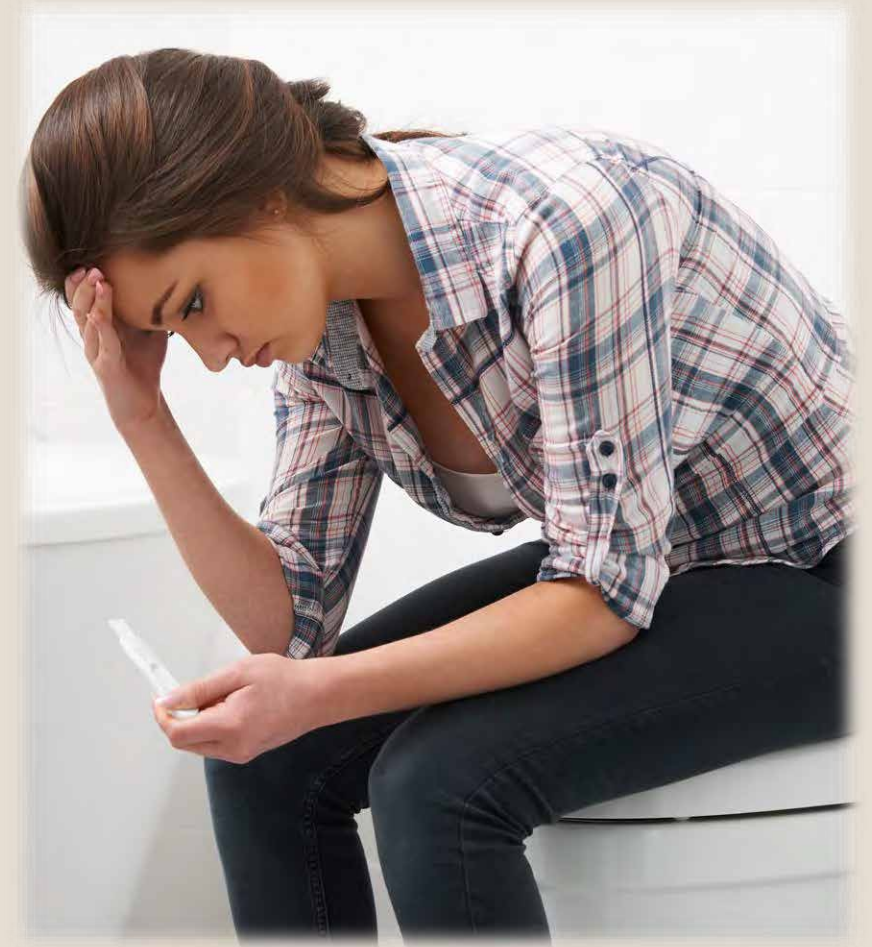
Starejše nosečnice imajo povišano tveganje za:

- gestacijsko hipertenzijo,
- preeklampsijo,
- gestacijski diabetes,
- prezgodnji porod,
- carski rez.



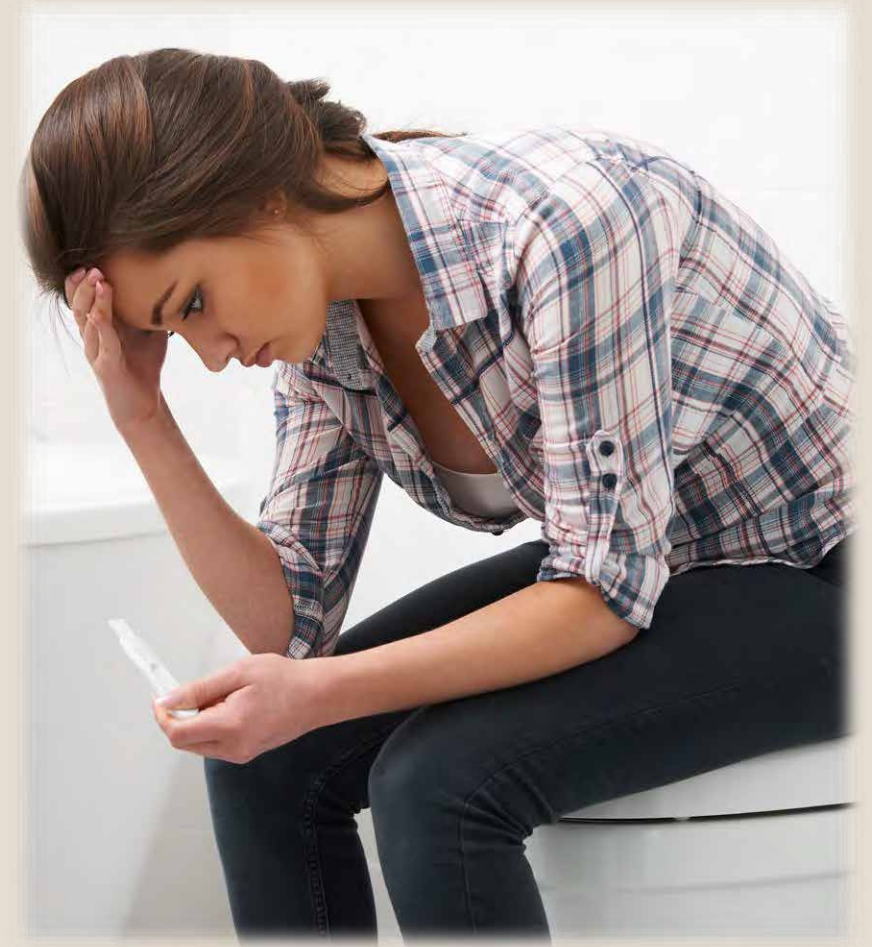
# Neželeni nosečnosti

- S starostjo se viša delež neželenih nosečnosti: do 10 % pri starosti 25 – 34 let, 40 – 50 % pri starosti več kot 40 let.
- Potreba po učinkoviti kontracepciji.
- **Do 50. leta** KHK s 30 mcg ali manj etinilestradiola in levonorgestrelom ali pa estetrol in drospirenon (manj VTE, namjše tveganje za rak dojke) + druge prednosti (urejen ciklus, manj raka jajčnikov, endometrija, kolorektuma, zaščita kostne mase,...)



# Neželene nosečnosti

- **Od 50 do 55 let** predpišemo POK.
- POK tudi, kadar je KHK KI: kajenje, huda debelost, migrene z avro, sladkorna bolezen z žilnimi zapleti, hipertenzija, anamneza VTE.
- Ali pa IUS z levonorgestrelom.
- Do kdaj potrebujejo kontracepcijo?
  - če menopavza nastopi po 50 letu, še 1 leto,
  - če nastopi med 40 in 50 letom, še 2 leti
  - če nastopi pred 40 letom pa do cca 42 let.
- **Po 55 letu** kontracepcije ne potrebujejo več.



# Literatura

- Cakmak H. When is the right time to stop autologous in vitro fertilization treatment in poor responders? Fertil Steril. 2022; 117: 682-7.
- Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility treatment when the prognosis is very poor or futile: an Ethics Committee opinion. Fertil Steril. 2019; 111: 659-63
- Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. Fertil Steril 2014; 101: 656–63.
- García D, Brazal S, Rodríguez A, Prat A, Vassena R. Knowledge of age-related fertility decline in women: A systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2018; 230: 109–18.
- Pinter B, Korošec S, Srnovršnik T, et al. Smernice za rabo kombinirane hormonske kontracepcije. Zdrav Vestn. 2012;81(4):277–88.
- Reljič M, Lovrec VG. Predictive factors for live birth in autologous in vitro fertilization cycles in women aged 40 years and older. Zdr Varst. 2019;58(4):173-178.
- 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 and Endocrinol 2023; 21: 94-102.

# GENITOURINARNI SINDROM V MENOPAVZI

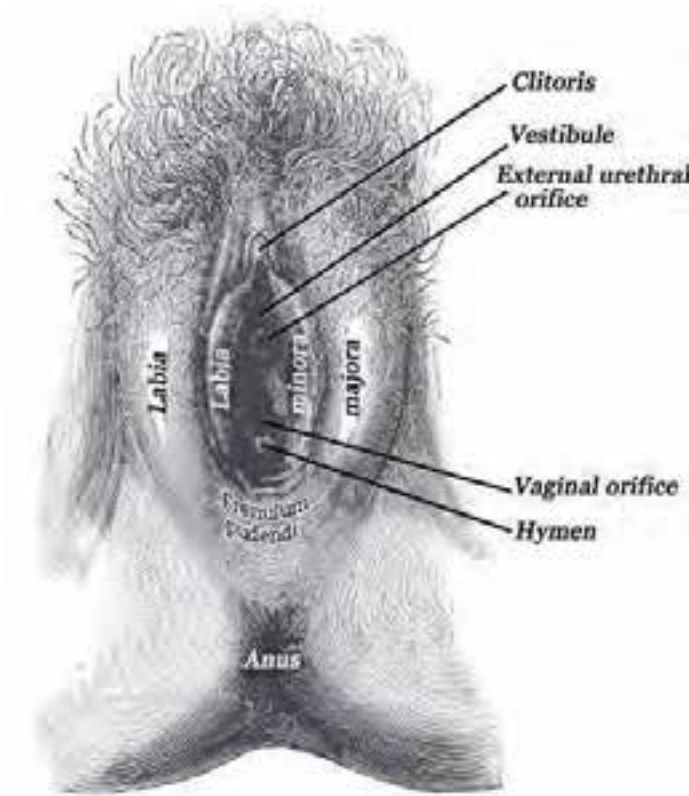
Aleksander Andjelić, dr.med.





# Kaj je genitourinarni sindrom v menopavzi (GSM)?

- GSM je kompleksen niz simptomov in znakov, ki jih povzroči upad estrogena na tkivu:  
malih in velikih labij,  
klitorisa,  
introitusa,  
vagine,  
uretre  
in sečnega mehurja.
- Prej poznan kot atrofični vaginitis –  
termin ni zajemal težav v spolnosti in pri odvajanju urina!  
Nova terminologija od leta 2014 dalje.





Srbež vulve

## GENITALNI SIMPTOMI



Suha nožnica



Disparevnija



Anorgazmija



Zmanjšana lubrikacija



## SPOLNI SIMPTOMI

Kontaktne  
krvavitve



# GENITOURINARNI SINDROM

Pekoč občutek v  
zunanjem spolovilu



Ponavljajoče se  
okužbe sečil



## URINSKI SIMPTOMI

Urinska  
urgenca



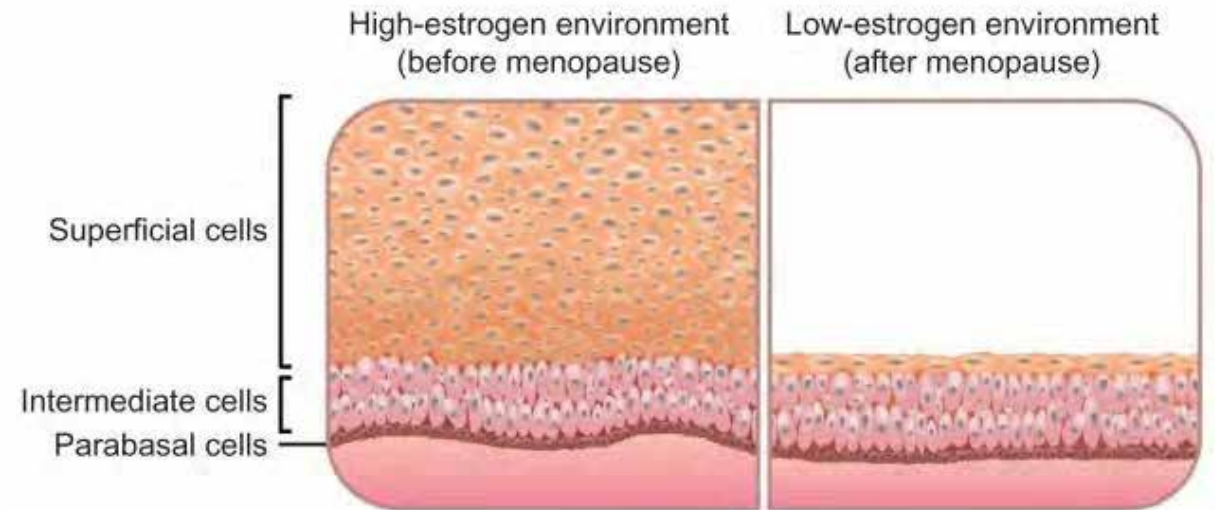
Dizurija





# VZROKI ZA GSM

- Upad estrogena (menopavza)
  - Zmanjšana prekrvavitev sluznic genitalij
  - Zmanjšanje količine kolagena v epiteliju – prizadeta debelina in elastičnost tkiva (fragilnost tkiv)
  - Upad količine mukopolisaharidov in hialuronske kisline – upad vlažnosti
  - Manj superficialnih celic = manj glikogena – spremembe v pH, spremembe mikrobioma
- Druga stanja
  - Hipotalamična amenoreja
  - Laktacijska amenoreja
  - St.po onkološki th. (KT, RT, antiestrogeniki,...)
  - Kirurško povzročena menopavza
  - POI





# ZNAKI GSM

Hipopigmentacija sluznic

Eritem vaginalne mukoze

Izguba vaginalnih rug

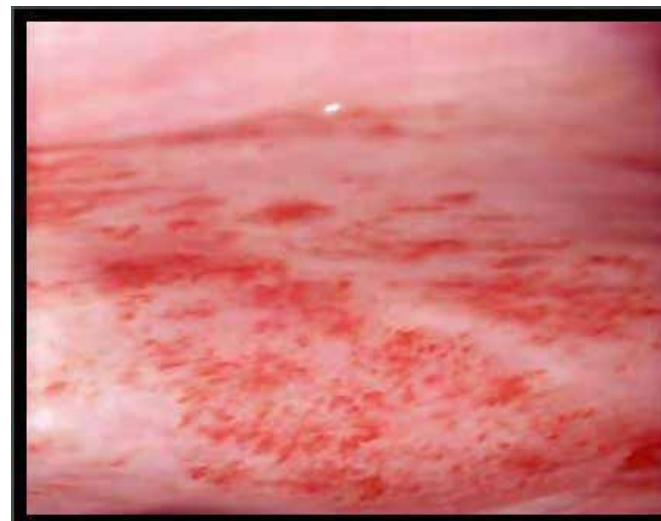
Zmanjšanje velikosti malih labij

Petehije in fisure

Zoožanje in skrajšanje vagine

Prolaps uretralne sluznice

Porast vaginalnega pH  $\geq 5$





# SEČILA

Tkivo sečil je podobnega embriološkega izvora kot genitalni trakt in tudi vsebuje estrogenske receptorje.

Hipoestrogenizem prizadane sečni mehur, sečnico, muskulaturo medeničnega dna in endopelvično fascijo.

V menopavzi pogostejši pojav prolapsa pelvičnih organov in stresna urinska inkontinenca. Peroralni estrogeni nimajo učinka, vaginalni pa zgolj izboljšajo frekvenco potrebe po uriniranju, zmanjšajo pojavnost vnetja sečil.



# EPIDEMIOLOGIJA

Vsaj 1 simptom GSM ima 80% žensk v pomenopavzi.

93% žensk poroča o suhi nožnici, v 68% primerov je težava srednje do intenzivne jakosti

90% žensk poroča o zmanjšani vlažnosti nožnice, 80% o disparevniji

Dizurične težave ima 29%, urinska urgenco 28% žensk, ponavljajoče se okužbe sečil pa so podcenjene !

27-84% žensk v pomenopavzi je prizadetih s težavami GSM.

Leta 2023 v Sloveniji cca 520.000 žensk starejših od 65 let

27% = cca 140.000 žensk

84% = cca 437.000 žensk

*! Niso upoštevane še ženske med 50 – 65 letom starosti !*

Do 70% žensk se o simptomih GSM z osebnim zdravnikom ali ginekologom ne pogovarja.





# RIZIČNI FAKTORJI ZA POJAV GSM

- Faktorji v povezavi z znižanjem estrogena
- Ženske, ki niso vaginalno rodile
- Ženske z anamnezo kirurških posegov v nožnici ali na zun.spolovilu
- Spolna abstinenca
- Kajenje
- Depresija
- Urinska inkontinenca





# ZDRAVLJENJE

Primarni cilj je izboljšanje simptomov GSM in s tem povečanje kvalitete življenja.

Odločitev o ukrepih:

- Glede na zdravstveno stanje pacientke
- Glede na socialno, kulturno, religiozno prepričanje pacientke
- Glede na motiviranost pacientke



# ZDRAVLJENJE

- 1) SPREMEMBE ŽIVLJENJSKEGA SLOGA
- 2) LUBRIKANTI in/ali VAGINALNI VLAŽILCI
- 3) ESTROGEN VAGINALNO
- 4) Vaginalni DHEA (prasterone)
- 5) OSPEMIFENE (selektivni modulator estrogenskih receptorjev)
- 6) FIZIOTERAPIJA
- 7) LASER ?

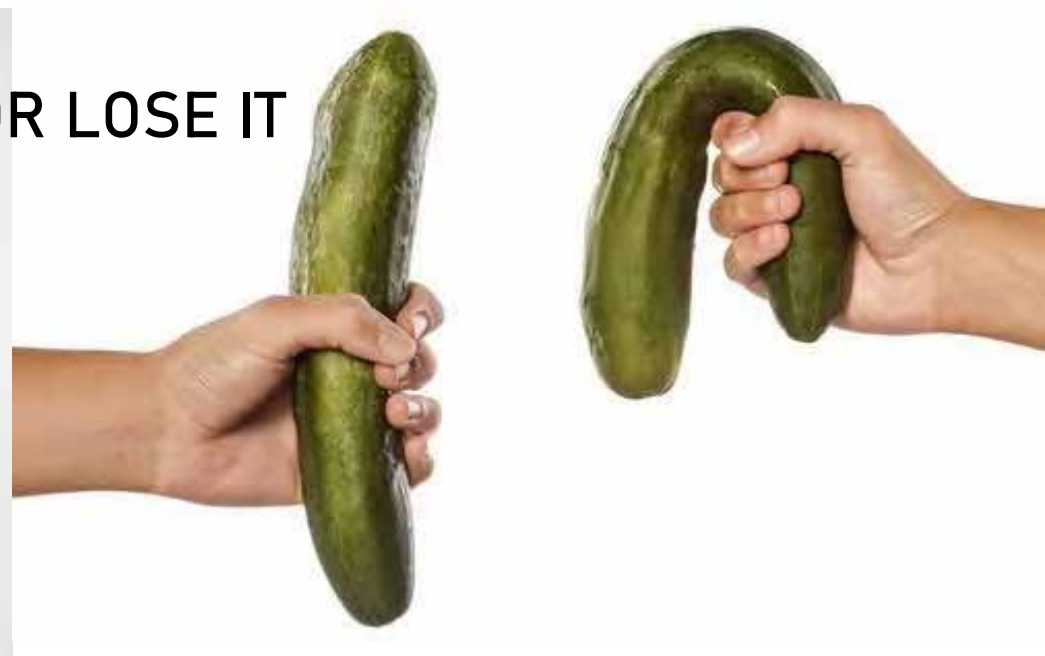


# SPREMEMBE ŽIVLJENSKEGA SLOGA

- Prenehanje kajenja
- Redna fizična aktivnost
- Normalizacija telesne teže (ITM 18,5 - 25 kg/m<sup>2</sup>)
- Redna spolna aktivnost in/ali masturbacija



USE IT OR LOSE IT





# VAGINALNI VLAŽILCI

Pripravki (gel ali vaginalne globule) registrirani kot medicinski pripomoček.

Vsebujejo hialuronsko kislino – podaljšan učinek vlaženja

Namenjeni so primarno za razrešitev občutka suhosti nožnice v vsakdanu in posledično dvig udobja ženske.

Uporaba načeloma 1x na vsake 3 dni, aplikacija zvečer pred spanjem.





# LUBRIKANTI

Ženski spolni odgovor se prične prek relaksacije gladkih mišic → povečan pretok krvi v genitalno področje → nožnica se lubrificira, labije in klitoris pa nabrekne

Fiziološke motnje v iniciaciji ženskega spolnega odgovora povzročijo zmanjšano vzburjenje, nižji libido, slabšo lubrikacijo in občutke v genitalijah, motena je zmožnost doseganja orgazma.

Ločimo lubrikante različnih osnov – vodna / oljna / silikonska

Namenjeni so razrešitvi suhosti nožnice in nelagodnega občutka neposredno med spolnim aktom.

Aplikacija na penis / v nožnico / na vulvo.

Delovanje je kratkoročno.





# LUBRIKANTI

Lubrikanti na vodni osnovi vsebujejo pomožne snovi, ki delujejo kot vlažilci, mehčalci in konzervansi. Dodajajo se z namenom doseganja viskoznosti in preprečevanju kontaminacije z bakterijami. Posledično se spremenita tudi pH in osmolalnost pripravka.

Lubrikanti na silikonski in oljni osnovi nimata pH ali osmolalnosti saj ne vsebujeta vode.

Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) priporoča uporabo lubrikantov, katerih osmolalnost ne presega 380 mOsm/kg.

Hiperosmolalni lubrikanti so neposredno povečani z draženjem sluznice in poškodbo tkiva!

- večina proizvajalcev ne navaja sestavin njihovega proizvoda ali podatka o osmolalnosti proizvoda
- velika večina komercialno dostopnih lubrikantov prekoračuje priporočene vrednosti za nekajkrat !



# LUBRIKANTI



## **Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition?**

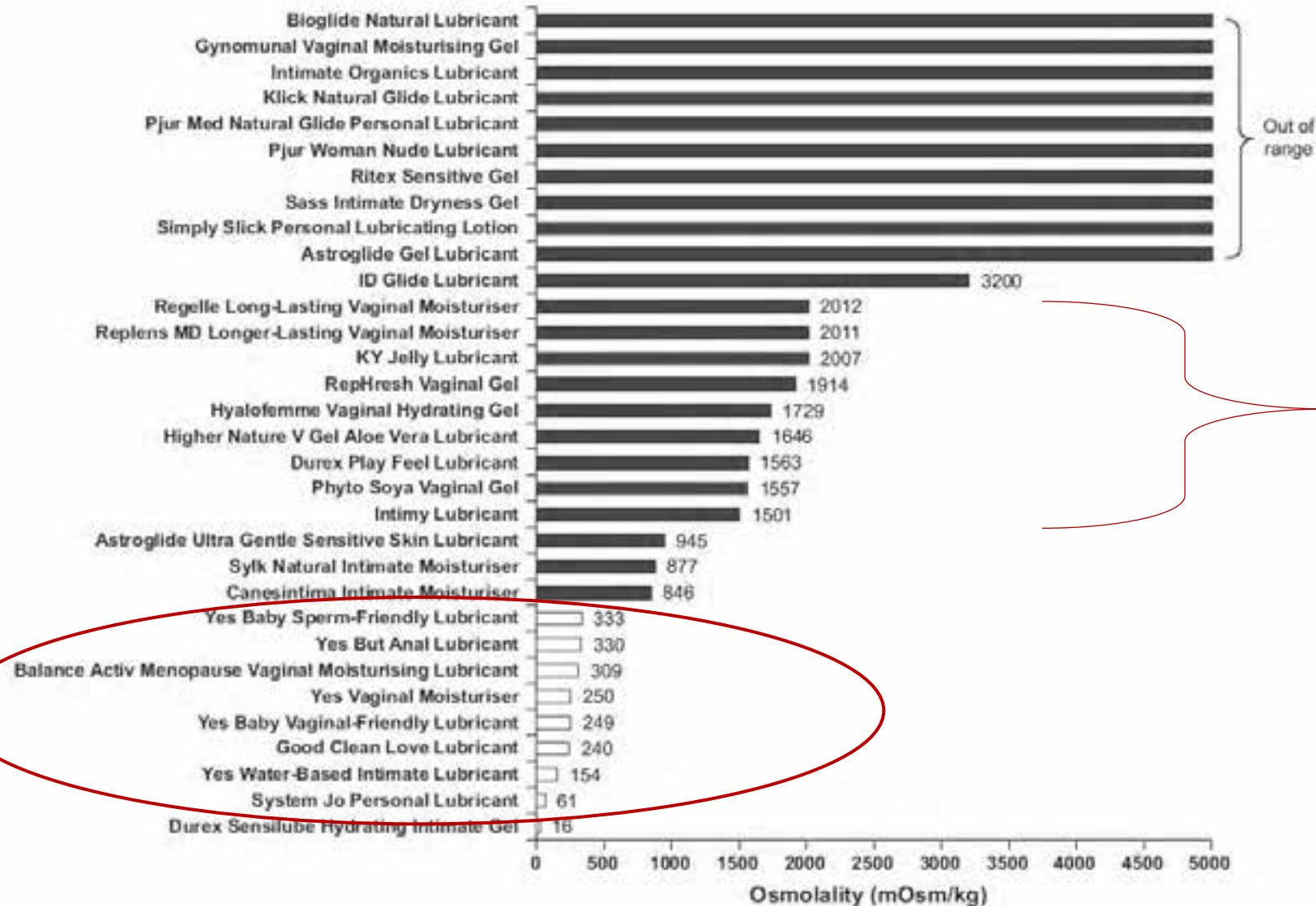
**D. Edwards & N. Panay**

D. Edwards & N. Panay (2016) Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition?, *Climacteric*, 19:2, 151-161, DOI: [10.3109/13697137.2015.1124259](https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1124259)



# LUBRIKANTI mOsm

D. Edwards & N. Panay (2016) Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition?, *Climacteric*, 19:2, 151-161, DOI: [10.3109/13697137.2015.1124259](https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1124259)



Visoko hiperosmolalni lubrikanti (>5000 mOsm/kg) povzročajo hudo drženje in poškodbo tkiva

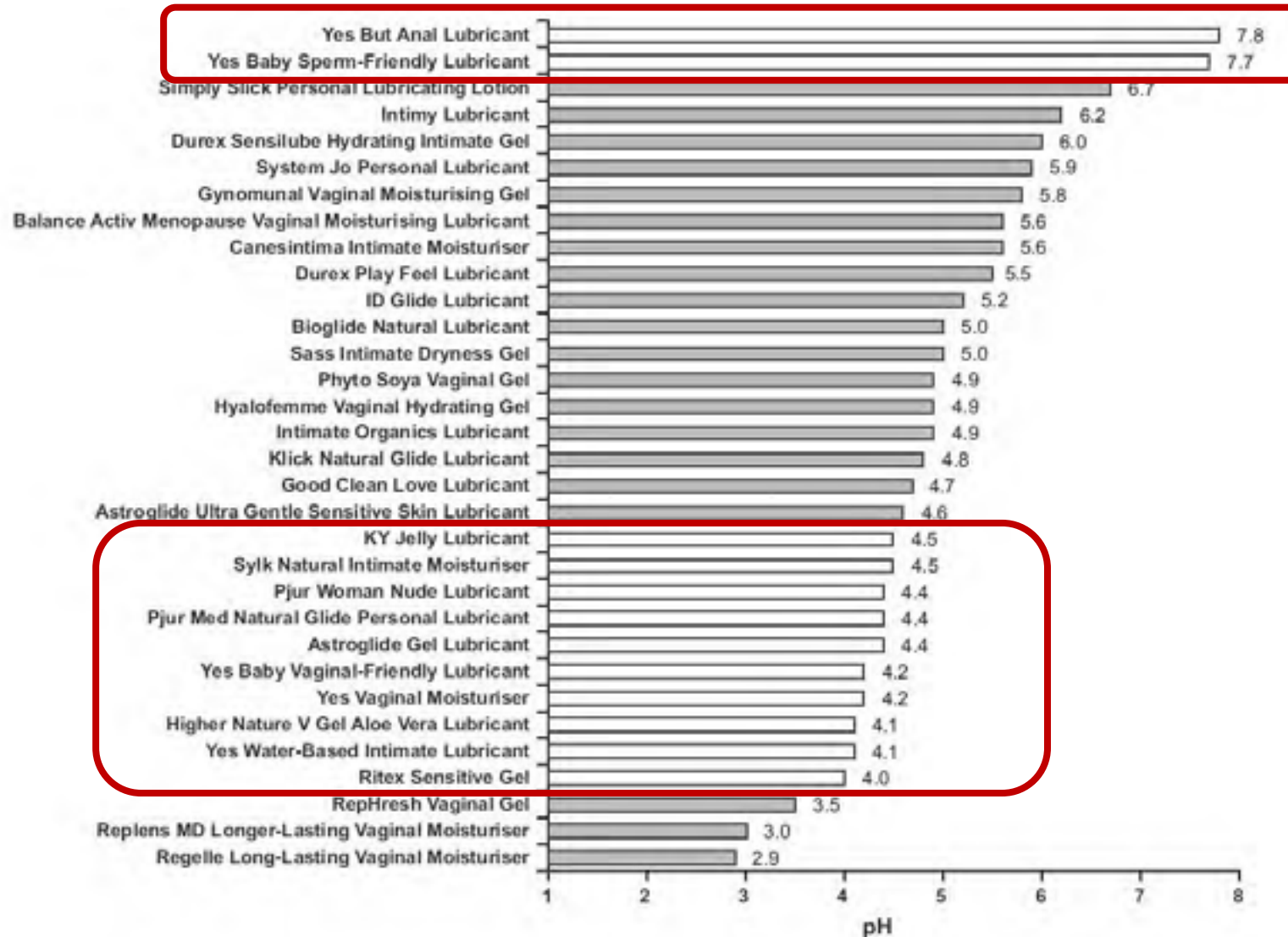
Zmerno hiperosmolalni lubrikanti (cca 2000 mOsm/kg) povzročajo blago do zmerno draženje

Hipo-osmolalni lubrikanti (32-316 mOsm/kg) NIMAJO stranskih učinkov



# LUBRIKANTI pH

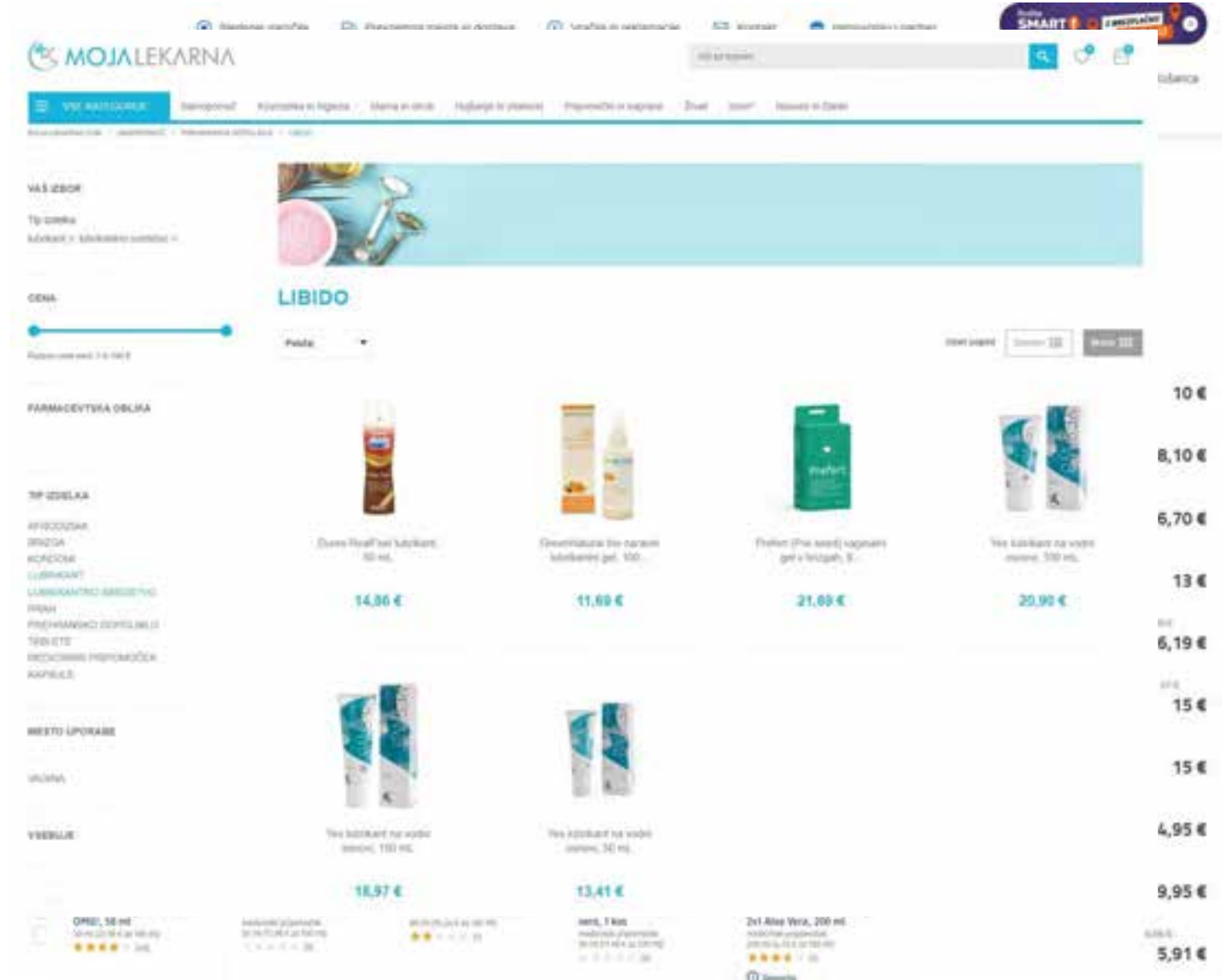
D. Edwards & N. Panay (2016) Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition?, *Climacteric*, 19:2, 151-161, DOI: [10.3109/13697137.2015.1124259](https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1124259)



Zdrave odrasle ženske imajo  
nožnični pH 3,8-4,5 in  
rektalno pH cca 7.

Z enim lubrikantom ni moč doseči  
primerne preparata za obe  
področji.

Proizvodi s pH < 3 so neprimerni za  
humano uporabo !





# ESTROGEN VAGINALNO

- Nizkodozni pripravki estrogena so najbolj učinkoviti pri zdravljenju zmernih do hudih simptomov GSM, sploh ko ni izboljšanja po uporabi lubrikantov in vlažilcev.
- Povzroči proliferacijo superficialnih celic nožničnega epitelijskega (zadebelitev epitelijskega), obnovi normalni vaginalni pH in mikrofloro, poveča se količina nožničnih izcedkov.  
Zmanjša se pogostost vnetij spodnjih sečil in težav v sklopu prekomerno aktivnega sečnega mehurja.
- NI UČINKA na urgentni in stresni tip urinske inkontinence !





# ESTROGEN VAGINALNO

- NI dolgoročnih randomiziranih študij glede varnosti uporabe dlje kot 1 leto.
- Observacijske študije **NISO** prikazale povišanega tveganja za raka dojke, raka endometrija, CVI ali venski trombembolizem.
- Aplikacija v nožnico npr 1x na dan 14 dni zvečer pred spanjem, nato 2x na teden vzdrževalni odmerek.
- Lahko uporaba sočasno s HNZ in/ali lubrikanti ter vlažilci.



# ESTROGEN VAGINALNO

Observational Study > Menopause. 2018 Jan;25(1):11-20. doi: 10.1097/GME.0000000000000956.

## Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study

Carolyn J Crandall<sup>1</sup>, Kathleen M Hovey<sup>2</sup>, Christopher A Andrews<sup>3</sup>, Rowan T Chlebowski<sup>4</sup>, Marcia L Stefanick<sup>5</sup>, Dorothy S Lane<sup>6</sup>, Jan Shifren<sup>7</sup>, Chu Chen<sup>8</sup>, Andrew M Kaunitz<sup>9</sup>, Jane A Cauley<sup>10</sup>, JoAnn E Manson<sup>11</sup>

**Results:** Among women with an intact uterus, the risks of stroke, invasive breast cancer, colorectal cancer, endometrial cancer, and pulmonary embolism/deep vein thrombosis were not significantly different between vaginal estrogen users and nonusers, whereas the risks of CHD, fracture, all-cause mortality, and GIE were lower in users than in nonusers (GIE adjusted hazard ratio 0.68, 95% confidence interval 0.55-0.86). Among hysterectomized women, the risks of each of the individual GIE components and of the overall GIE were not significantly different in users versus nonusers of vaginal estrogen (GIE adjusted hazard ratio 0.94, 95% confidence interval 0.70-1.26).

**Conclusions:** The risks of cardiovascular disease and cancer were not elevated among postmenopausal women using vaginal estrogens, providing reassurance about the safety of treatment.

CLIMACTERIC 2009;12:91-105

## Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview

O. Al-Baghdadi and A. A. A. Ewies\*

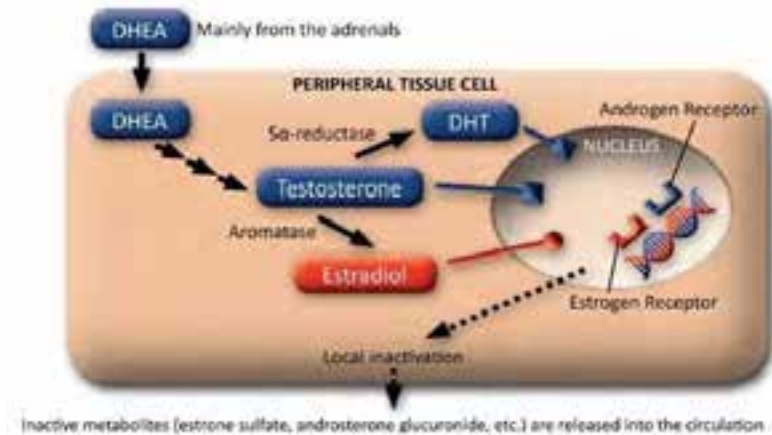
Obstetrics and Gynaecology, Frimley Park Hospital, London; \*The Ipswich Hospital NHS Trust, Ipswich, Suffolk, UK

### CONCLUDING REMARKS

The available topical vaginal estrogen preparations are equally effective in reversing atrophic changes while avoiding systemic effects. They provide proven relief of symptoms not obtained from complementary therapies. Long-term studies showed no evidence of endometrial proliferation after 6-24 months of use, and there are insufficient data to recommend the use of progestogen challenge in these women.

# DHEA vaginalno

- DHEA = prohormon ki se metabolizira v androgene in se nato aromatizira v estrogene.
- Inaktivni prohormon vstopi v celice nožnice, kjer se prek znotrajceličnih encimov pretvori v aktivno obliko. Učinek prisoten zgolj znotraj posamezne celice, tam se tudi deaktivira – NI SISTEMSKEGA UČINKA
- Uporaba predvsem v primerih disparevnije, suhe nožnice. Izboljša spolno poželjenje, vzburjenje, zmožnost doseganja orgazma in zmanjša bolečino oz. neprijetne občutke ob spolni aktivnosti.
- Lokalna aplikacija v nožnico, 1x na dan, zvečer pred spanjem
- Ni zabeleženih sprememb endometrija po 1 letu uporabe, v Evropi je kontraindiciran za uporabo pri bolnicah po Ca dojke, v Ameriki dovoljen saj ni systemskega učinka.





# OSPEMIFENE

- Prvi nehormonski peroralni pripravek registriran za genitourinarni sindrom v menopavzi
- SERM – selektivni modulator estrogenskih receptorjev z agonističnim delovanjem na vaginalno sluznico
- Signifikantno naj bi izboljšal simptome disparevnije in suhe nožnice.
- Ni povezave s spremembami na endometriju ali dojki pri uporabi do 1 leto
- Primeren za uporabo pri ženskah, ki ne želijo vaginalnega estrogena
- SLABOST: sistemski stranski učinki – vročinski oblivi, tveganje za tromboembolizem

V SLOVENIJI NI NA VOLJO

*Osphena*<sup>®</sup>  
(ospemifene) tablets  
**60 mg**



# FIZIOTERAPIJA



- Vaje mišic medeničnega dna lahko omilijo jakost simptomov in znakov GSM. Izboljša se spolna funkcija.
- Fizioterapija je še posebej primerna za pacientke s hipertoničnim medeničnim dnom in posledično disparevnijo.
- Najboljši rezultati = kombinacija fizioterapije s psihološko vedenjsko kognitivno terapijo / obravnavo seksologa / hipnoterapijo.

# LASER – frakcionirana mikroablacija



- Alternativna nehormonska možnost “zdravljenja”
- Z laserskim žarkom se ustvari mikrotravmo na vaginalnem epiteliju, kar naj bi povečalo pretok krvi v nožnici in spodbudilo sintezo kolagena ter zadebelitev sluznice nožnice.
- Študije kažejo nasprotujoče si rezultate, slabost predstavlja manjše število vključenih.
- Študije, ki podpirajo uporabo, so prikazale pozitivne učinke ob izvedenih 3 tretmajih v 30 dnevni intervalih. Pozitiven učinek naj bi trajal do 12 mesecev po zadnjem tretmaju.
- FDA (ZDA), Severnoameriško menopavzno društvo in ACOG uporabo laserja za GSM odsvetujejo.



# KAKO POSTOPATI

## GENITALNI SIMPTOMI

suha nožnica, pekoč občutek, srbež

## SPOLNI SIMPTOMI

Zmanjšana lubrikacija, anorgazmija,  
disparevnija, kontaktne krvavitve

## URINSKI SIMPTOMI

Urinska urgencia, dizurija, ponavljajoče  
se okužbe sečil

1.

**LUBRIKANTI  
VAG.VLAŽILCI**

**SPREMEMBE  
ŽIVLJENJSKEGA SLOGA**

2. **VAGINALNI ESTROGENI**

3. **DHEA (prasteron)**

4. **FIZIOTERAPIJA  
LASER ?**

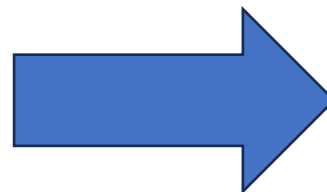


# PRIMER

- 69-letna gospa pride v gin.ambulanto. Zadnje 10 let od smrti moža ni bila spolno aktivna, sedaj je spoznala novega gospoda. Spolni odnosi boleči, navaja suho nožnico, pekoč občutek, ob spolnih odnosih sluznica introitusa poka.  
Poskusila je z uporabo olivnega olja, ni bolje.

St.: nožnica atrofična, suha, gladka, nekoliko ožja, kontaktne petehije  
VUZ: uterus droben, endometrij tanek, ovarijev ne prikažemo  
Redno spremljana v DORA programu, pomenopavznih krvavitev ni imela.

# KONEC





# LITERATURA

- Christmas M, Huguenin A, Iyer S. Clinical Practice Guidelines for Managing Genitourinary Symptoms Associated With Menopause. Clin Obstet Gynecol. 2024 Mar 1;67(1):101-114.
- Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? Climacteric. 2016 Apr;19(2):151-61.
- Palacios S, Mejía A, Neyro JL. Treatment of the genitourinary syndrome of menopause. Climacteric. 2015;18 Suppl 1:23-9.
- Stute P, Bertschy S, Birkhaeuser M, Bitzer J, Ging A, Raggi A, Steimann S, Stute V. Swiss consensus on the role of DHEA in the management of genitourinary syndrome of menopause. Climacteric. 2022 Jun;25(3):246-256.
- Mercier J, Morin M, Zaki D, Reichetzer B, Lemieux MC, Khalifé S, Dumoulin C. Pelvic floor muscle training as a treatment for genitourinary syndrome of menopause: A single-arm feasibility study. Maturitas. 2019 Jul;125:57-62.

# ENDOMETRIOZA & MIOMI V MENOPAVZI

---

*Vesna Šalamun*



# ENDOMETRIOZA & MIOMI

---

HORMONSKA ODVISNOST

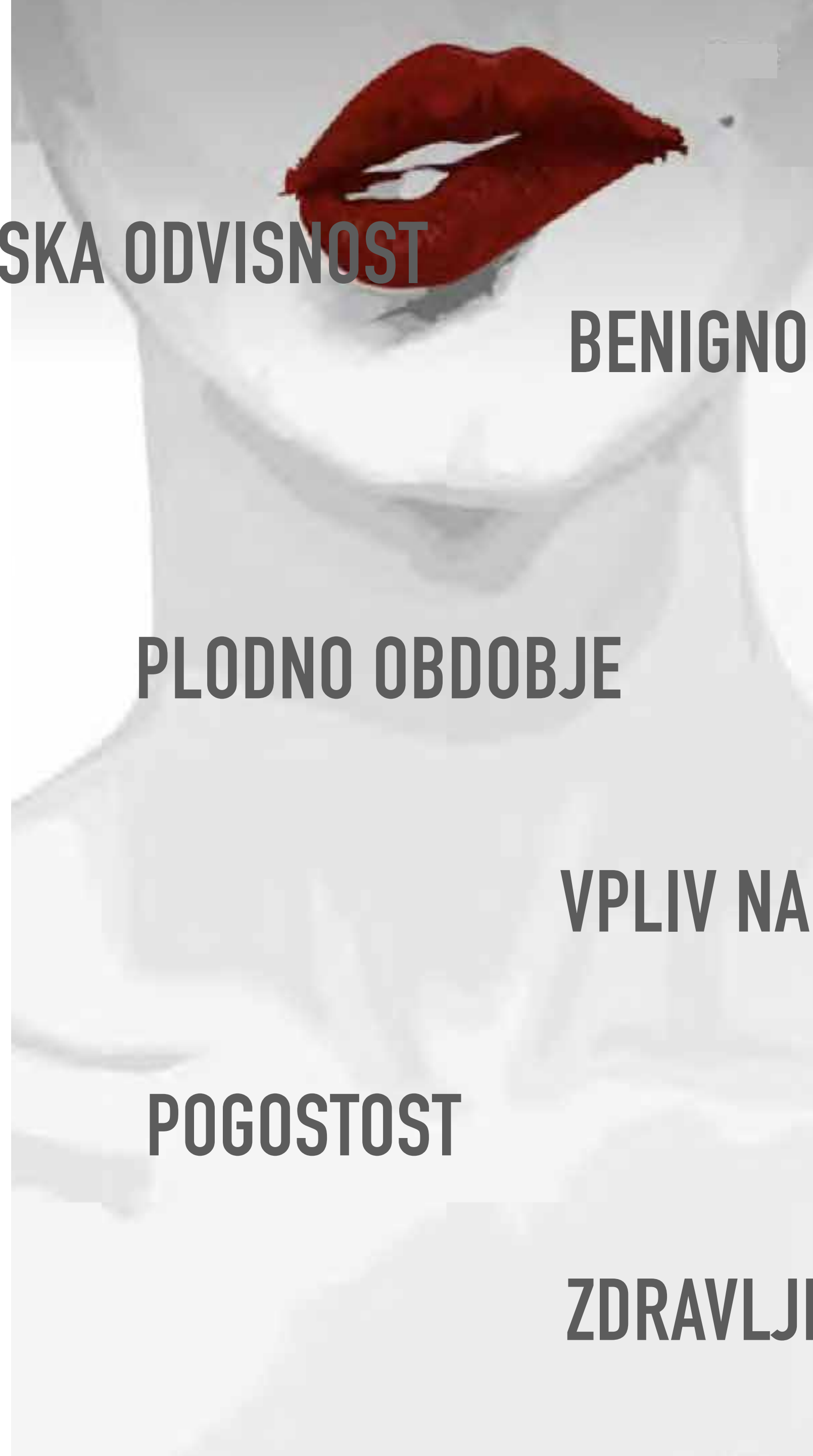
BENIGNO OBOLLENJE

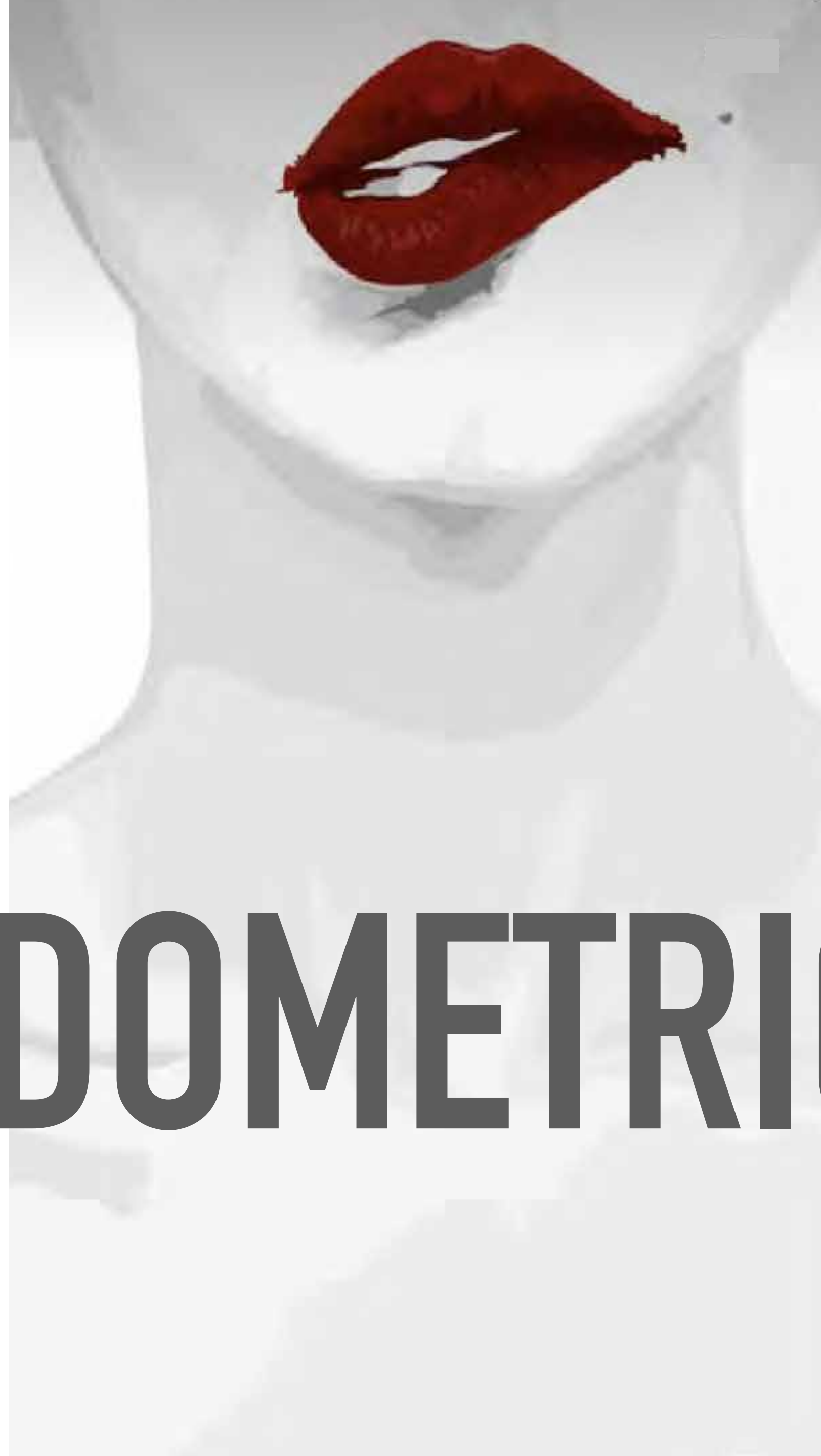
PLODNO OBDODJE

VPLIV NA PLODNOST

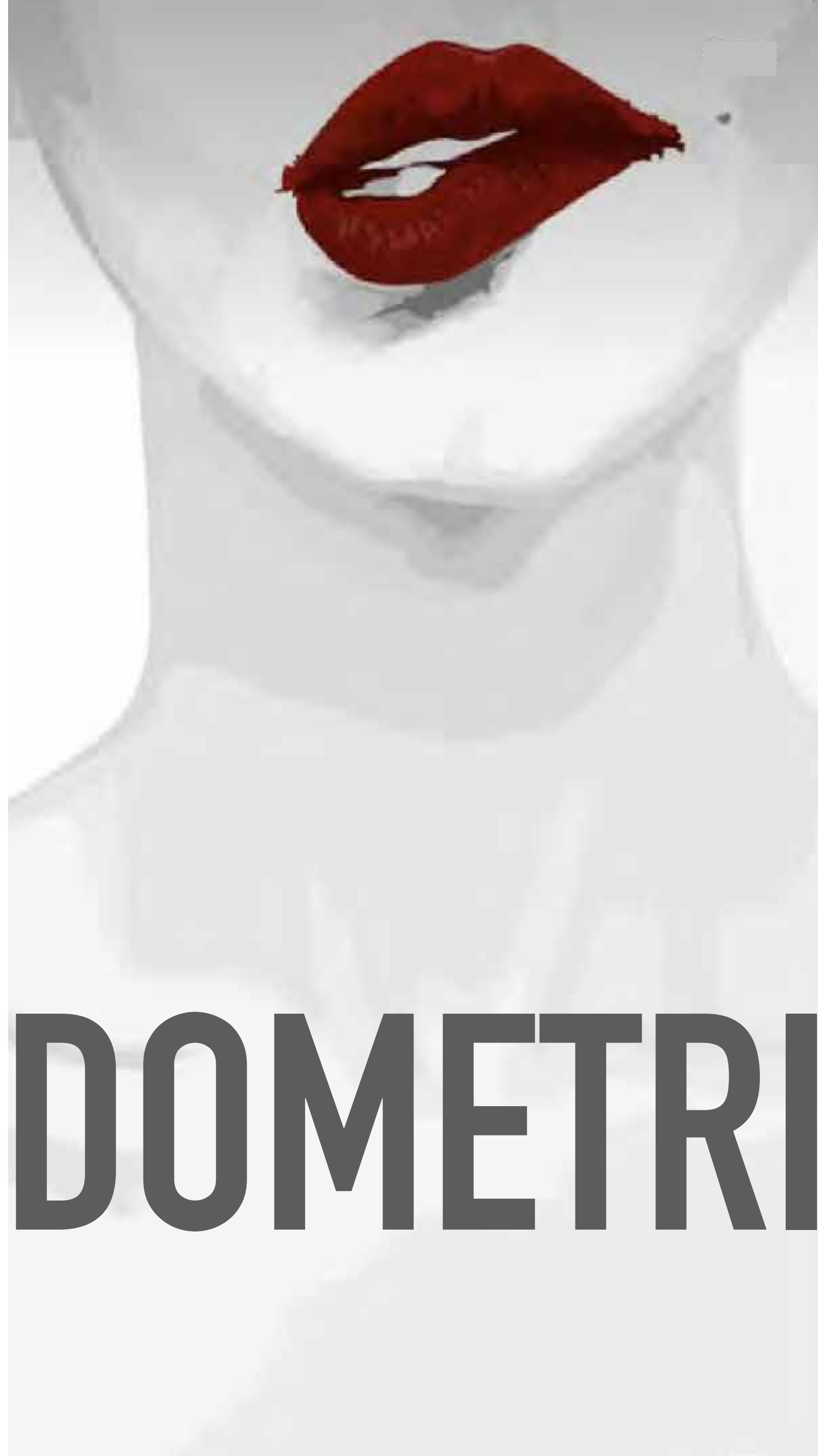
POGOSTOST

ZDRAVLJENJE





# ENDOMETRIOZA



## MALO PODATKOV

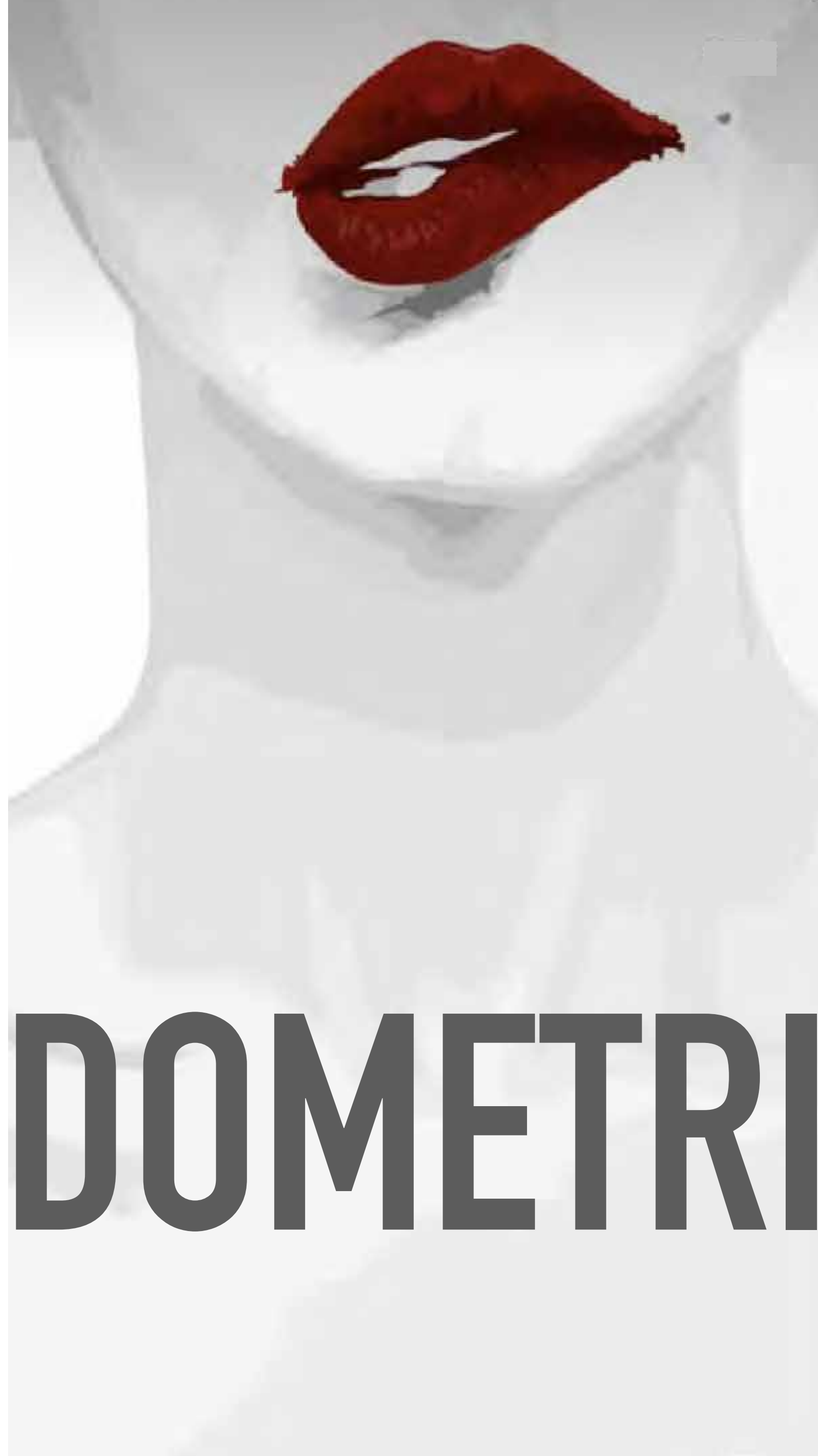
Edgar Haydon (1942): prvi primer endometrioze po menopavzi pri 78-letni ženski

Kemper in sod. (1960): velika serija ( $n = 136$ ) žensk po menopavzi z endometriozo

Punnonen in sod (1980): 11 bolnic z endometriozo jajčnikov po menopavzi

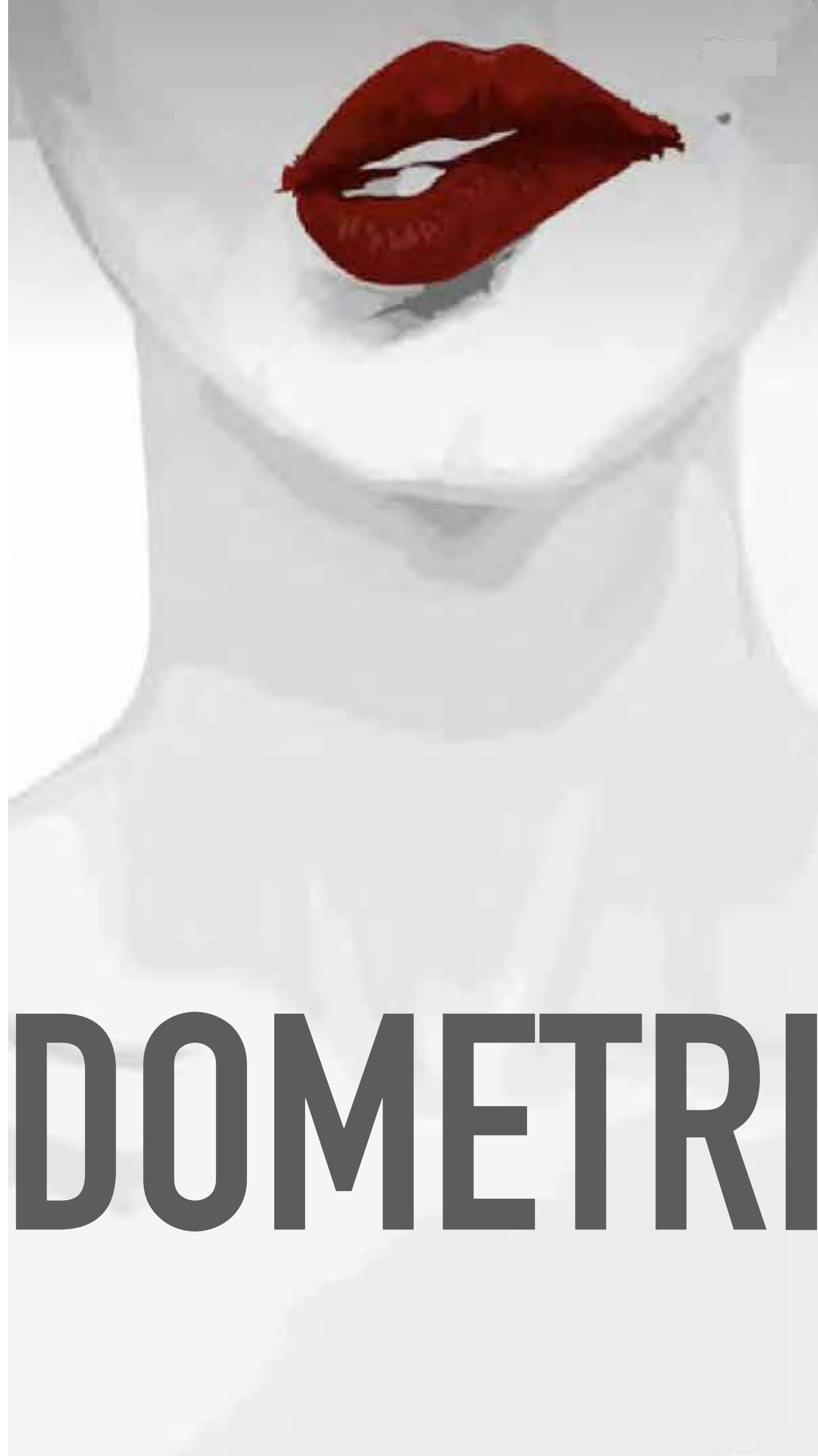
“vloga zunajgonadalne tvorbe estrogena v patofiziologiji”, saj je bila večina njihovih bolnic z debelostjo

# ENDOMETRIOZA



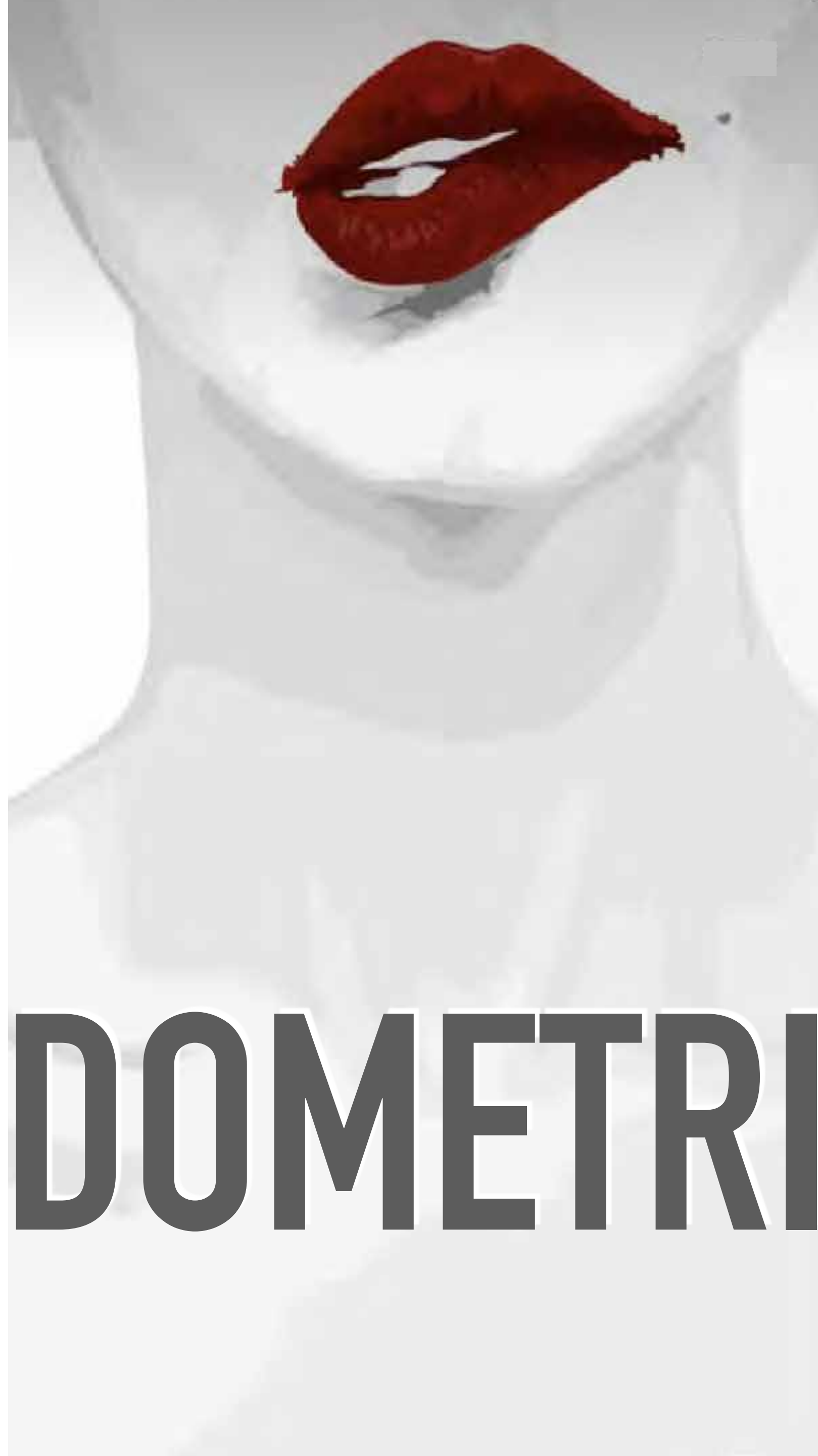
večina žensk z endometriozo doživi ***regresijo bolezni*** po menopavzi

# ENDOMETRIOZA

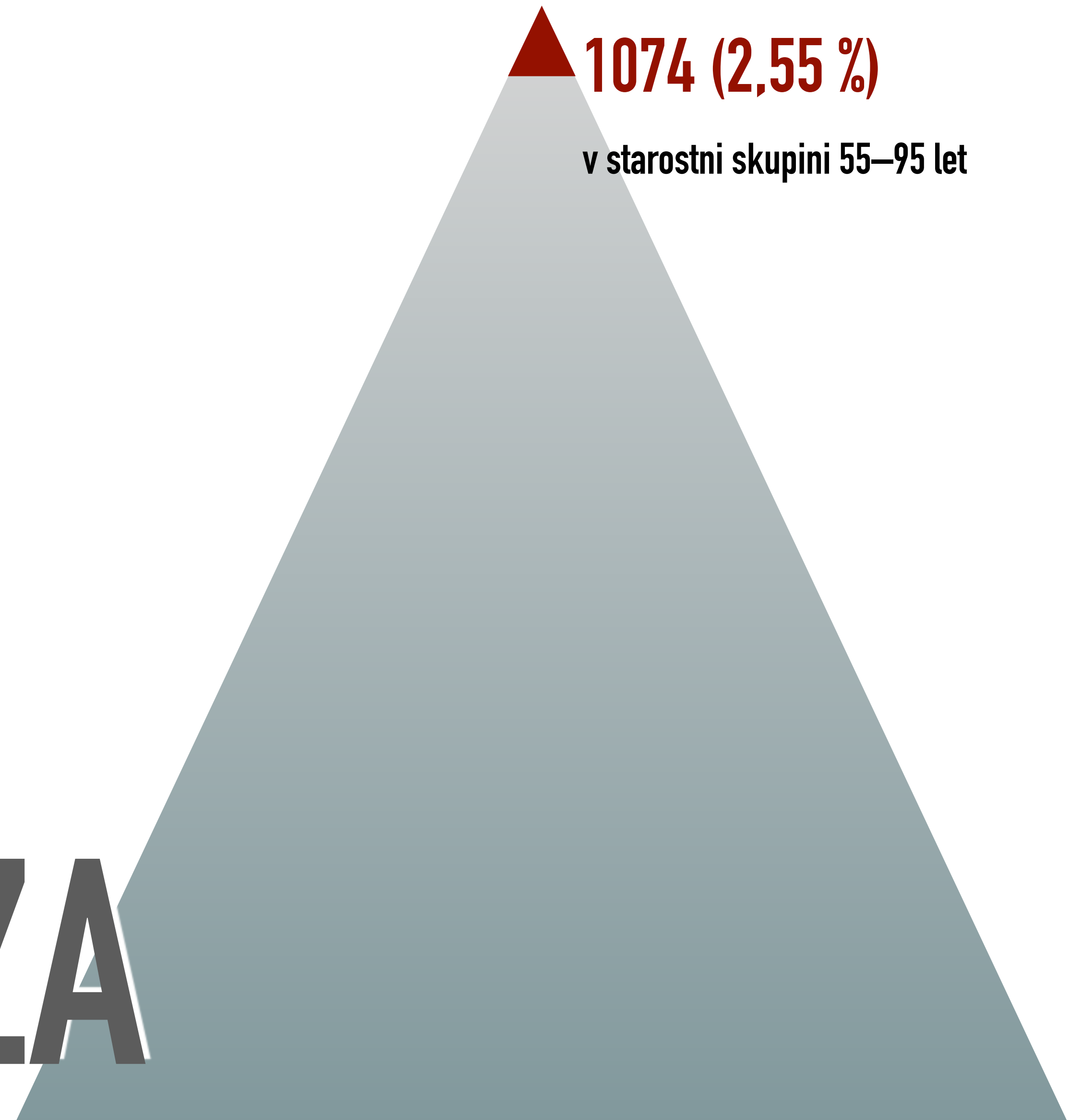


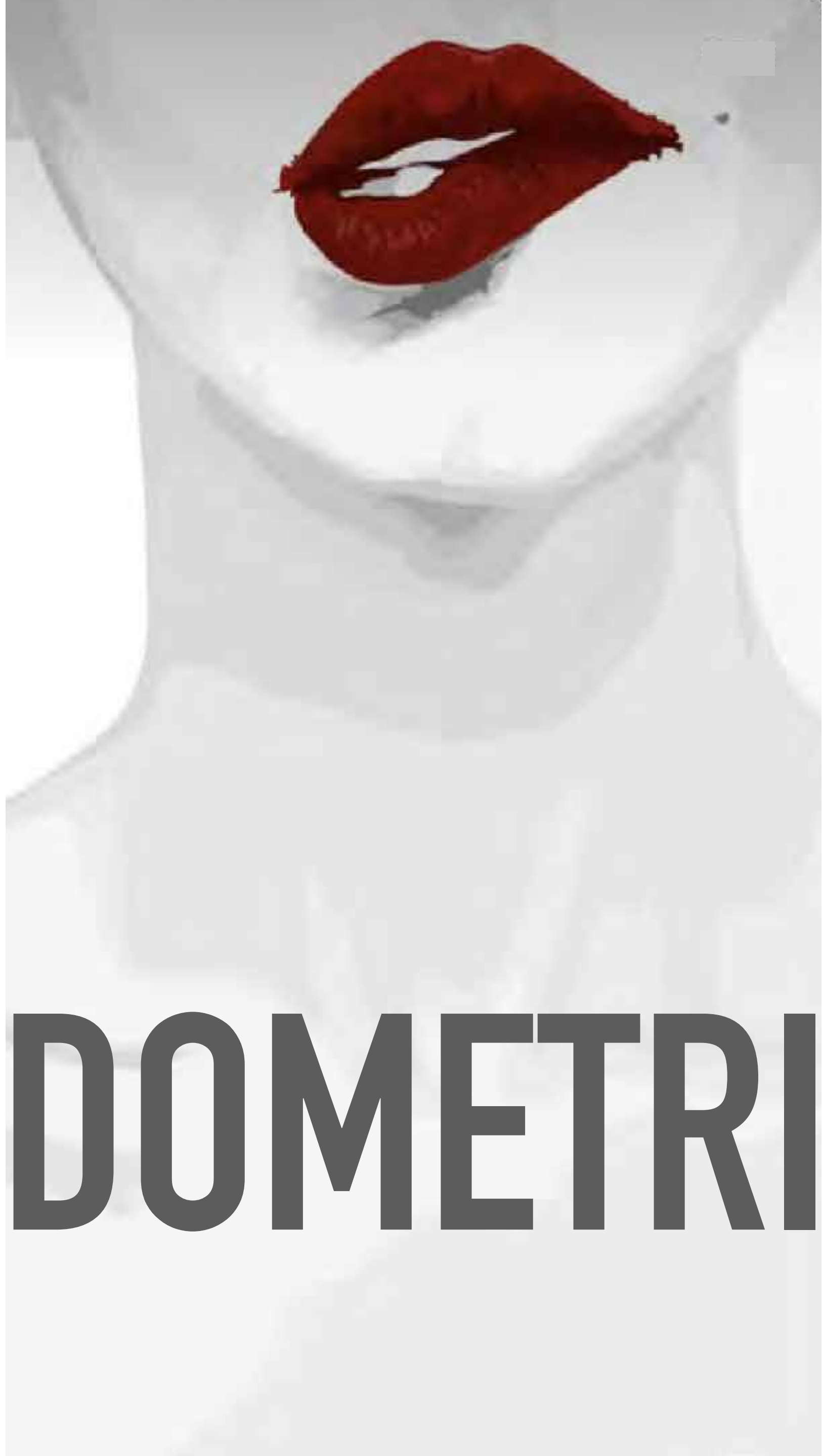
2%-5%

ENDOMETRIOZA



# ENDOMETRIOZA





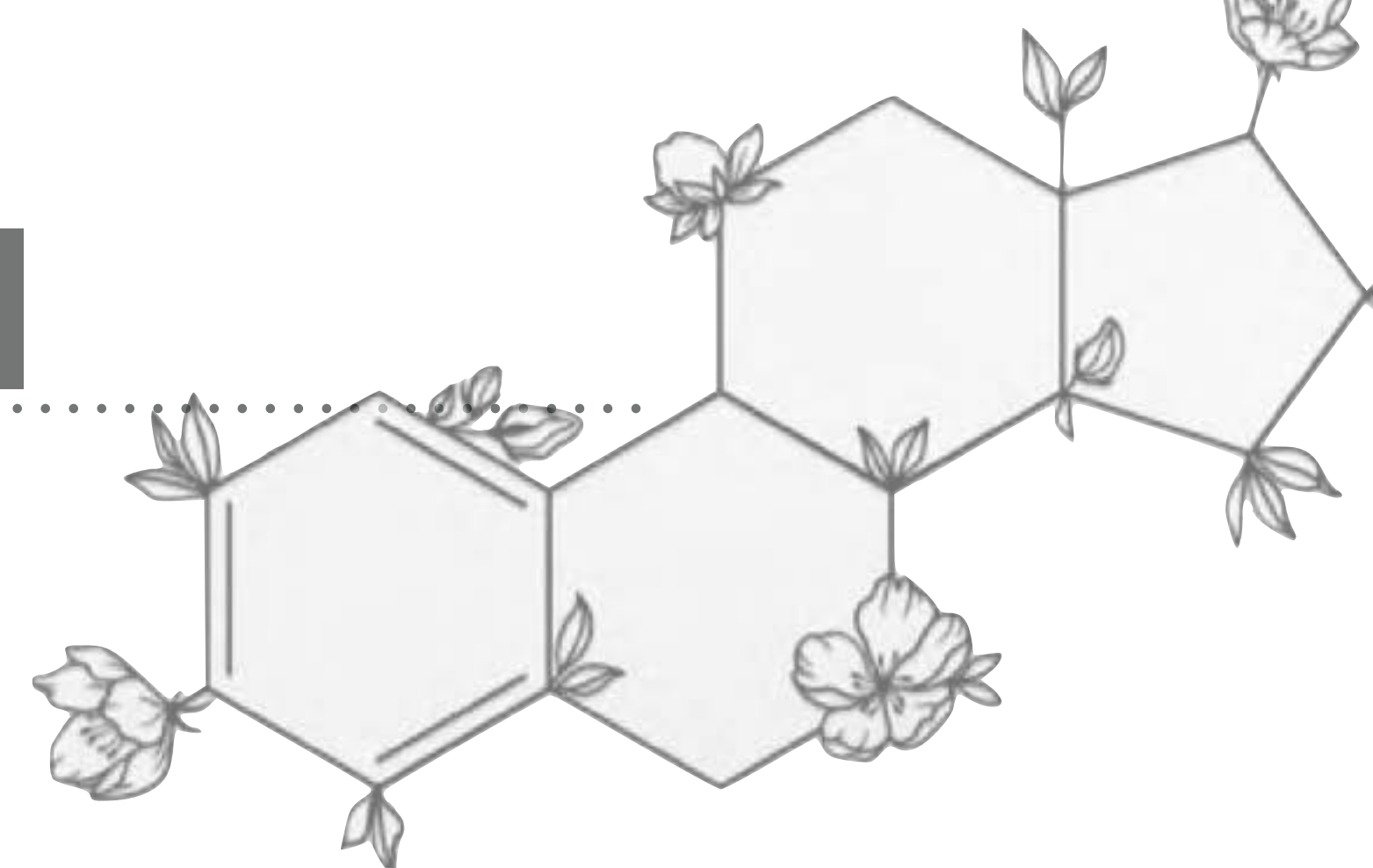
# PATOFIZIOLOGIJA

---

Postmenopavzalna endometrioza se razvije iz  
***predhodnje bolezni*** ali pa ***na novo***.

# ENDOMETRIOZA

# ESTROGENI



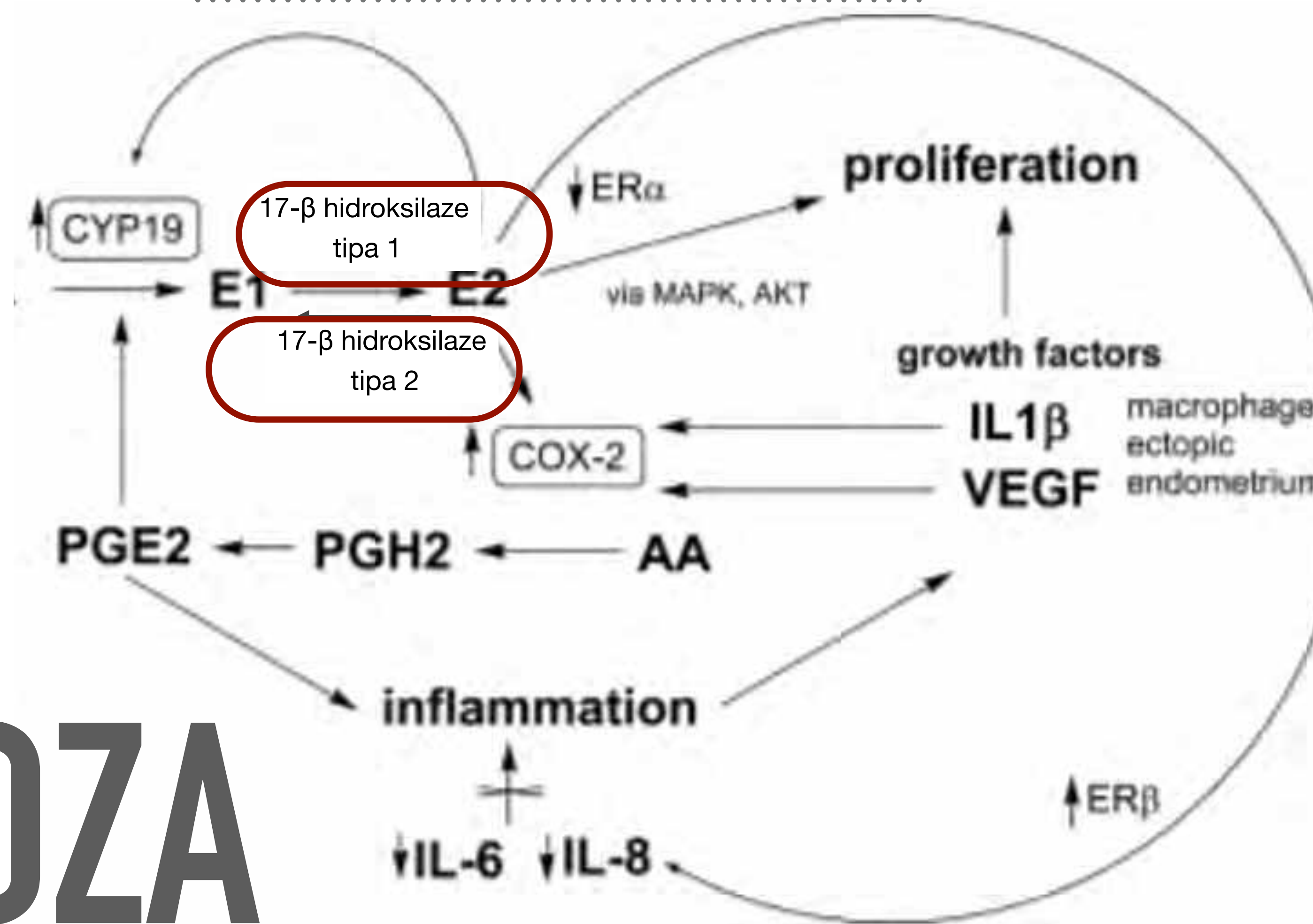
vir estrogena je v menopavzi predvsem **periferna pretvorba** iz androgenov, zlasti v maščobnem tkivu in koži, vodilni estrogen pa je estron

***hormonsko zdravljenje v menopavzi*** spodbuja rast endometrioze, zlasti terapija samo z estrogenom, čeprav je opisana tudi pri ženskah, ki prejemajo hormonsko zdravljenje

# ENDOMETRIOZA

(Gemmell, et al., 2017)

# ESTROGENI



# ENDOMETRIOZA

# KLINIČNA SLIKA

---

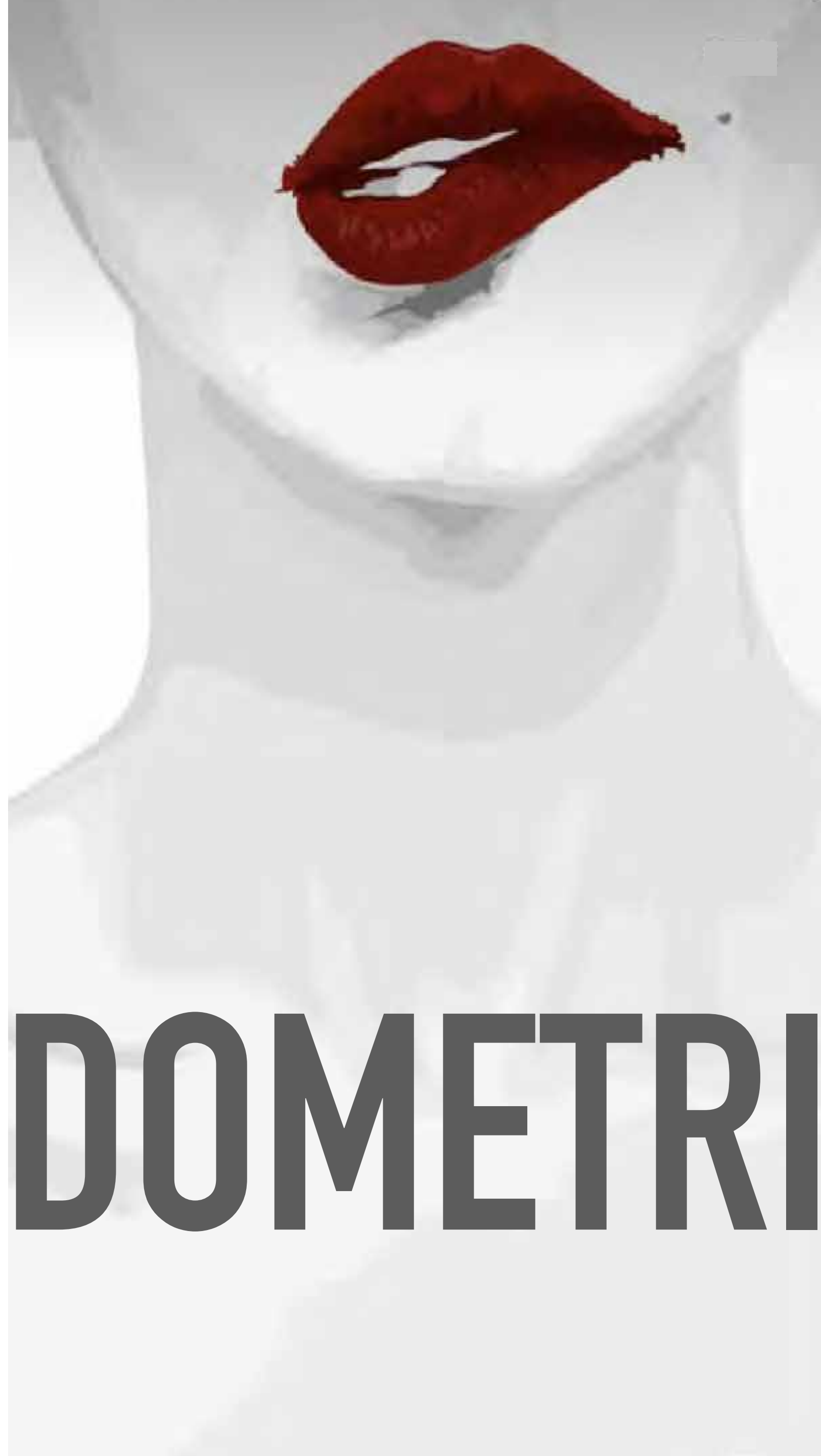
MEDENIČNA BOLEČINA



TUMOR/MASA



# ENDOMETRIOZA



## ZDRAVLJENJE

.....

***potencialno povečano tveganje za osnovno malignost*** v populaciji in negotovost diagnoze, saj se lahko simptomi bolečine pri tej skupini žensk kažejo drugače kot pri ženskah pred menopavzo

***metoda izbora je kirurško zdravljenje***

operacija nosi ***večja operativna tveganja*** zaradi sočasnih bolezni in morebitnih predhodnih operacij

# ENDOMETRIOZA

*ESHRE GUIDELINES*

Oxholm idr., 2007, Pavone in Bulun, 2012, Polyzos idr., 2011



# ZDRAVLJENJE

.....

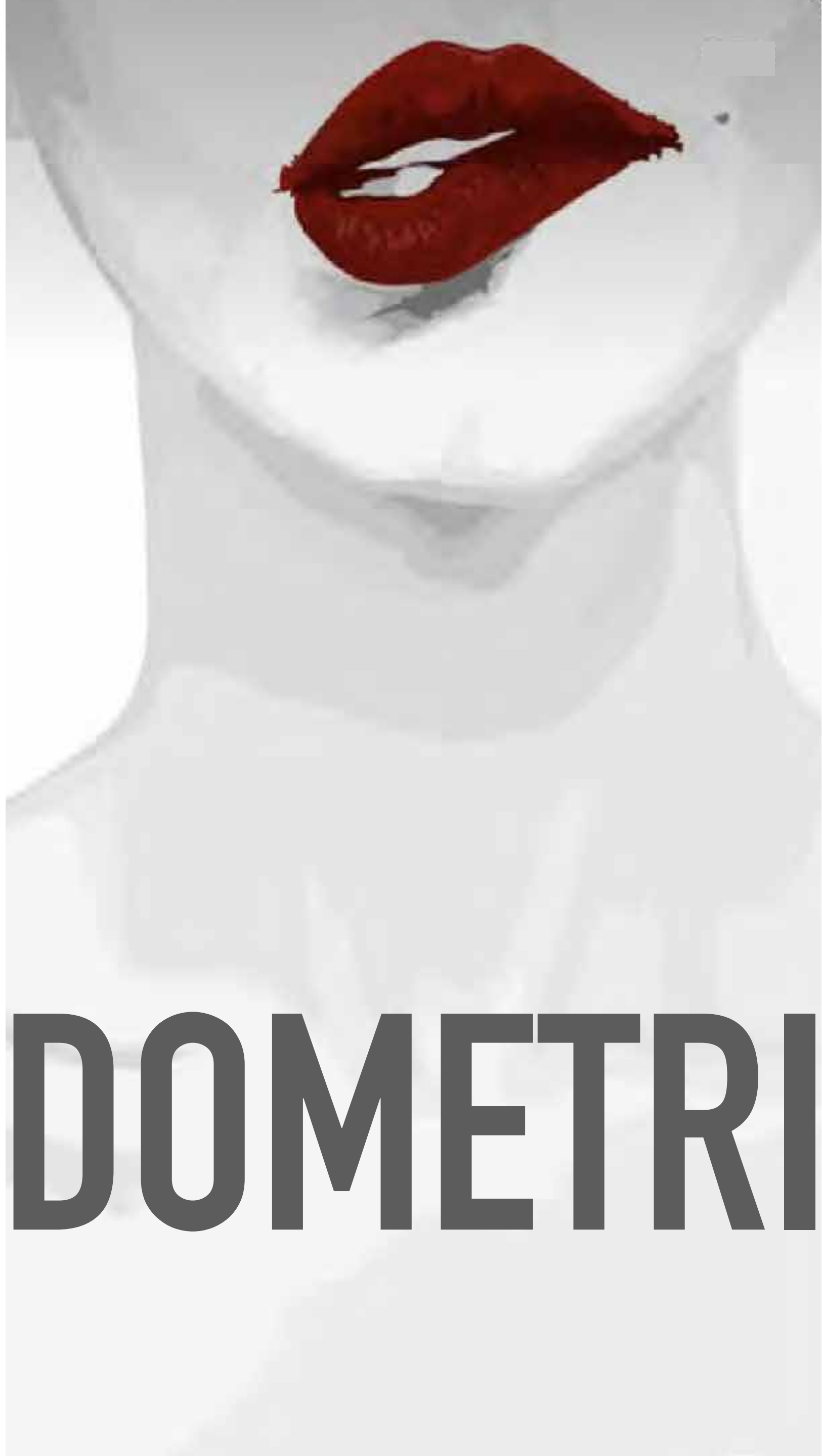
*retrospektivna skupina* **124 žensk s kronično medenično bolečino** po histerektomiji in bilateralni adnektomiji

**laparoskopija z ekscizijo nepravilnosti**  
adhezije ( 94 % ),  
adneksalni ostanki (26 %) in  
endometrioza (15 %)

laparoskopsko zdravljenje: **izboljšanje bolečine pri skoraj 60 %**

pri dveh (1,4 %) odkrito maligno obolenje črevesa

Behera in sod, 2006



# ZDRAVLJENJE- AI

.....

ko je operacija kontraindicirana ali neuspešna

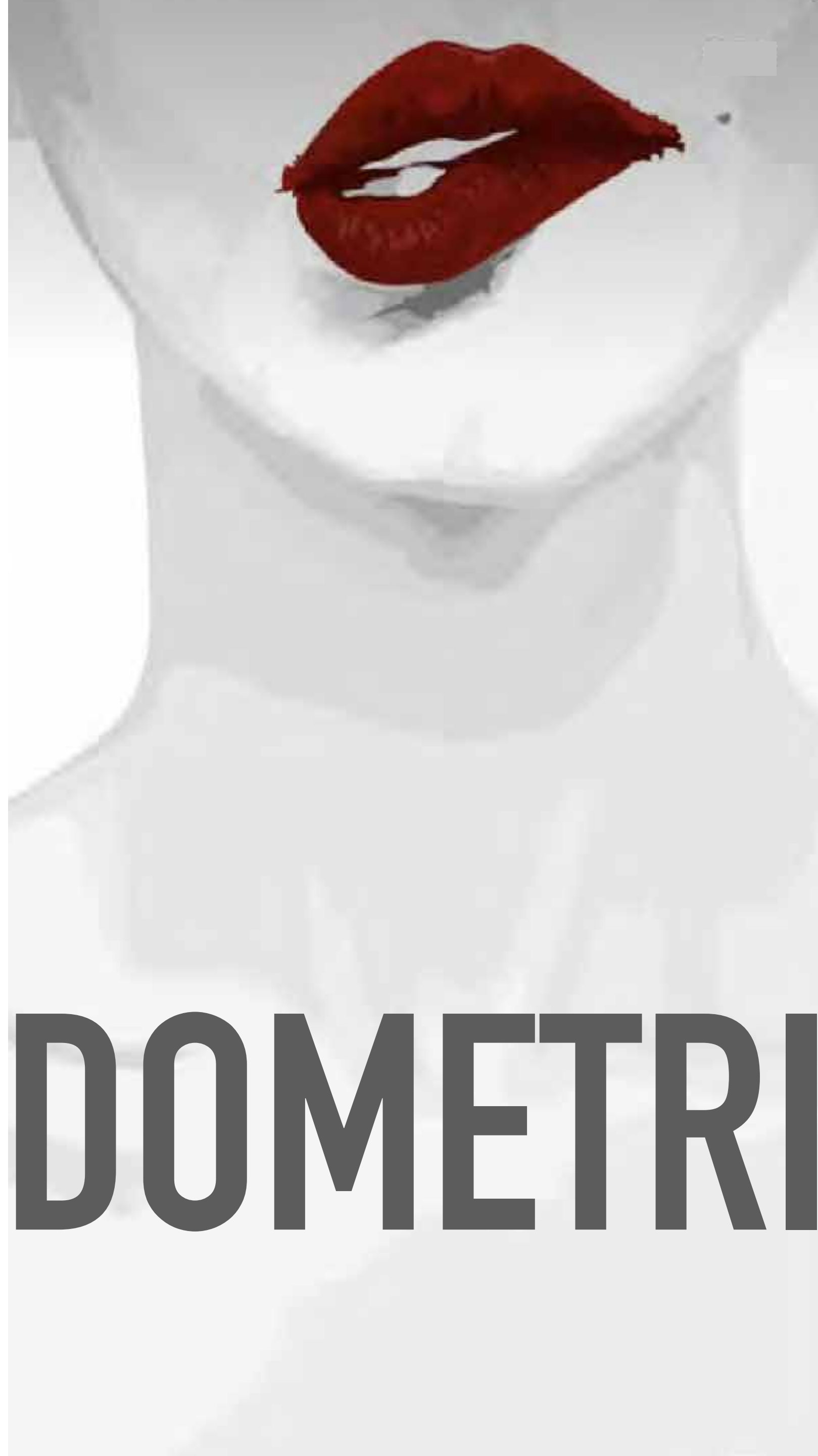
malo podatkov

hormonsko zdravljenja je zaradi nizke sistemske ravni  
estrogena pri ženskah po menopavzi omejeno

prenehanje s estrogenskim/ hormonskim zdravljenjem  
(tehtanje s pojavom menopauzalnih težav)

# ENDOMETRIOZA

*ESHRE GUIDELINES*



## ZDRAVLJENJE- AROMATAZNI INHIBITORJI

.....

zavirajo proizvodnjo estrogenov zunaj jajčnikov (ki so glavni vir E v menopavzi)

P450 aromataza zavira pretvorbo estrona in estardiola iz androgenov, obilna v endometriotičnih lezijah

objavljeni primeri (6 primerov)  
izboljšanje težav- bolečine in velikost endometrične lezije, po 4-18 mesecih zdravljenja, stranski učinki

najverjetneje lahko prenesemo spoznanja iz primerov, zdravljenih premenopavzalno

# ENDOMETRIOZA

# ZDRAVLJENJE MENOPAVZALNIH TEŽAV HZ

## UČINKOVITOST

*izboljšanje menopavzalnih simptomov/kvalitete življenja*

*ni raziskav, ki bi ugotavljale ali so ž z diagnosticirano endometriozo odzovejo na HZ drugače kot brez*

*glede na splošne raziskave velja, da je HZ najbolj učinkovito zdravljenje*

## VARNOST

ponovitev endometrioze po operaciji

manjša povezava med ponovitvijo bolezni in HZ, vendar ni stat. pomembna

Matorras in sod.: študijska skupina (115 b) - prejemale HZ, kontrolna skupina (57 b)

po 45 mesecih se pri 4 bolnicah študijske skupine ponovi bolečina, pri 2 pa tudi endometriomi, 0 v kontrolni

# ZDRAVLJENJE MENOPAVZALNIH TEŽAV Z HZ

## VARNOST

pojav mlg ob jemanju HZ

sistematični pregled- 25 bolnic z anamnezo endometrioze razvijelo ca  
jajčnika

19 od teh pri prejemanju estrogenov brez progestagenov

čeprav so podatki pičli in slabo kvalitetni, se priporoča jemanje HZ  
***kontinuirano s kombiniranimi estrogensko-progestagenskimi  
preparati***

# ZDRAVLJENJE MENOPAVZALNIH TEŽAV Z MHZ

---

1.

***kontinuirano zdravljenje s kombiniranimi estrogensko-progestagenskimi preparati***

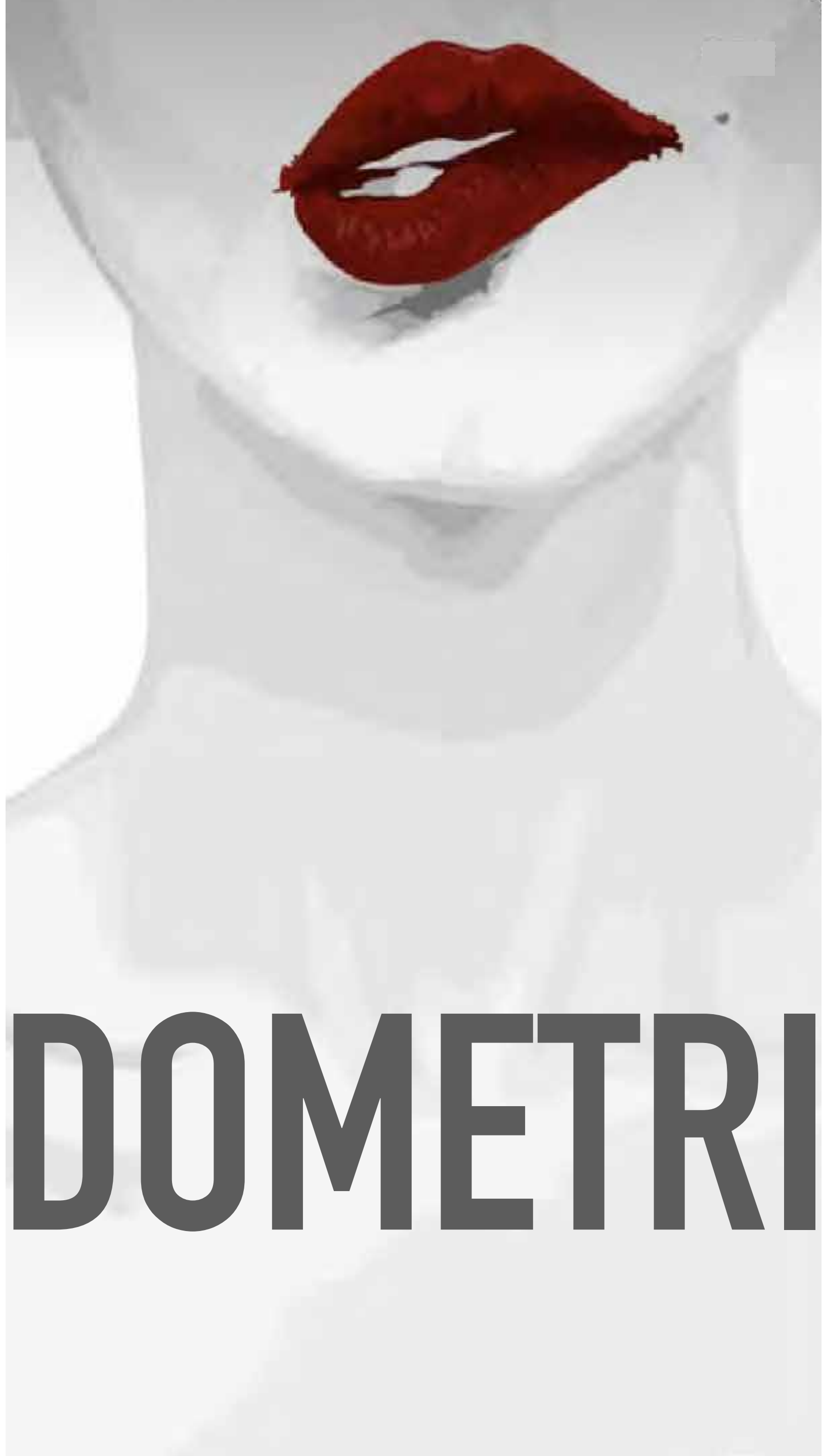
2.

Tibolon: tipični estrogenski učinki na vazomotorne simptome in kosti in tudi progestogeni učinki

3.

fitoestrogeni: izoflavoni (North American Menopause Society, 2011)

Paziti!: uporaba visoko koncentriranega nadomestka izoflavona je bil povezan z močno ponovitvijo endometrioze in malignega Müllerjevega karcinosarkoma uretre



# ALI IMAJO ŽENSKE Z ENDOMETRIOZO POVEČANO TVEGANJE ZA RAZVOJ MENOPAVZE

znižana ovarijska rezerva:

ovarijska endometrioza  
operacije jajčnikov

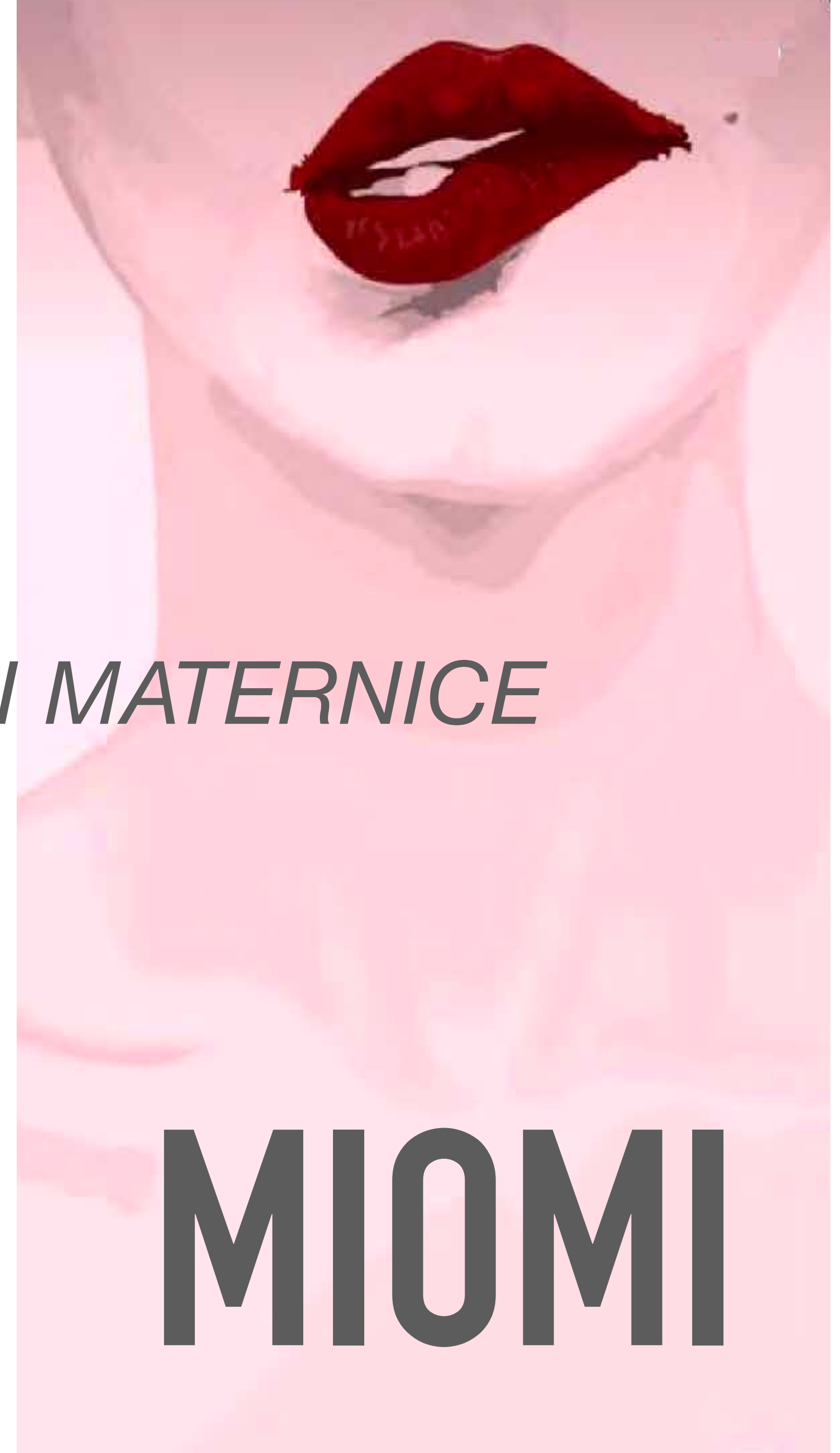
zaradi operativno inducirane menopavze imajo bolnice z  
endometriozo povišan riziko za osteoporozo (Farmer, et al.,  
2003) in demenco (Georgakis, et al., 2019), ostale težave

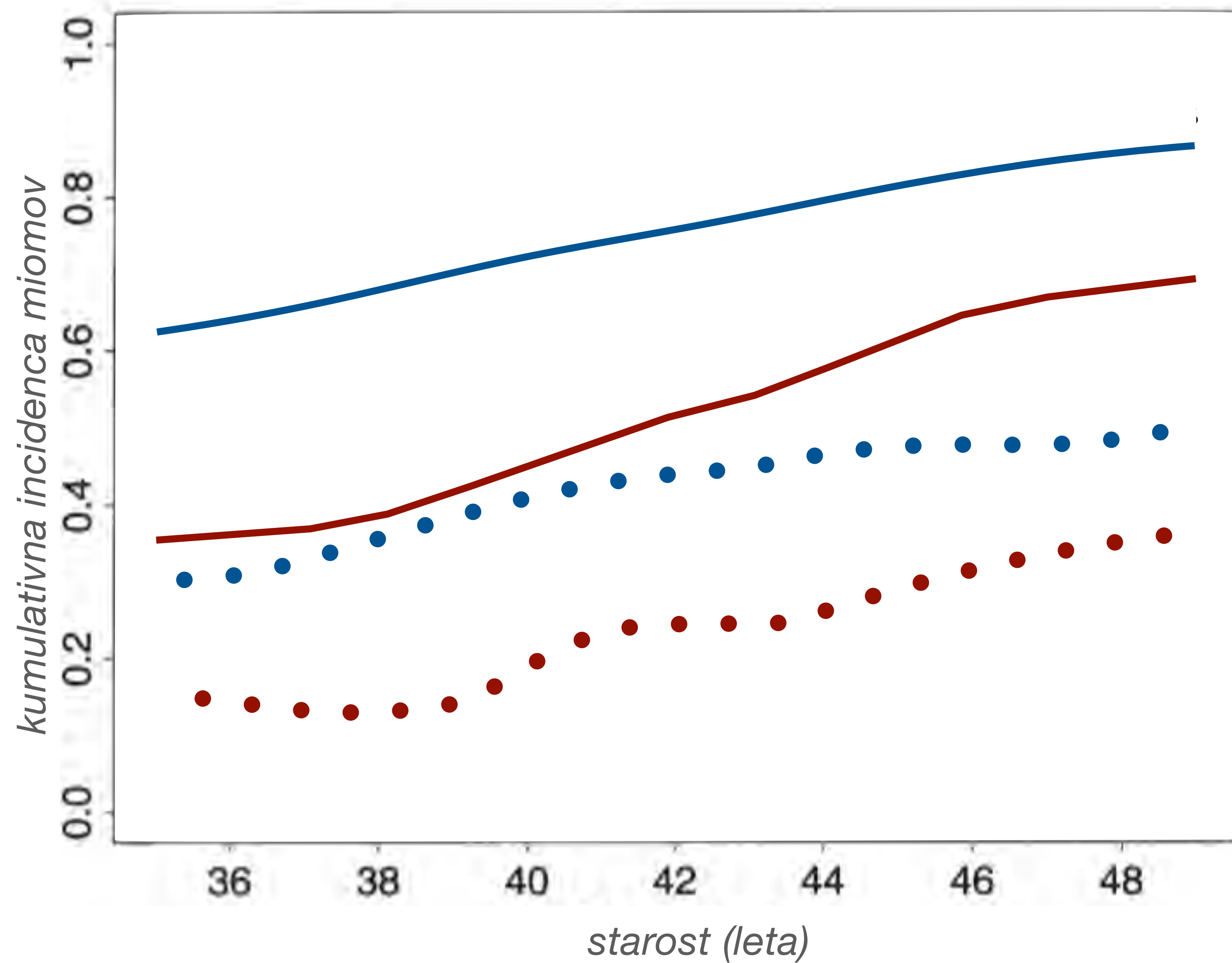
povišano tvegajnje za MI (RR 1,52), angino pectoris (1,91),  
operacijo na srčnem žilju (1,62), hipertenzijo,  
hiperholesterolemijo

# ENDOMETRIOZA

*NAJPOGOSTEJŠI BENIGNI TUMORJI MATERNICE*

**MIOMI**





Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. Am J Obstet Gynecol 2003

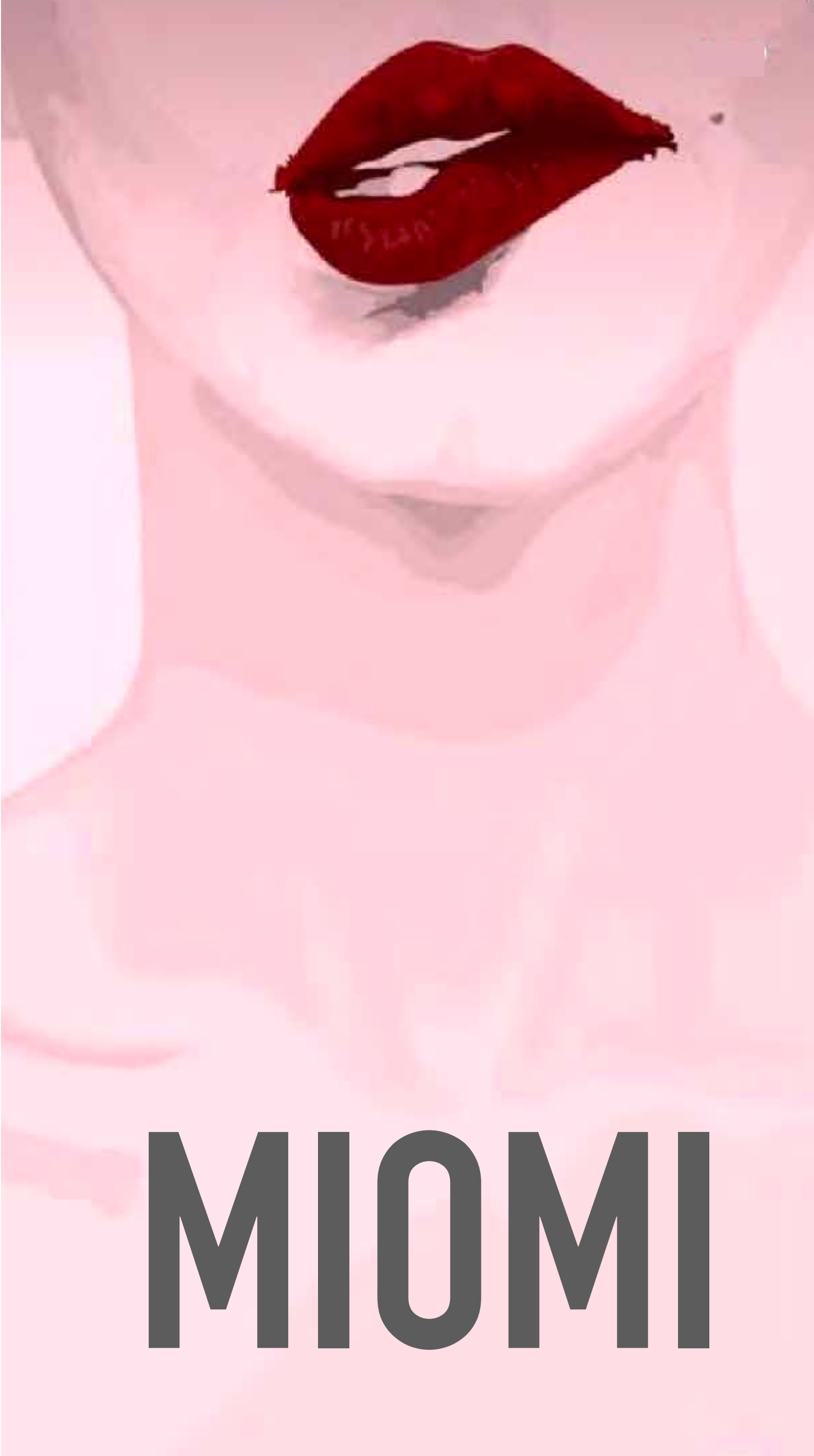
# MIOMI

najpogostejši benigni tumorji maternice

70-80% žensk se bo imelo miome nekoč v življenju

20-50% simptomatskih: vpliv na kvaliteto življenja, krvavitve, simptomi zaradi velikosti mioma, vpliv na plodnost

s prehodom v meno se rast stabilizira ali se zmanjšajo



# MIOMI

# PATOGENEZA

.....

vzniknejo iz genetsko spremenjene miometrijske zarodne celice

njihova rast je odvisna od hormonov

na celicah miomov so izraženi ER in PR bolj kot na mioblastih

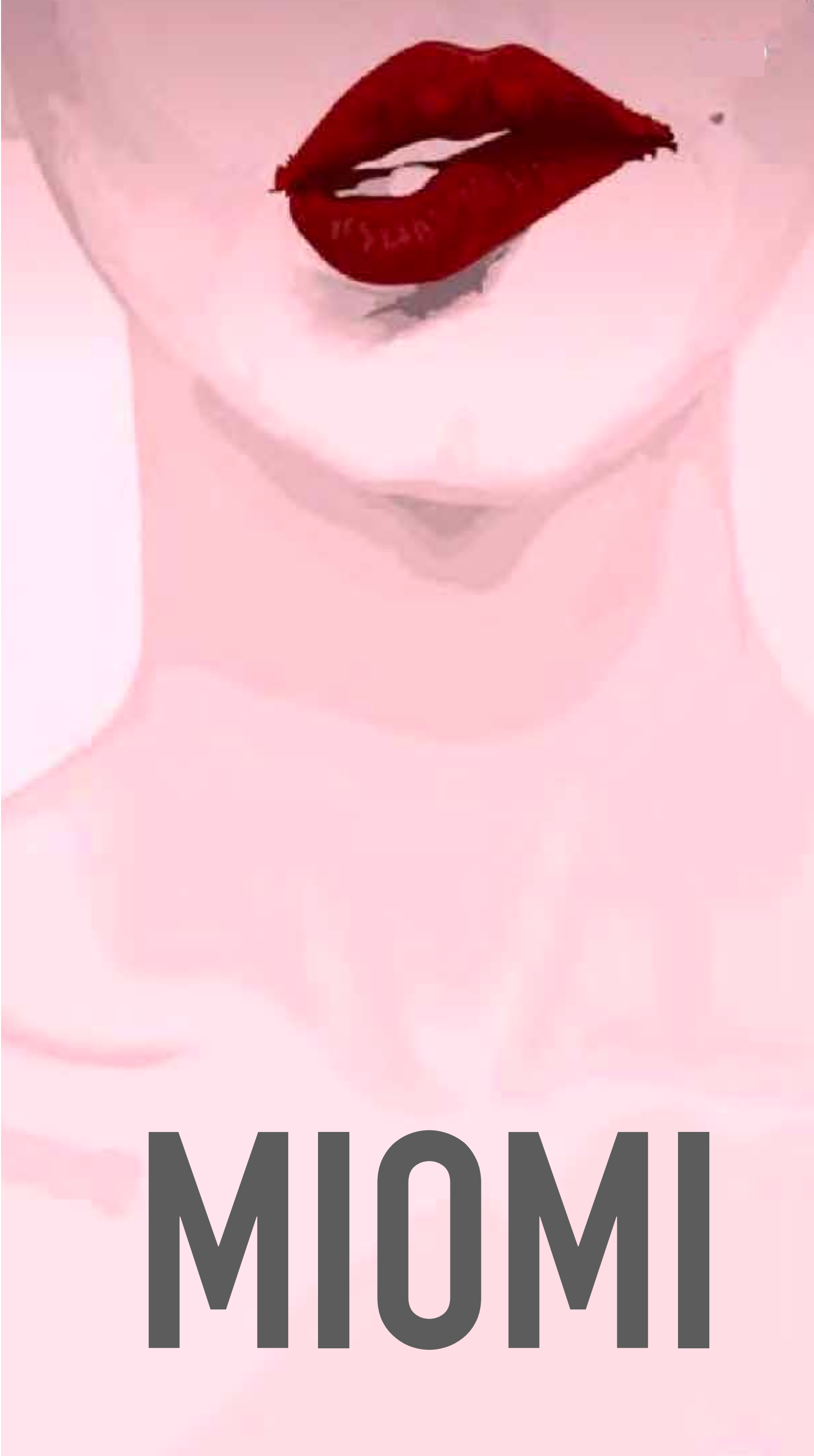
estrogeni pospešujejo izražanje PR na celicah

rast miomov se ustavi ob aplikaciji GnRH agonistov več kot 3 mesece

Borahay MA, Asoglu MR, Mas A, Adam S, Kilic GS, Al-Hendy A. Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications. Reprod Sci. 2017

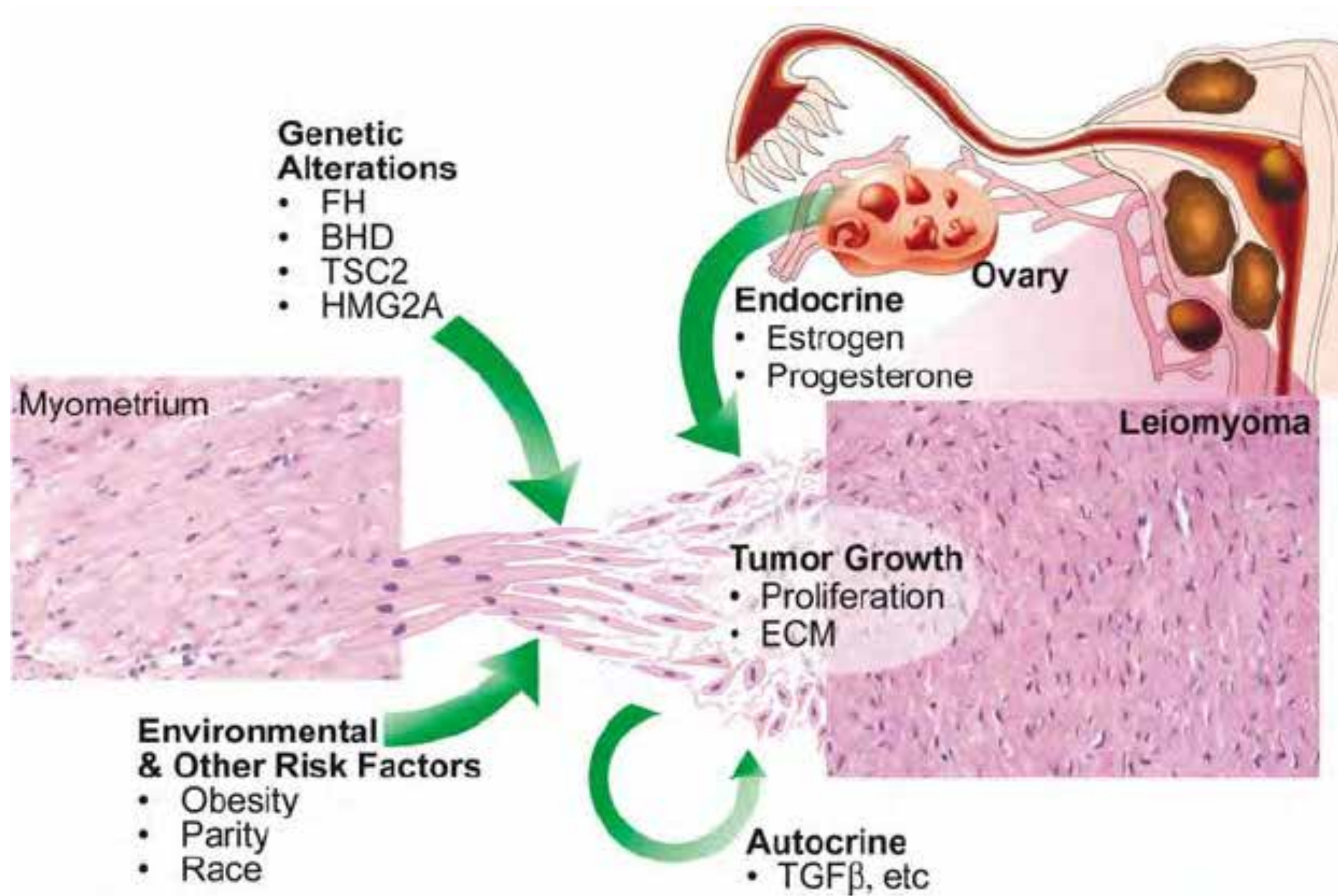
Reis FM, Bloise E, Ortiga-Carvalho TM. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016

PRIOR JC. Perimenopause: The Complex Endocrinology of the Menopausal Transition. Endocrine Reviews 19(4): 397–42.



# MIOMI

# PATOGENEZA



Estrogen skupaj z estrogenskim receptorjem-a (ER) povzroči, da so leiomiomi odzivni na progesteron, saj inducira izražanje progesteronskega receptorja (PR) (slika 1). PR se veže na več deset tisoč mest v gladkih mišičnih celicah leiomioma in uravnava številne gene ter spodbuja proliferacijo, preživetje, nenormalno proizvodnjo zunajceličnega matriksa. To se dogaja predvsem v reproduktivnih letih, medtem ko so nizke ravni hormonov zaradi menopavze ali analogne terapije GnRH odgovorne za degeneracijo tumorja [22,23].

# MIOMI

# PATOGENEZA

.....

med plodnim obdobjem rastejo

velikokrat delajo težave tik pred menopavzo

tendenca manjšanja po menopavzi, lahko postanejo asimptomatski

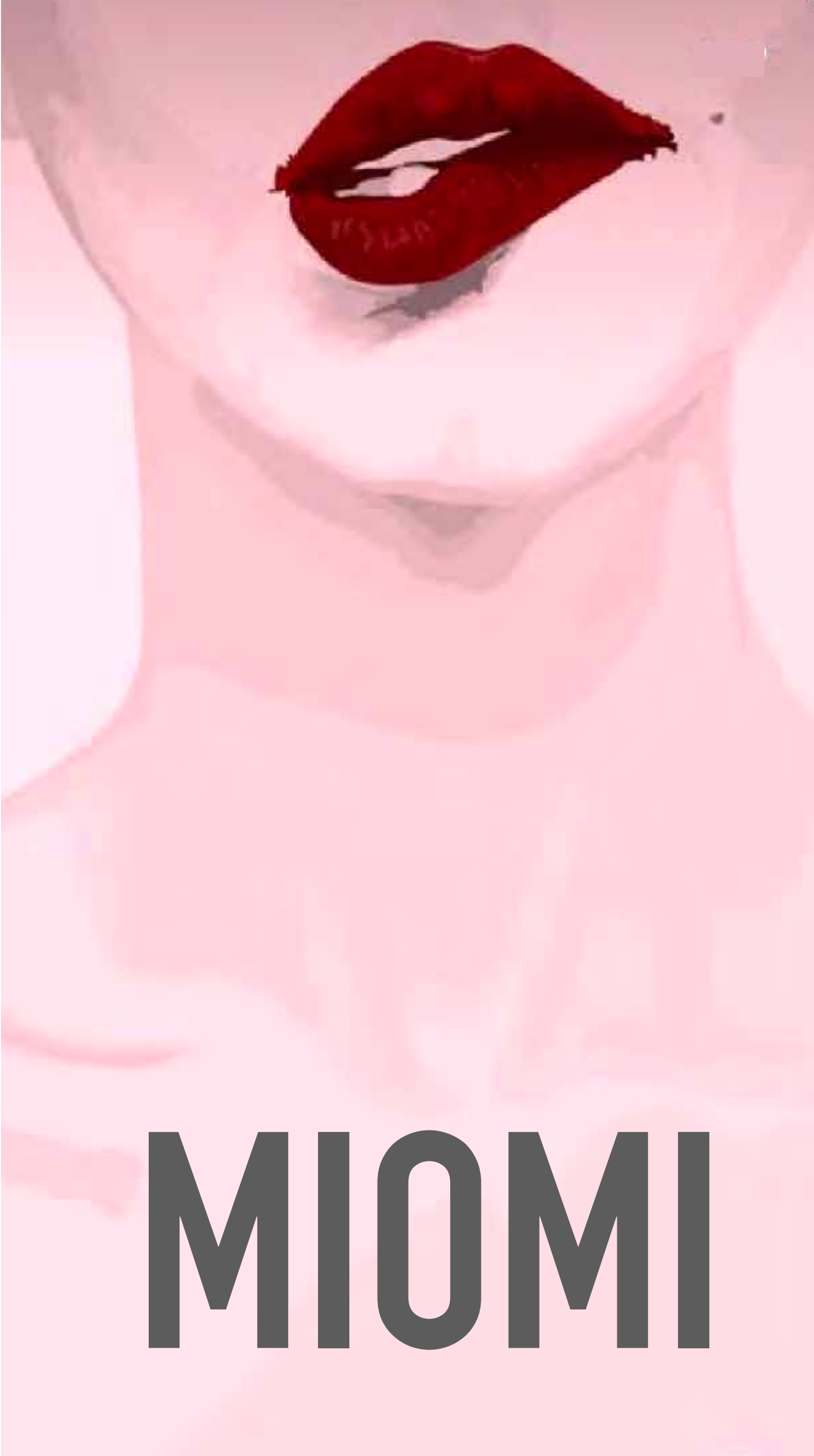
zdravljenje z estrogeni in progestageni povzroča njihovo rast med  
plodnim obdobjem

Segars, J.H.; Parrott, E.C.; Nagel, J.D.; Guo, X.C.; Gao, X.; Birnbaum, L.S.; Pinn, V.W.; Dixon, D. Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: Comprehensive review, conference summary and future recommendations. Hum. Reprod. Updat. **2014**

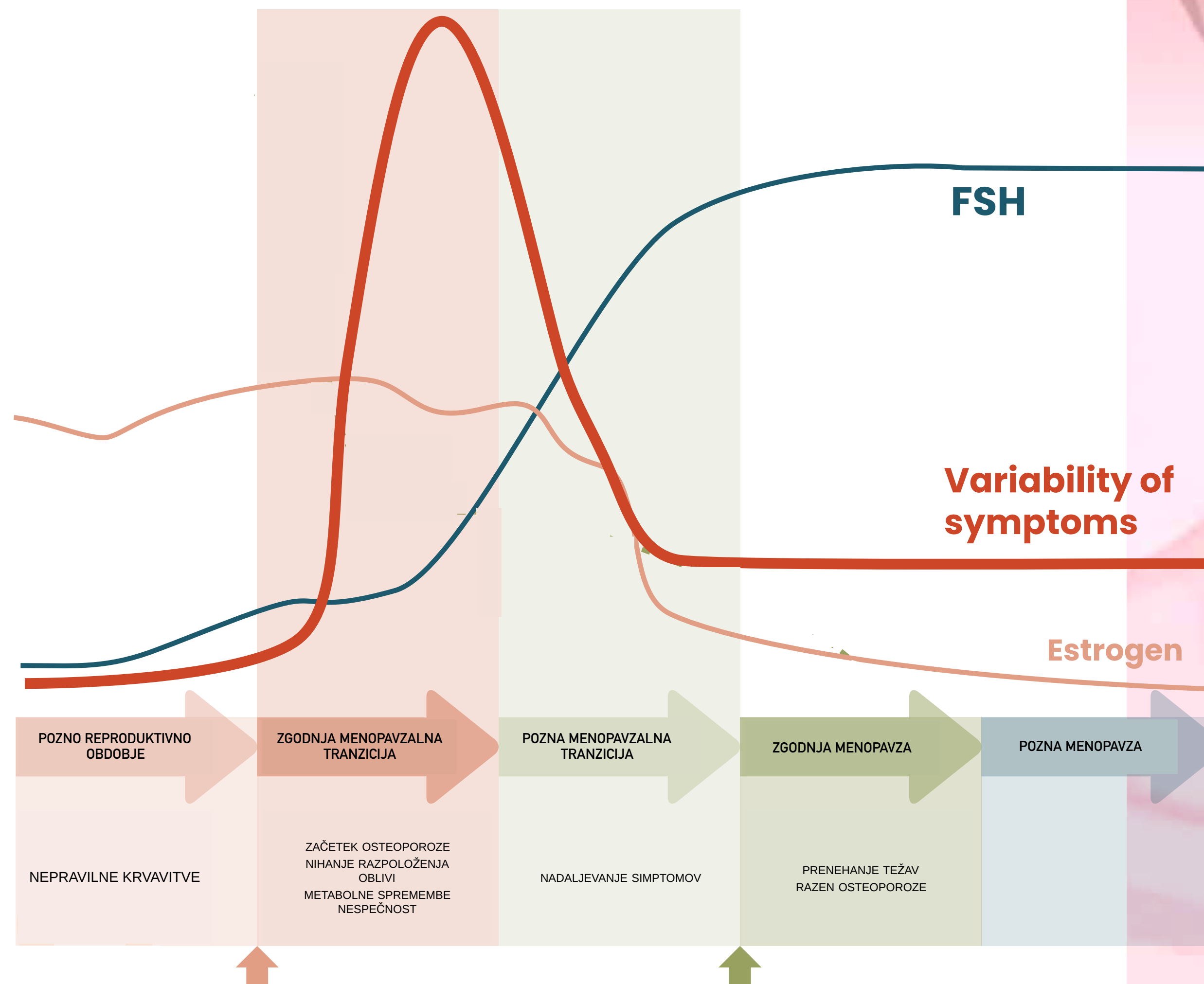
Sener, A.B.; Seçkin, N.C.; Ozmen, S.; Gökmen, O.; Dog˘u, N.; Ekici, E. The effect of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women. Fertil. Steril. **1996**

Wu, J.; Cheng, Y. Research on the relationship between estrogen receptor, progesterone receptor, cell proliferation associated antigen in uterine leiomyoma and nuclear body density of myoma, serum reproductive hormone concentrations. Zhonghua fu Chan ke za Zhi **1995**

Rein, M.S. Advances in Uterine Leiomyoma Research: The Progesterone Hypothesis. Environ. Health Perspect. **2000**



# MIOMI



# MIOMI



## Uterine fibroids

A bowl of fruits in the female pelvis

Klinična diagnoza miomov se lahko pojavi na vseh stopnjah razvoja bolezni, od majhnih, naključno ugotovljenih tumorjev do velikih simptomatskih tumorjev



# NARAVNA POTEK BOLEZNI



# NARAVNA RAST MIOMOV

VELIKOST MIOMA

NELINEARNA RAST

GENETSKI DEJAVNIK

*translokacija kromosoma 12;14*  
*delecije kromosoma 7*

SIMPTOMATSKI MIOMI

**Zaradi heterogenosti hitrosti rasti fibroidov je težko trdno napovedati obnašanje posameznih fibroidov.**

# ASIMPTOMATSKI MIOMI

50% miomov ne povzroča težav, odkriti naključno  
50% bo iskalo drugo mnenje  
**opazovanje**

kadar so fibroidi asimptomatski in odkriti naključno,  
je možna utemeljitev posega naslednja:

- ☐ za izključitev malignosti
- ☐ za izboljšanje plodnosti
- ☐ za zmanjšanje neželenih izidov nosečnosti
- ☐ za predvidevanje in preprečevanje težav, povezanih z večanjem mioma



# DD SARKOMOV

incidenca maligne transformacije je manjša od 1,0%

0,22 % do 0,49 %

(6815 bolnic z miomektomijo, 18(0,26 %) leiomiosarkom)

cervikalna citologija, vzorčenje endometrija in ultrazvok (vključno z barvnim dopplerjem) so nezanesljivi

MR lahko razlikuje med benignimi in malignimi fibroidi

· pojavnost leiomiosarkoma **ni** povezana z velikostjo maternice ali hitrostjo njene rasti (podskupina s hitro rastjo pokaže enako incidenco)

Vendar bi morala rast po menopavzi ali pojav simptomov povzročiti večji sum na malignost!

čeprav se pri ženskah v šestem desetletju lahko poveča na 1 % vzorcev histerektomije.

Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. Obstet Gynecol 1994.

Leibsohn S, d'Ablaing G, Mishell DR Jr., Schlaerth JB. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. Am J Obstet Gynecol 1990.

# USODA MIOMOV

zdravljenje

**MIOMEKTOMIJA**

**HISTEREKTOMIJA**

**HORMONSKO  
ZDRAVLJENJE**

**OSTALO**

0

250

500

750

1000

*prospektivna raziskava 933 žensk pred menopavzo, starih od 31 do 54 let, s simptomatskimi fibroidi*

# HMZ IN MIOMI

ali lahko z HMZ povzročimo rast miomov in poslabšanje težav?

raziskav je malo, nekateri rezultati med seboj nasprotni, zato je težko narediti zaključke

nekateri kombinacije E/P povzročajo rast miomov, nastanek novih

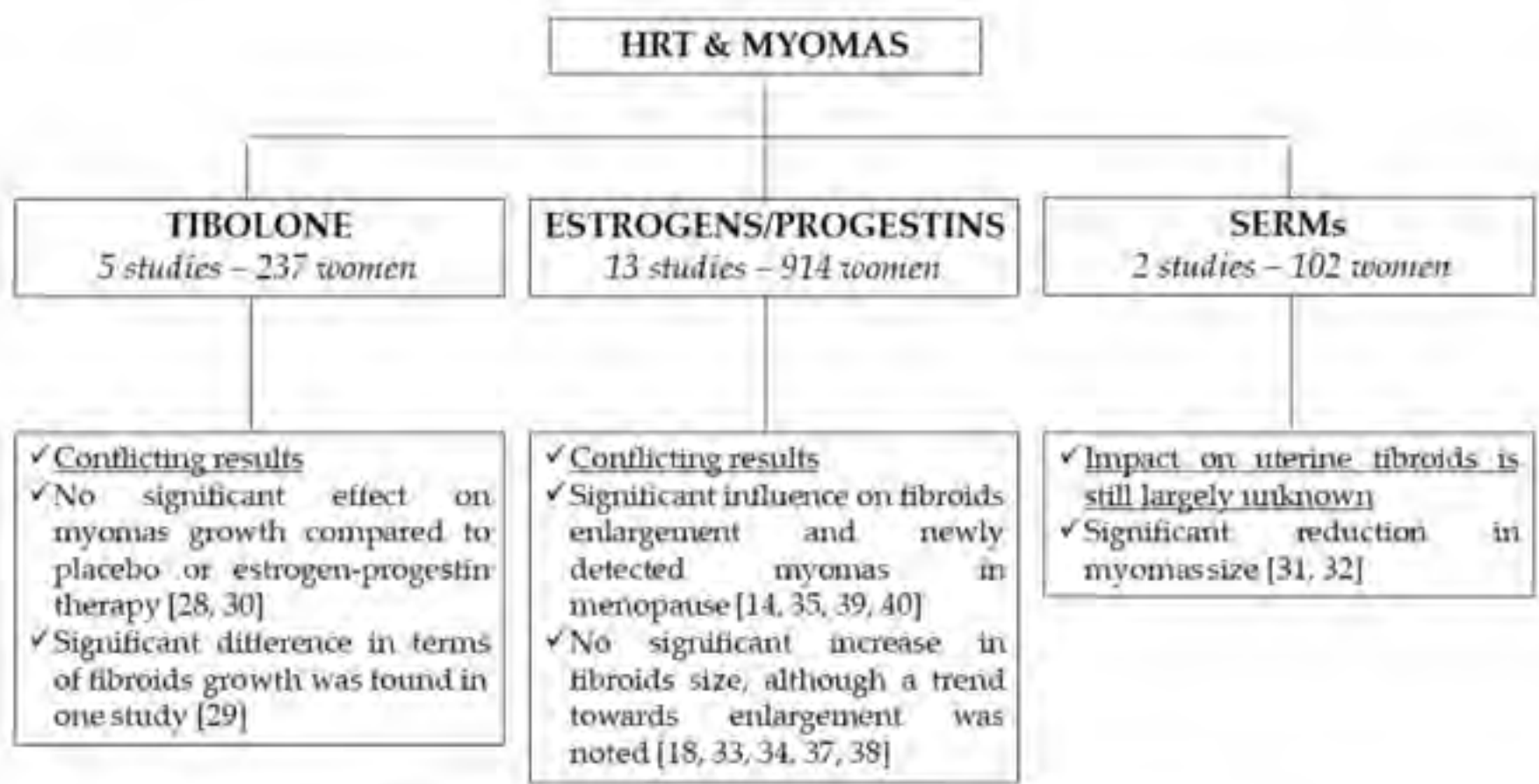
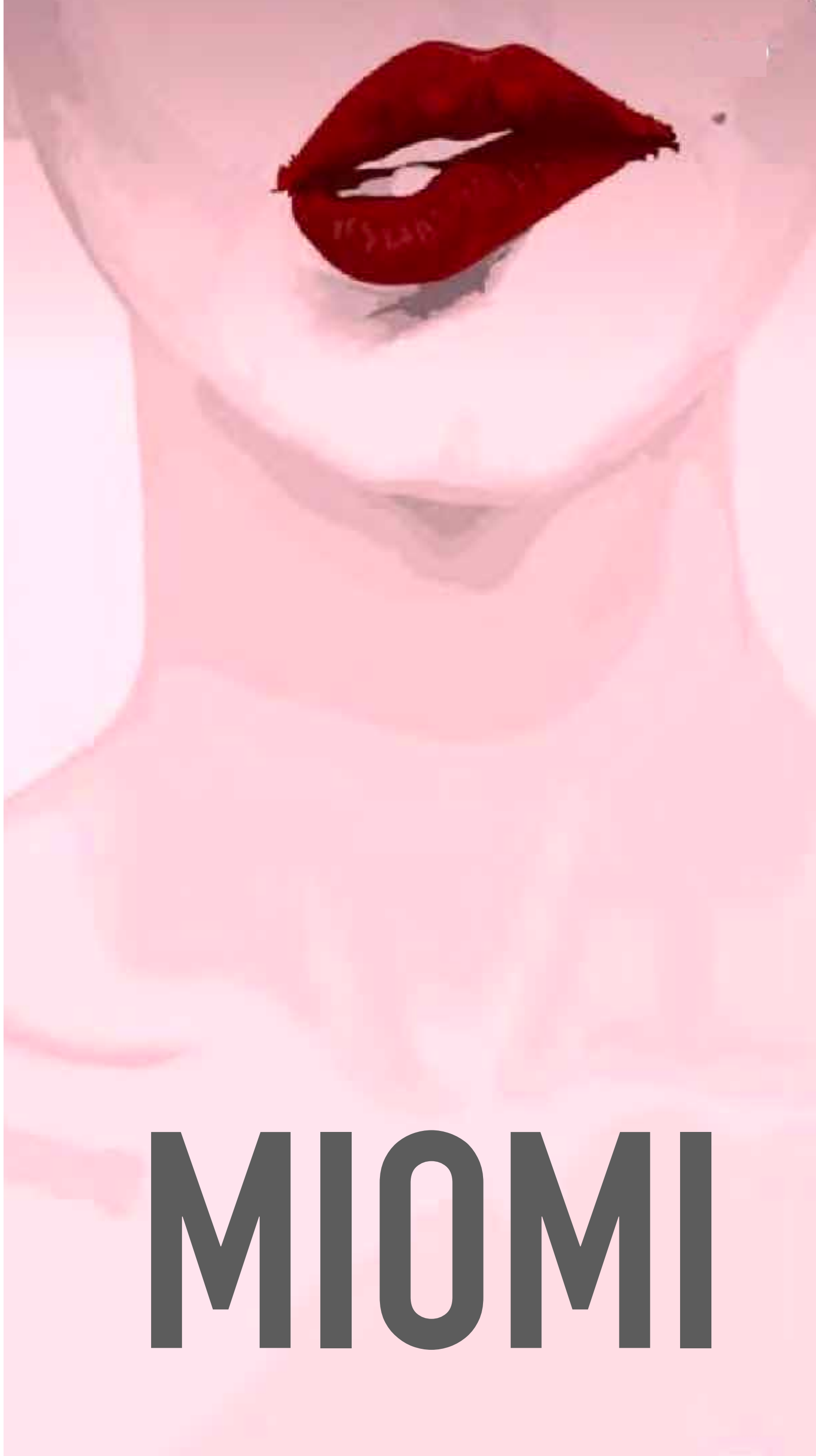


Figure 2. Impact of HRT on the size of uterine fibroids.



# KRONIČNE BOLEZNI IN MENOPAVZA

D. Abdulkhalikova

KO za reprodukcijo

Ginekološka klinika Ljubljana





## NAJPOGOSTEJŠE KRONIČNE BOLEZNI V MENOPAVZI

- Srčno-žilne bolezni
- Osteoporoza
- Sladkorna bolezen
- Debelost



# SRČNO-ŽILNE BOLEZNI

# SRČNO-ŽILNE BOLEZNI

SŽB

hipertenzija

koronarna srčna  
bolezen

cerebrovaskularna  
bolezen

kronična ledvična  
bolezen

periferna arterijska  
bolezen

anevrizme



35% vzrokov vseh smrti

Dejavniki tveganja:  
hipertenzija  
visok sladkor  
visok holesterol  
debelost  
kajenje

povprečno v 65. letu

več plakov  
trdi plaki  
obstrukcija  
ruptura plakov

huda nenadna bolečina v  
prsih, zadihanost,  
bolečina v vratu, čeljusti,  
rami

Dodatni dejavniki  
tveganja:

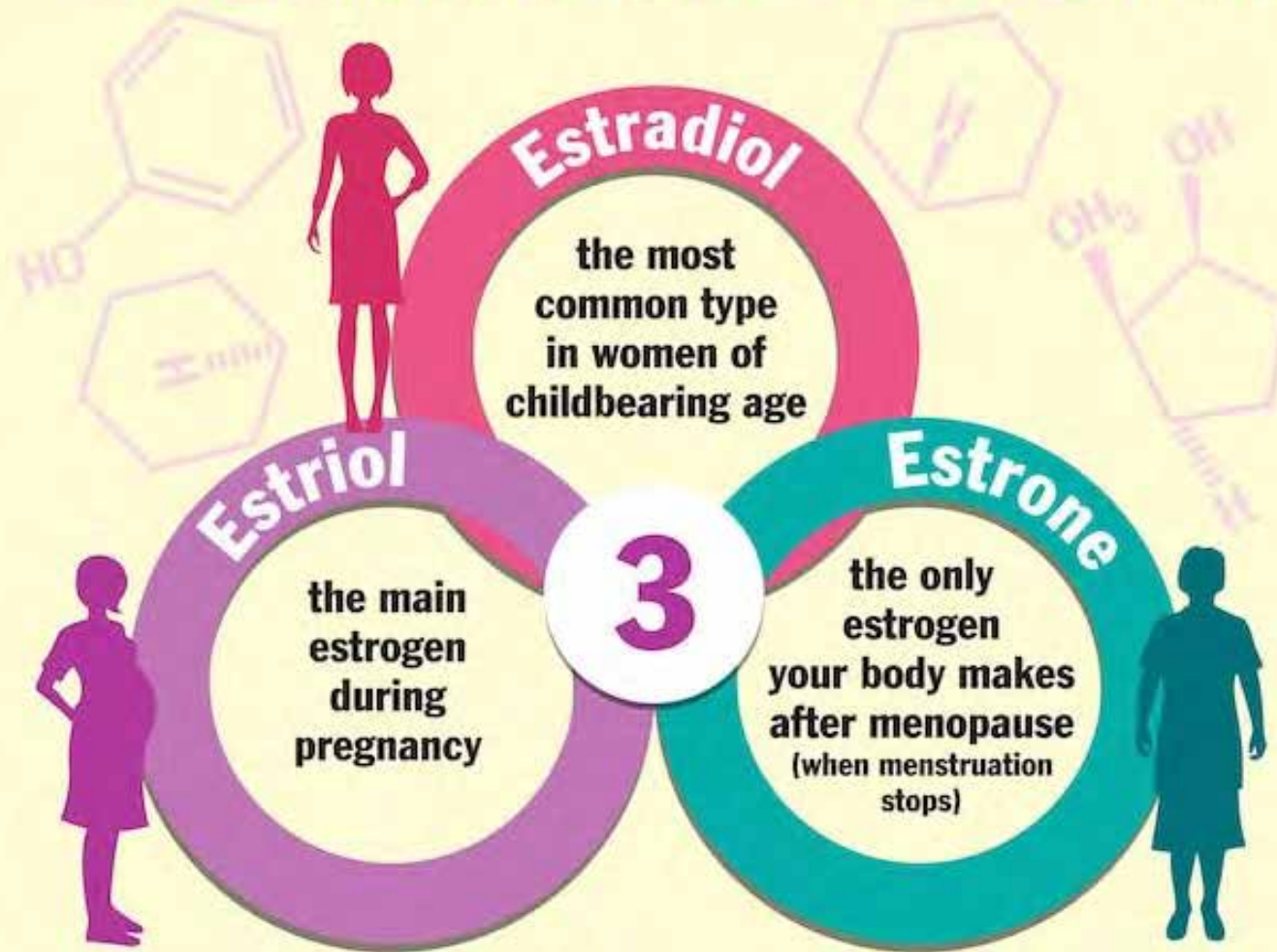
PCOS,  
endometrioza,  
NSB, GH

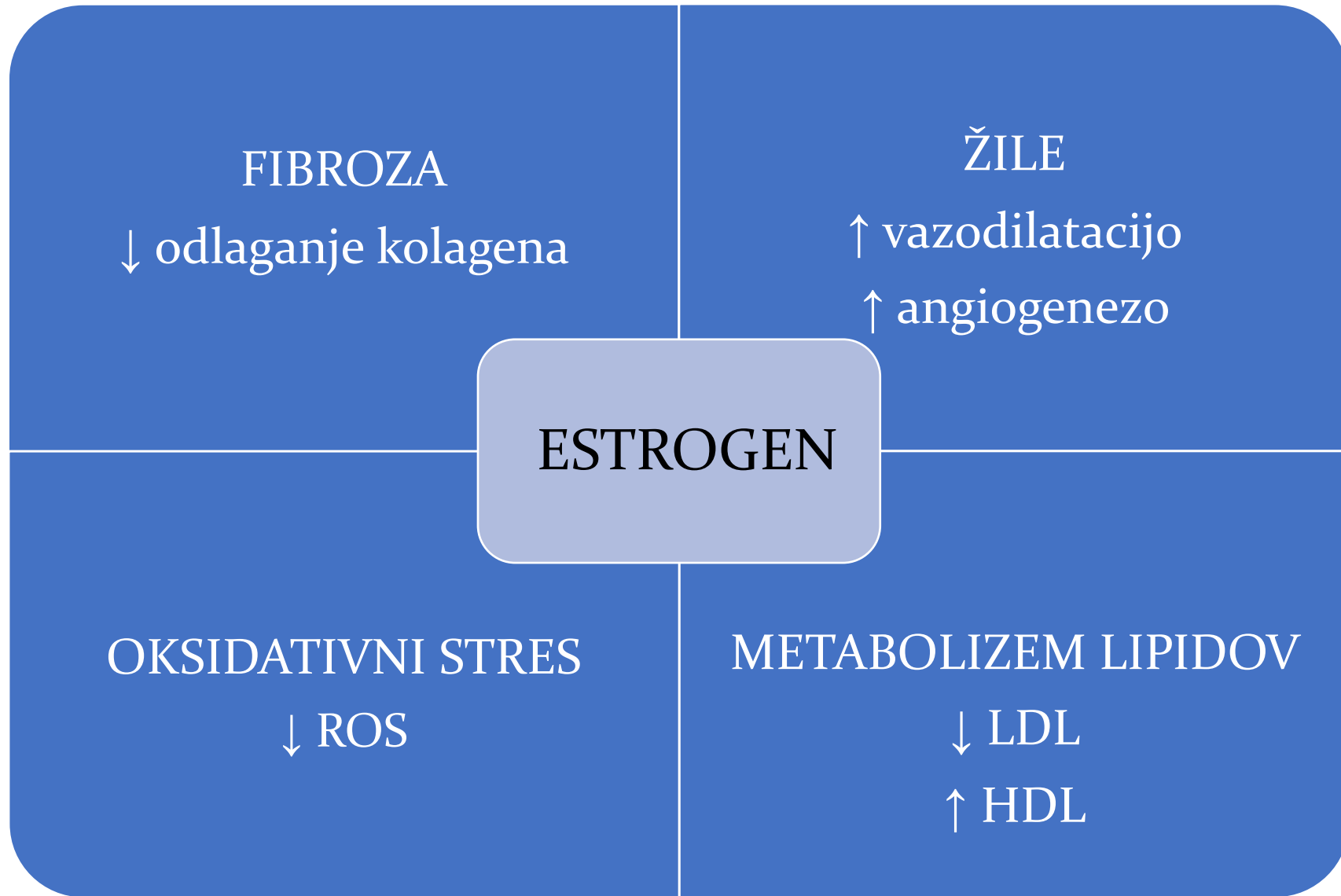
7-10 let kasneje

manj plakov  
mehkejši plaki  
manj kalcifikacij  
difuzna oblika ateroskleroze  
spazem koronarnih žil

utrujenost, ostre bolečine v  
prsni koši, zadihanost,  
bolečine v vratu, hrbtu,  
trebuhi

# THREE MAIN TYPES OF ESTROGEN





# PADEC ESTROGENA IN SRČNO-ŽILNI SISTEM

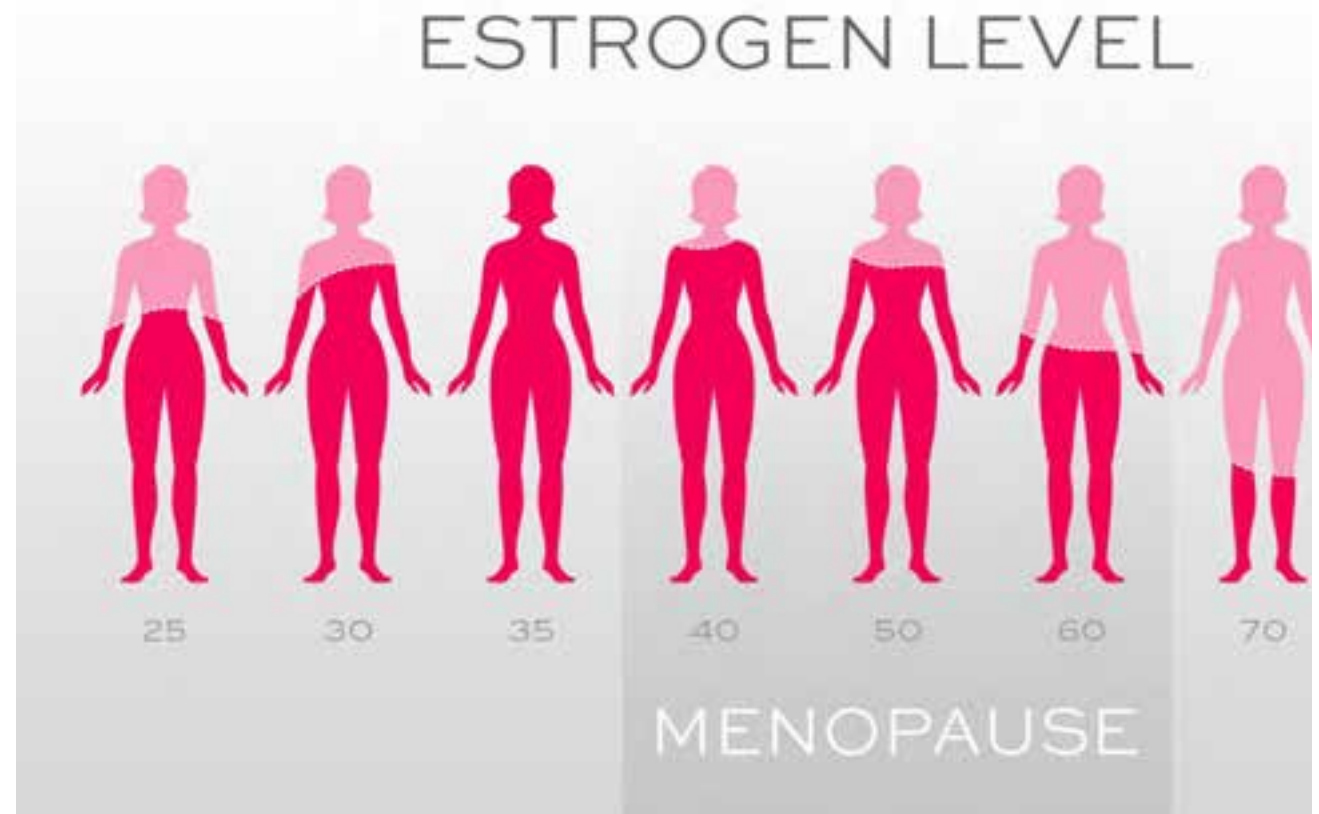
- ↑ aktivnost sistema Renin-Angiotenzin-Aldosteron
- ↑ aktivnost simpatičnega živčnega sistema
- ↓ vazodilatacija
- Spremenjen metabolizem lipidov
- Kopičenje visceralnega maščevja
- ↑ ROS, vnetnih citokinov

**HIPERTENZIJA**

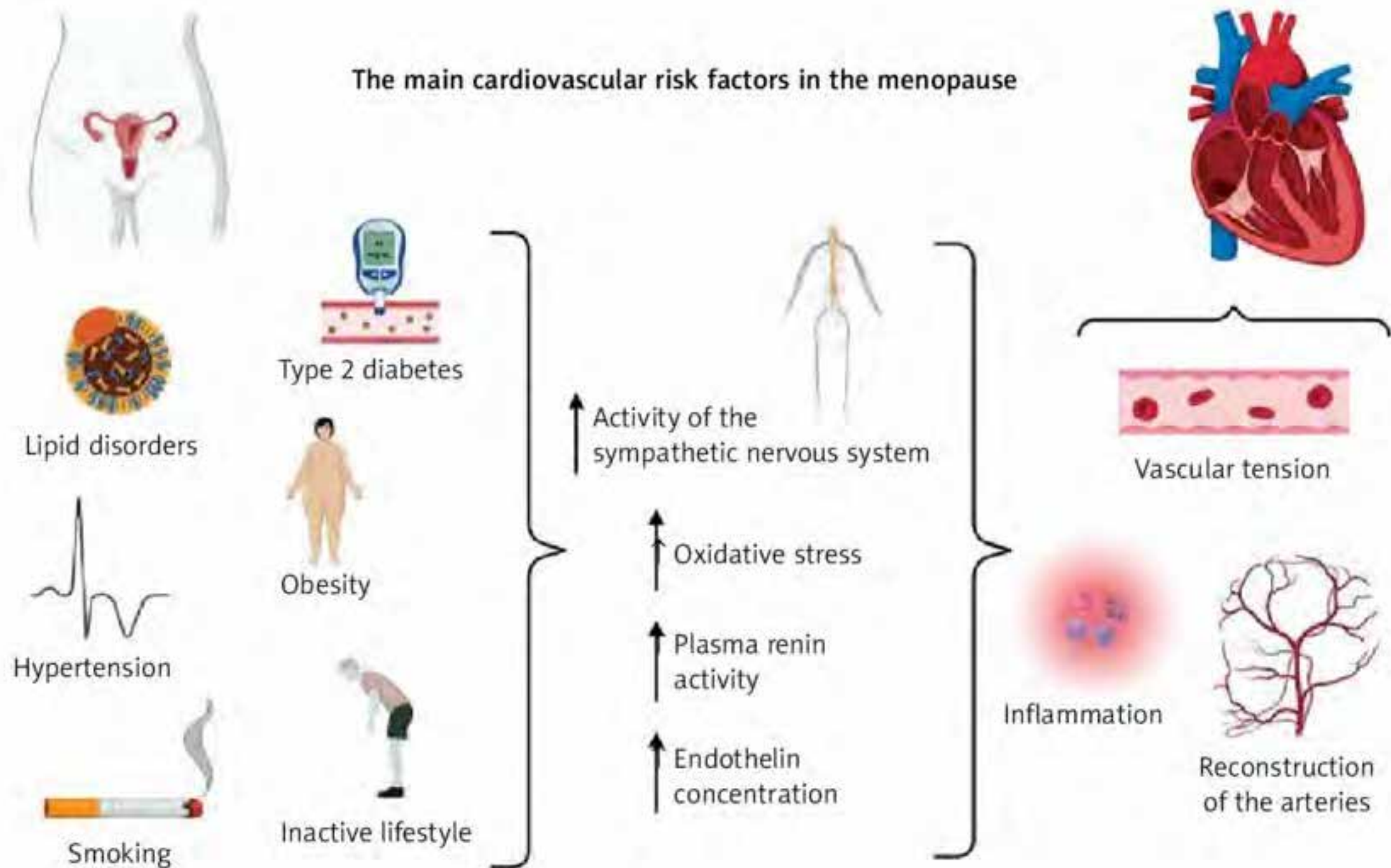
**ATEROGENA DISLIPIDEMIJA**

**CENTRALNA DEBELOST**

**INTOLERANCA ZA GLUKOZO**



## The main cardiovascular risk factors in the menopause

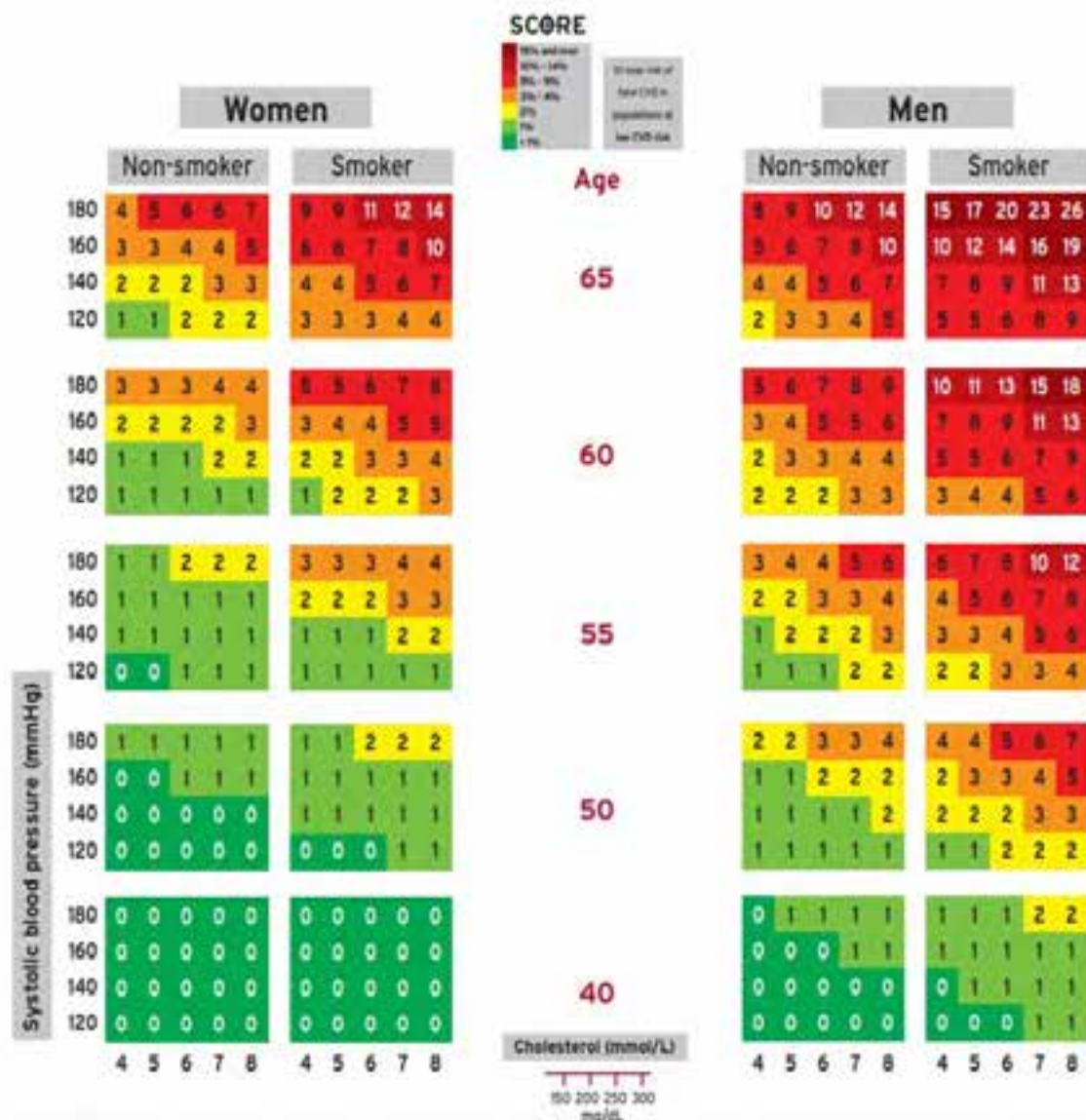


# SRČNO-ŽILNE BOLEZNI IN HORMONSKO ZDRAVLJENJE

- Pred uvedbo ocenimo srčno-žilno ogroženost
- Ženskam z dokazano koronarno, karotidno, cerebrovaskularno in/ali periferno boleznijo HZ ne uvajamo
- Izbira HZ naj bo prilagojena starosti ženske in dejavnikom tveganja za SŽB
  - SCORE <1% , nizko tveganje – katerakoli vrsta HZ
  - SCORE 1-5%, zmerno tveganje – katerakoli vrsta HZ in zmanjšanje dejavnikov tveganja
  - SCORE 5-10%, visoko tveganje – transdermalni režim HZ in zmanjšanje dejavnikov tveganja ter zdravljenje bolezni
  - SCORE >10%, zelo visoko tveganje – le lokalno zdravljenje v kombinaciji z zdravljenjem bolezni

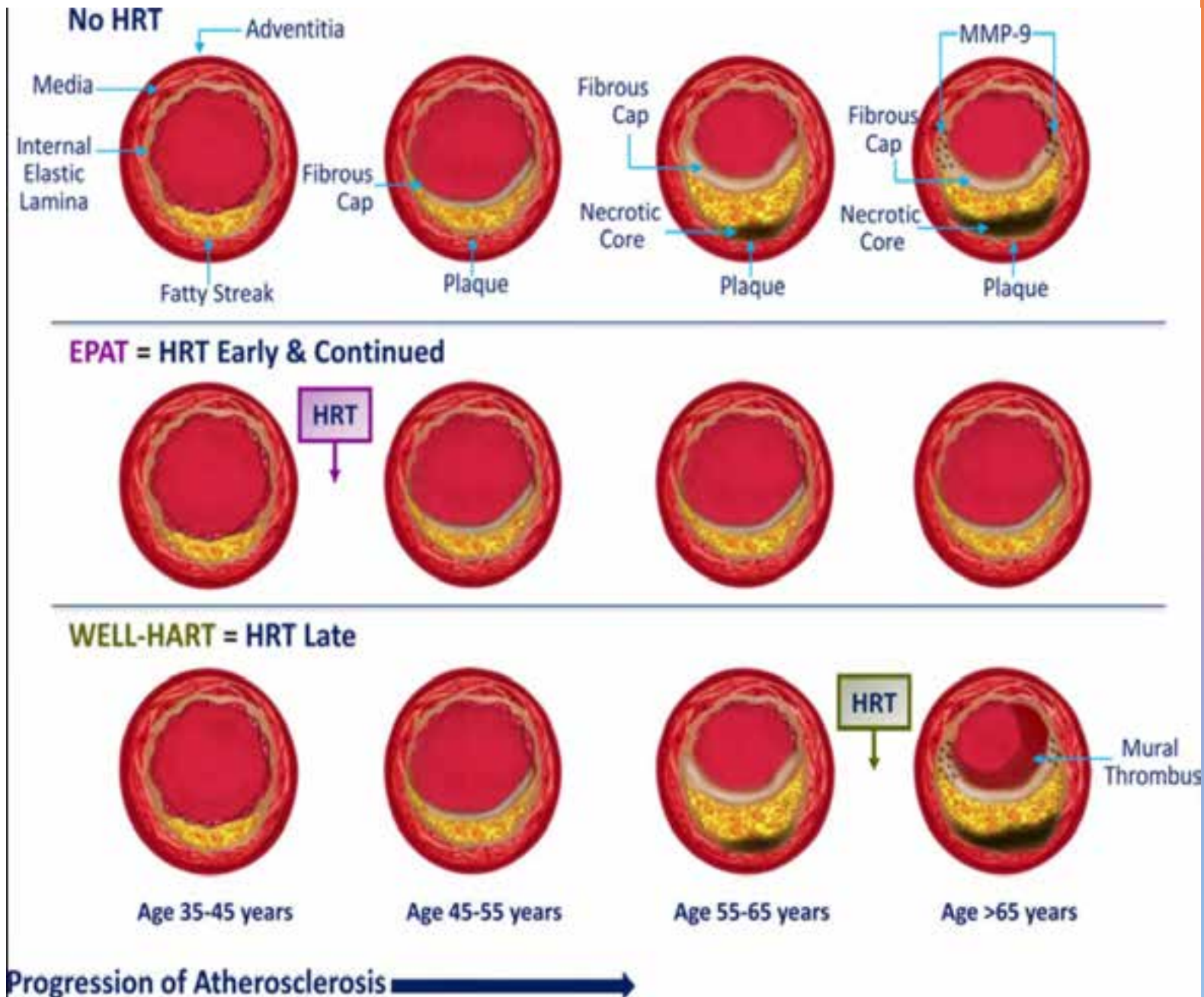
## SCORE - European Low Risk Chart

10 year risk of fatal CVD in low risk regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status



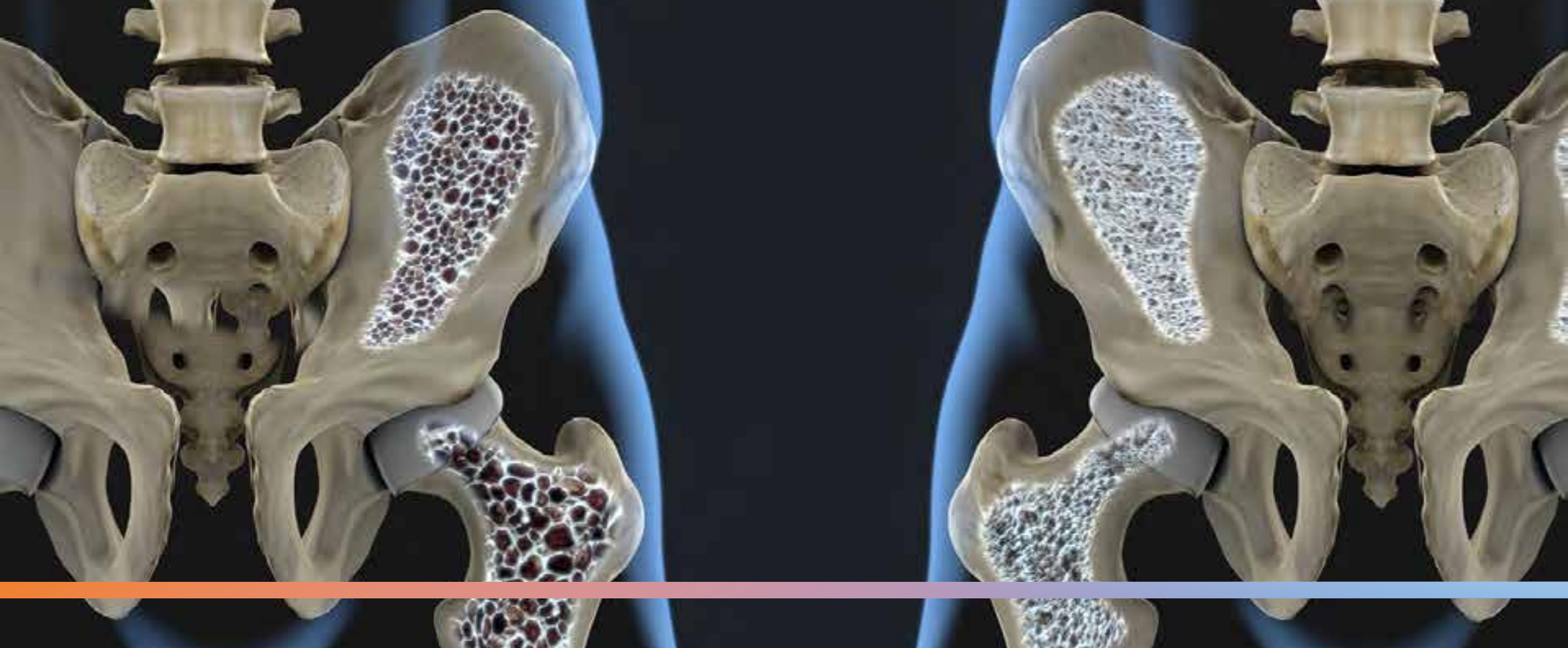
# SRČNO-ŽILNE BOLEZNI IN HORMONSKO ZDRAVLJENJE

- Uvedemo pred 60. letom in/ali <10 let od nastopa menopavze
- Prej, kot je uvedeno, večja je korist



# SRČNO-ŽILNE BOLEZNI IN HORMONSKO ZDRAVLJENJE

- HZ z edinim načinom izboljšanja lipidov in zmanjšanja tveganja za SŽB ni priporočljiva
- Monoterapija z estrogenom ima bolj ugoden zaščitni srčno-žilni učinek v primerjavi s kombinacijo
- Sistemsko in lokalno HZ ni kontraindicirano pri dislipidemijah. Sistemski estrogeni povzročijo od odmerka odvisno ↓ LDL ter ↑ HDL, ti učinki so izrazitejši pri peroralnem režimu
- Transdermalni pripravki estrogena imajo bolj ugoden zaščitni srčno-žilni učinek. Uporabimo jih pri SB, ↑ TG ali ↑ tveganju za SŽB
- Pri ženskah s prezgodnjo ovarijsko insuficienco HZ uvedemo zgodaj in nadaljujemo zdravljenje do povprečne menopavzne starosti
- Mikronizirani progesteron in didrogesteron imata majhen vpliv na profil lipidov, zato imata prednost pri izbiri
- Vsem ženskam svetujemo zdrav življenjski slog in zdravljenje srčno-žilnih bolezni



OSTEOPOROZA

# PROBLEMI OSTEOPOROZE

---

Premalo prepoznana

---

Vsaka 2. oseba po 80. letu ima osteoporozo

---

Sile, ki povzročajo zlome, so majhne

---

Znatno vpliva na kakovost življenja

---

Zlomi povzročajo dolgotrajno obolevnost in smrtnost

---

Najpogostejši so zlomi kolka, nadlahti, zapestja in vretenc

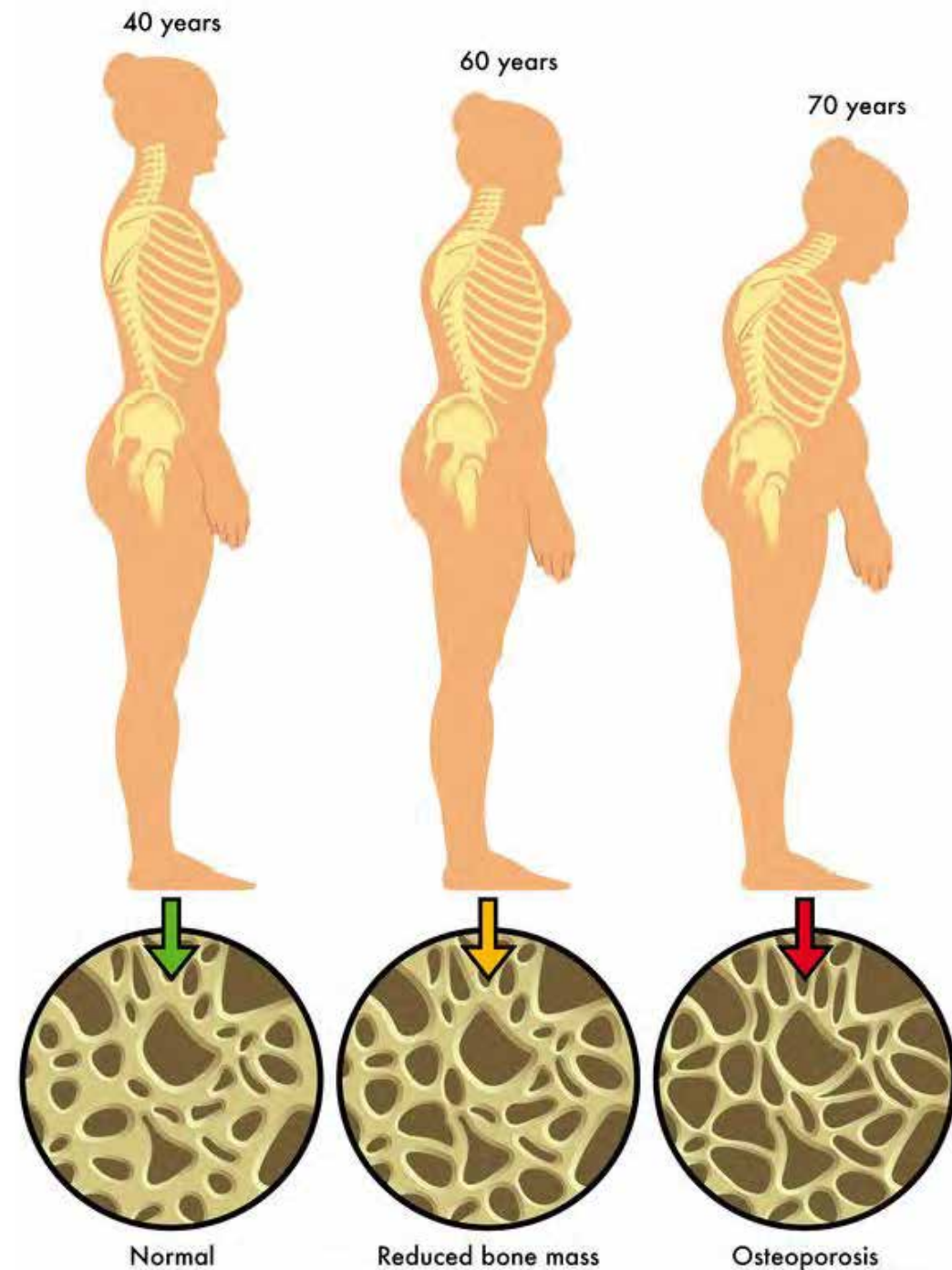
# DEJAVNIKI TVEGANJA ZA ZLOM

- Starost (verjetnost zloma narašča z leti)
- Spol (1 na 3 ženske in 1 na 5 moških)
- Nizek ITM ( $<19 \text{ kg/m}^2$ )
- Zlom v preteklosti zaradi krhkosti kosti, zlasti kolka, zapestja ali vretenca
- Zlom kolka pri starših
- Jemanje kortikosteroidov (v katerikoli dozi vsaj 3 mesece)
- Kajenje
- Vnos treh ali več enot alkohola dnevno



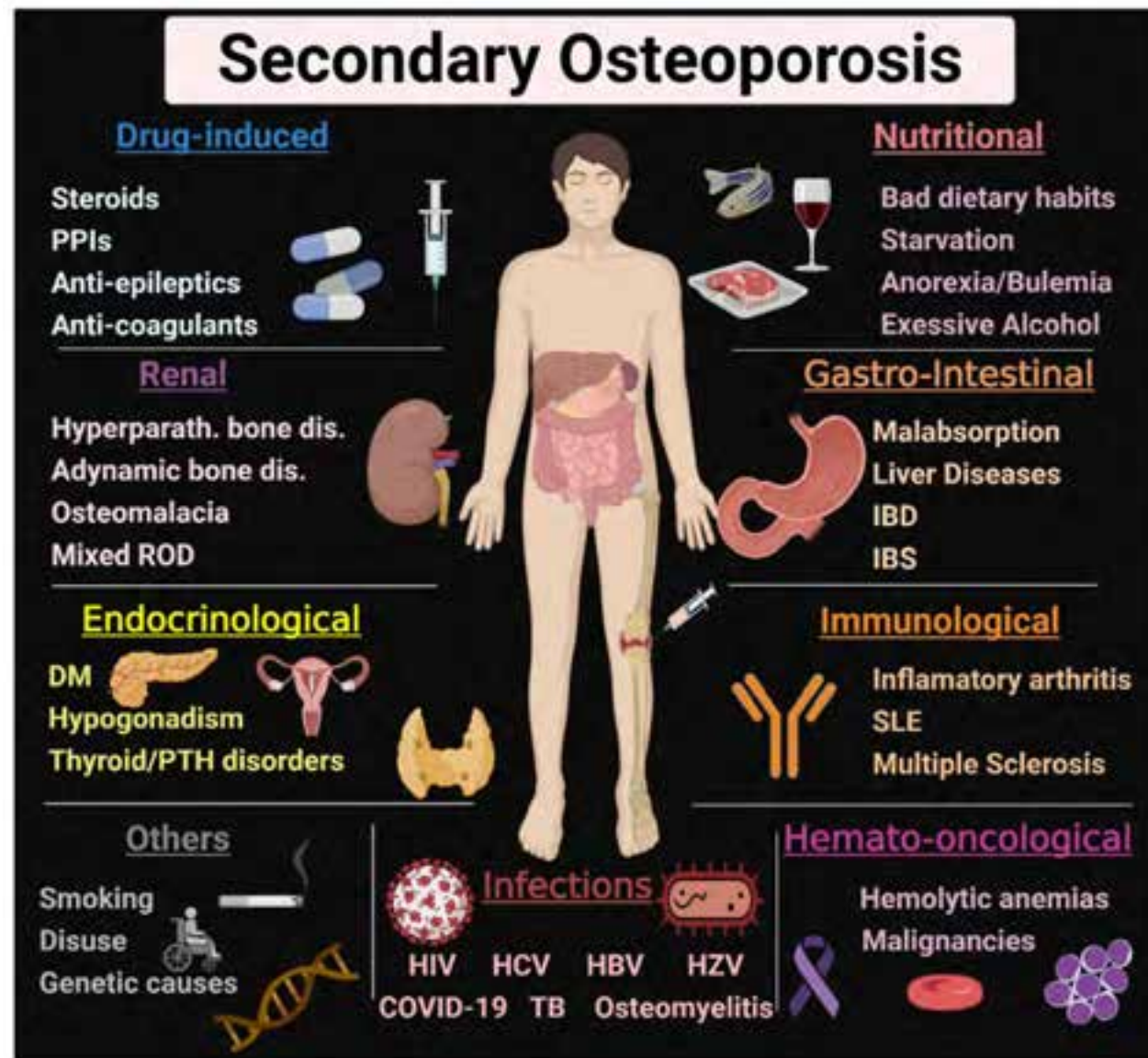
# PRIMARNA OSTEOPOROZA

- Je posledica menopavze ali staranja
- Tveganje za osteoporozni zlom v menopavzi je 40%
- Ženska v prvih letih menopavze izgubi 10% kostne mase
- Bolnice, ki doživijo zlom, imajo 10x večjo verjetnost za ponovni zlom



# SEKUNDARNA OSTEOPOROZA

- Imunološke bolezni
- Zdravila
- Nezdravljen hipogonadizem
- Sladkorna bolezen tipa I
- Hipertiroidizem
- Dolgotrajna nepomičnost
- Presaditev organov
- Bolezni prebavil
- Kronična bolezen jeter
- Kronična obstruktivna pljučna bolezen
- Kajenje, alkohol, slaba prehrana



# PRESEJANJE

Country: **UK** Name/ID:  [About the risk factors](#)

### Questionnaire:

1. Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth  
Age:  Date of Birth: Y:  M:  D:

2. Sex ☐ Male ☒ Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous Fracture ☒ No ☐ Yes

6. Parent Fractured Hip ☒ No ☐ Yes

7. Current Smoking ☒ No ☐ Yes

8. Glucocorticoids ☒ No ☐ Yes

9. Rheumatoid arthritis ☒ No ☐ Yes

10. Secondary osteoporosis ☐ No ☒ Yes

11. Alcohol 3 or more units/day ☒ No ☐ Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm<sup>2</sup>)  
Select BMD

**BMI: 19.5**  
The ten year probability of fracture (%)

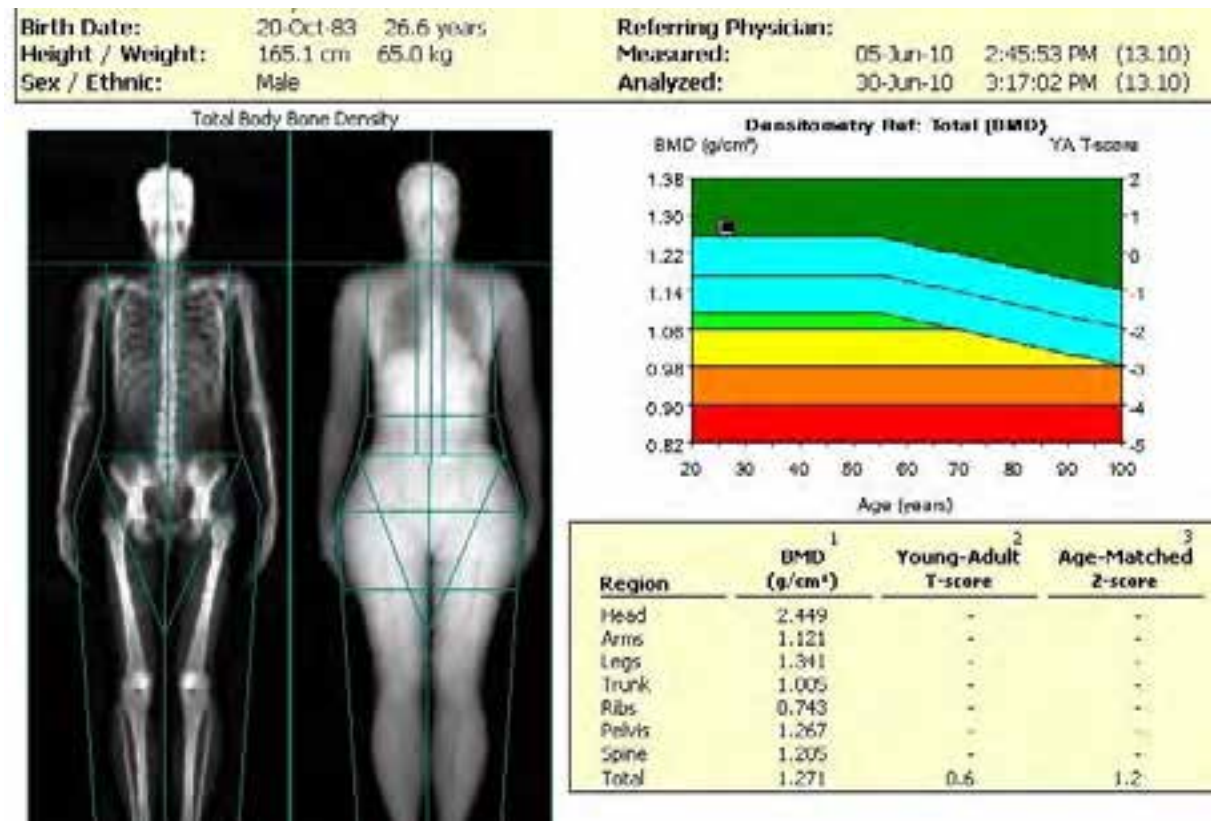
**without BMD**

|                    |            |
|--------------------|------------|
| Major osteoporotic | <b>7.1</b> |
| Hip Fracture       | <b>1.5</b> |

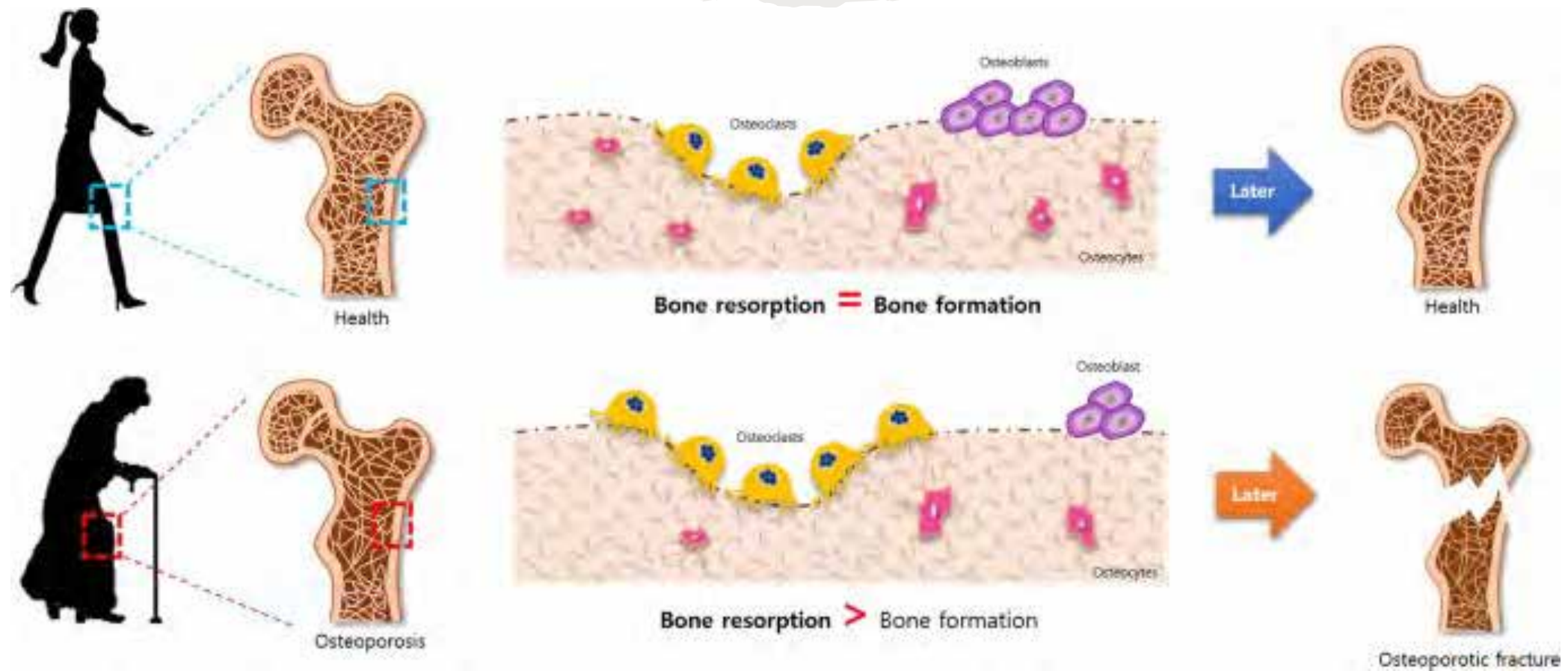
[View NOGG Guidance](#)

- Računalniški model FRAX
- Izračun tveganja za zlom v 10. letih
- V referenčnih ambulantah
- Za vse ženske po menopavzi in moške nad 50 let
- Nizko tveganje (<10%) – ponovitev čez 5 let, preventiva
- Srednje tveganje – naredimo DXA
- Visoko tveganje (>20% ali tveganje za zlom kolka >5%) – zdravljenje

# Standard za diagnostiko osteoporoze je dvojna rentgenska absorpciometrija ali DXA (denzitometrija)



# ZAKAJ PRIHAJA DO OSTEOPOROZE V MENOPAVZI?



↓občutljivost kostne  
mase na PTH

estrogen

↑resorpcijo Ca v črevesju  
↓izločanje Ca z ledvicami

↑nastajanje kalcitonina

# Can you prevent osteoporosis in the spine?

In most instances, osteoporosis is a preventable disease with early intervention and lifestyle changes to prevent bone loss and fractures.

If you're under 30, that means you're still adding calcium to your bones, so the best way to prevent osteoporosis is to start thinking about it early. Here are the top things you can do to prevent osteoporosis:

## Get enough calcium

Ensure that you have an adequate intake of calcium in your diet.

Good dietary sources of calcium include **dairy products** (milk, yogurt, cheese), **leafy green vegetables** (such as kale and broccoli), and **calcium-fortified foods**.



## Maintain a healthy body weight:

Being **underweight** can increase the risk of osteoporosis, so it's important to maintain a healthy body weight through a balanced diet and regular exercise.

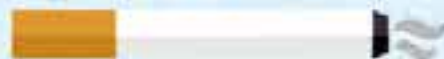


## Stop smoking

Smoking has a very high association with osteoporosis.

**Tobacco smoke** is made up of more than

**7,000** chemicals



including over **70** known to cause cancer (carcinogens), and they can contribute to bone weakening.

## Avoid excessive alcohol

Another thing that can cause severe bone disease is drinking too much alcohol.

Alcohol affects your liver, which regulates the metabolism of vitamin D and produces important proteins related to bone health.

If you do consume alcohol, limit drinks to

**2-3**

drinks per day at most.



## Get enough Vitamin D

Vitamin D is essential for calcium absorption in the body.

You can get vitamin D from **sunlight exposure**, **dietary sources** (such as fatty fish and fortified foods), and **supplements** if necessary. In the winter months especially, vitamin D levels go down from less exposure to the sun.



## Stay physically active

Exercise is one of the most important things you can do for your bones and your spine.

**Astronauts** in space, for example, **lose bone mass** because their bones are not getting stimulated.



# FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE OSTEOPOROZE

- **Zaviralci kostne razgradnje (antiresorbtivi):**
  - bisfosfonati (Bonviva, Fosavance, Aclasta)
  - HNZ
  - selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev
  - humana monoklonska protitelesa za zaviranje kostne razgradnje (Prolia)
- **Osteoanaboliki** (Teriparatid, aktivni del molekule humanega rekombinantnega parathormona)
- **Stroncijev ranelat** (Protelos)

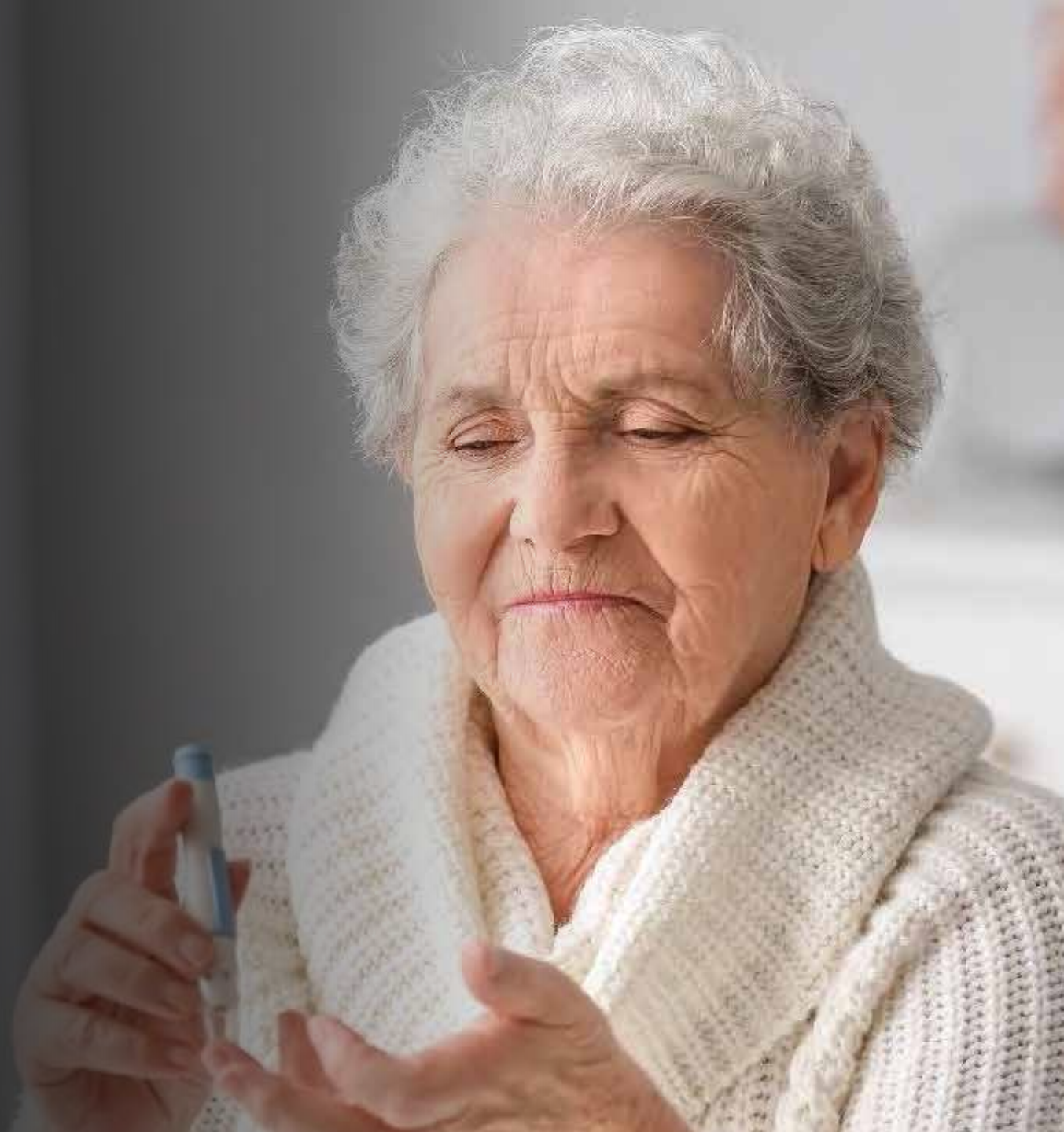


# OSTEOPOROZA IN HORMONSKO ZDRAVLJENJE

- Hormonsko nadomestno zdravljenje je najstarejše antiresorpcijsko zdravljenje, ki je bilo dolgo časa ključno za preprečevanje in zdravljenje osteoporoze
- HZ je zdravljenje prvega izbora za preprečevanje izgube kostne mase in osteoporoznih zlomov pri pomenopavznih ženskah, ki imajo vazomotorne simptome in visoko tveganje za osteoporozne zlome, če so mlajše od 60 let in je minilo manj kot 10 let od nastopa menopavze
- 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
- Dolgotrajno HZ (nad 5 let) priporočamo le za redke pomenopavzne ženske z osteoporozo, pri katerih druga zdravila niso primerna ali pa povzročajo neželene učinke



# SLADKORNA BOLEZEN



# PROBLEMI SLADKORNE BOLEZNI

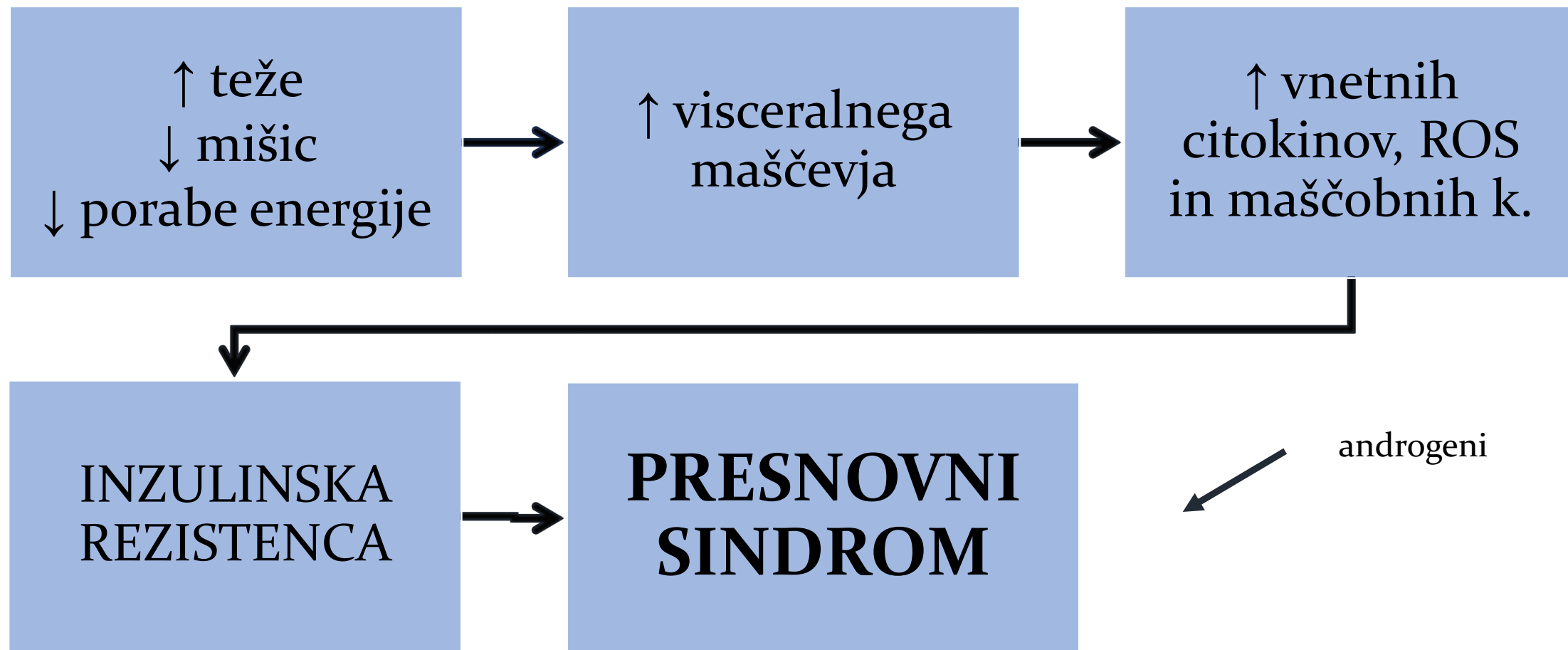
10% populacije v Evropi

Staranje populacije

Število žensk s SB in  
menopavzo se povečuje

Poveča tveganje za SŽB

# PREHOD V MENOPAVZO



# SLADKORNA BOLEZEN IN HORMONSKO ZDRAVLJENJE

HZ zmanjšuje tveganje za razvoj SB<sub>2</sub>

HZ ugodno vpliva na glikemije

Estrogen zmanjša inzulinsko rezistenco z neposrednim učinkom na estrogenske receptorje v jetrih, mišicah in maščevju

Uporaba HZ pri SB<sub>2</sub> ni kontraindicirana

Uporaba HZ pri SB<sub>1</sub>: upoštevamo zaplete, ki so lahko kontraindikacija za HZ

# SLADKORNA BOLEZEN IN HORMONSKO ZDRAVLJENJE

- ✓ Individualno predpisano HZ je ugodno
- ✓ Peroralno HZ ima ugodnejše učinke na glikemije, kot transdermalno
- ✓ SB2 z nizkim tveganjem za SŽB – peroralno HZ
- ✓ Debele ženske, SB2 z zmernim tveganjem za SŽB – transdermalno HZ
- ✓ Progestogen zmanjša pozitiven učinek E2 (didrogesteron in mikronizirani progesteron sta boljša izbira)
- ✓ Sprememba življenjskega sloga!

E2 poveča sintezo TG in koagulacijskih faktorjev;  
odločitev za HZ je individualna



DEBELOST

# PROBLEMI DEBELOSTI

- Je velik javnozdravstveni problem
- 20% odraslega svetovnega prebivalstva
- V menopavzi je pogostejša (44% žensk ima prekomerno težo)
- Pojavlja se sočasno z drugimi kroničnimi boleznimi (SB2, hipertenzija, dislipidemija)
- Poveča tveganje za SŽB, rak, VTE, kronične bolečine

# PROBLEMI DEBELOSTI V MENOPAVZI

- Vazomotorni in drugi simptomi so pogostejši in hujši
- Tveganje za razvoj SŽB v menopavzi je večje
- Tveganje za VTE je večje
- Tveganje za možgansko kap je večje in z naraščanjem ITM linearno narašča
- Tveganje za razvoj raka dojke je večje

# DEBELOST IN HORMONSKO ZDRAVLJENJE

Debele simptomatske ženske lahko jemljejo HZ v menopavzi



**pomembno:**

opraviti natančno izhodiščno  
oceno zdravstvenega stanja,  
tveganja in koristí HZ

izbrati vrsto in odmerek HZ  
(najnižji odmerek estradiola,  
mikronizirani progesteron)

izbrati način aplikacije HZ  
(transdermalni način je  
ugodnejši)

# Literatura:

1. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists [published correction appears in Eur Heart J. 2022 Jul 1;43(25):2372]. Eur Heart J. 2021;42(10):967-984. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1044
2. Ryczkowska K, Adach W, Janikowski K, Banach M, Bielecka-Dabrowa A. Menopause and women's cardiovascular health: is it really an obvious relationship?. Archives of Medical Science. 2023;19(2):458-466. doi:10.5114/aoms/157308.
3. Anagnostis P, Bitzer J, Cano A, et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide. Maturitas. 2020;135:82-88. doi:10.1016/j.maturitas.2020.03.007
4. Schenck-Gustafsson K, Brincat M, Erel CT, et al. EMAS position statement: Managing the menopause in the context of coronary heart disease [published correction appears in Maturitas. 2011 Jun;69(2):e6]. Maturitas. 2011;68(1):94-97. doi:10.1016/j.maturitas.2010.10.005
5. Kocjan T, Preželj J, Pfeifer M, Jensterle Sever M, Čokolič M, Zavrtnik A. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. Zdrav Vestn 2013; 82: 207-17
6. Brincat M, Calleja-Agius J, Erel CT, et al. EMAS position statement: Bone densitometry screening for osteoporosis [published correction appears in Maturitas. 2011 Jun;69(2):e5]. Maturitas. 2011;68(1):98-101. doi:10.1016/j.maturitas.2010.09.009
7. Sloprien R, Wender-Ozegowska E, Rogowicz-Frontczak A, et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. Maturitas. 2018;117:6-10. doi:10.1016/j.maturitas.2018.08.009
8. Lambrinoudaki I, Brincat M, Erel CT, et al. EMAS position statement: managing obese postmenopausal women [published correction appears in Maturitas. 2011 Jun;69(2):e2]. Maturitas. 2010;66(3):323-326. doi:10.1016/j.maturitas.2010.03.025

# Andropavza

Sašo Drobnič

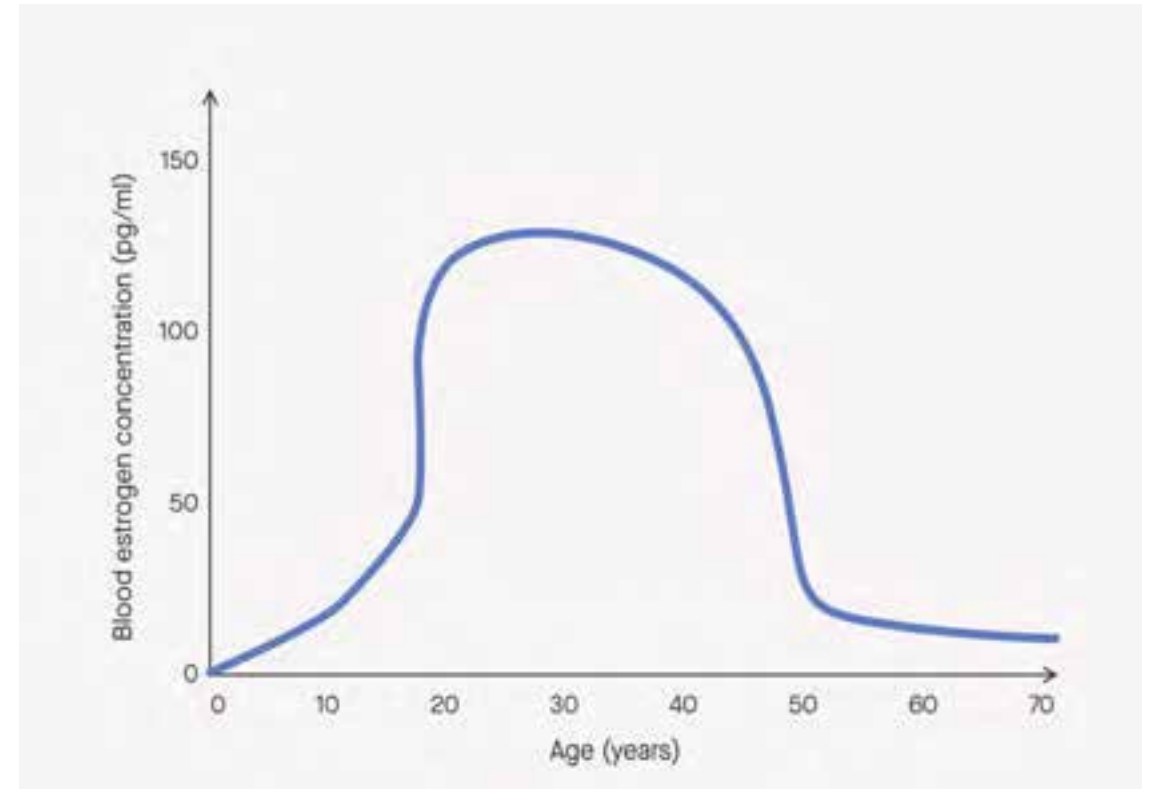
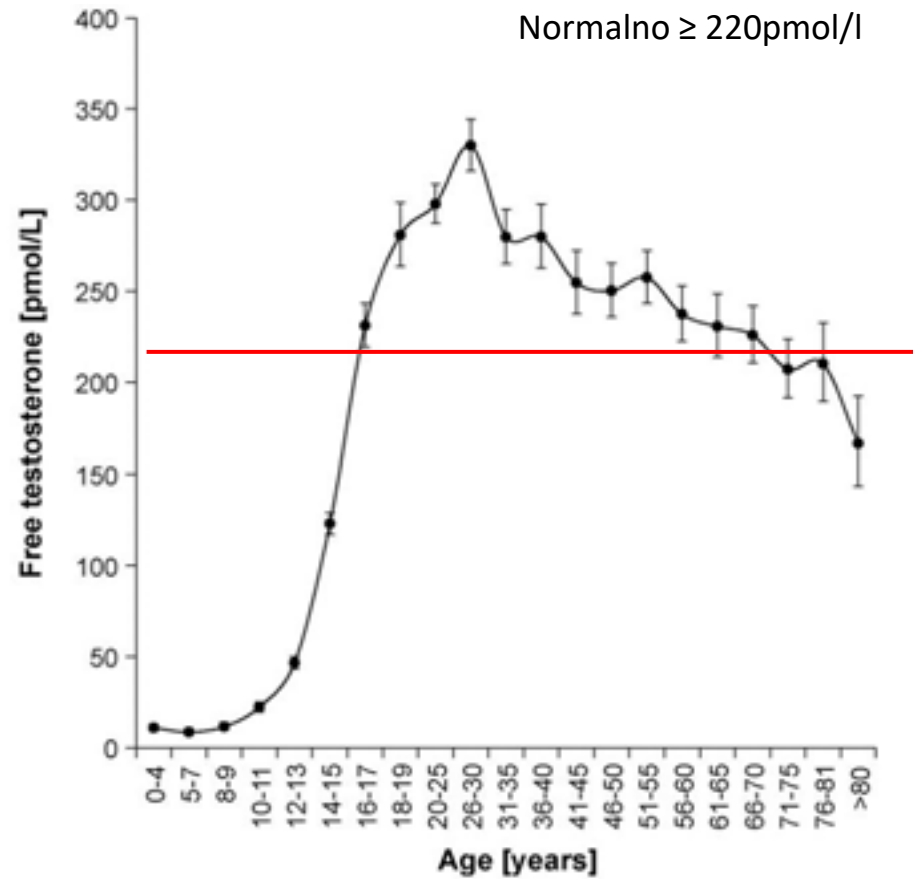
# Etimološko

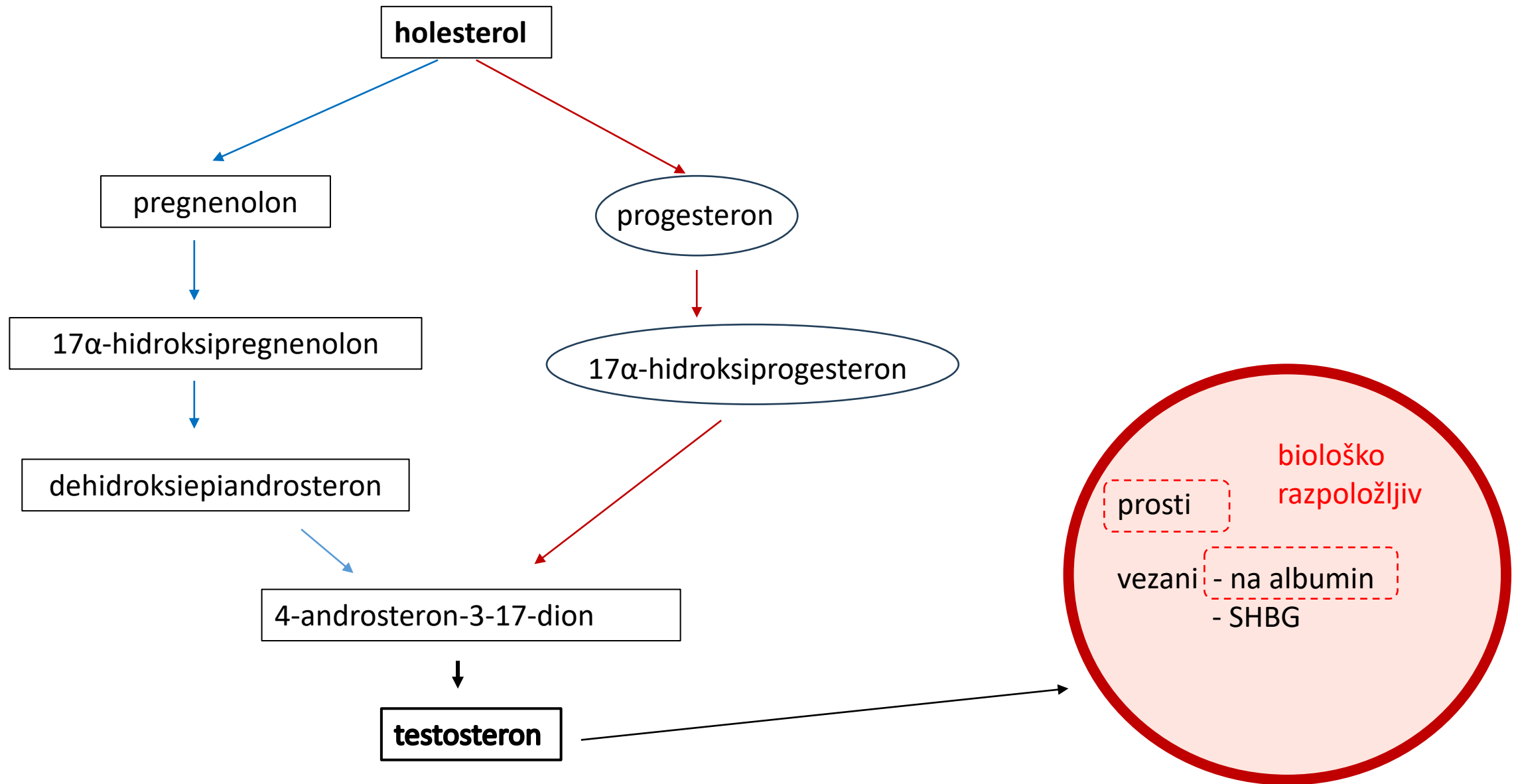
- μήν (men)-mesec
- παῦσις (paûsis)-prenehanje
- ἄνδρας (andros)-moški, vojak

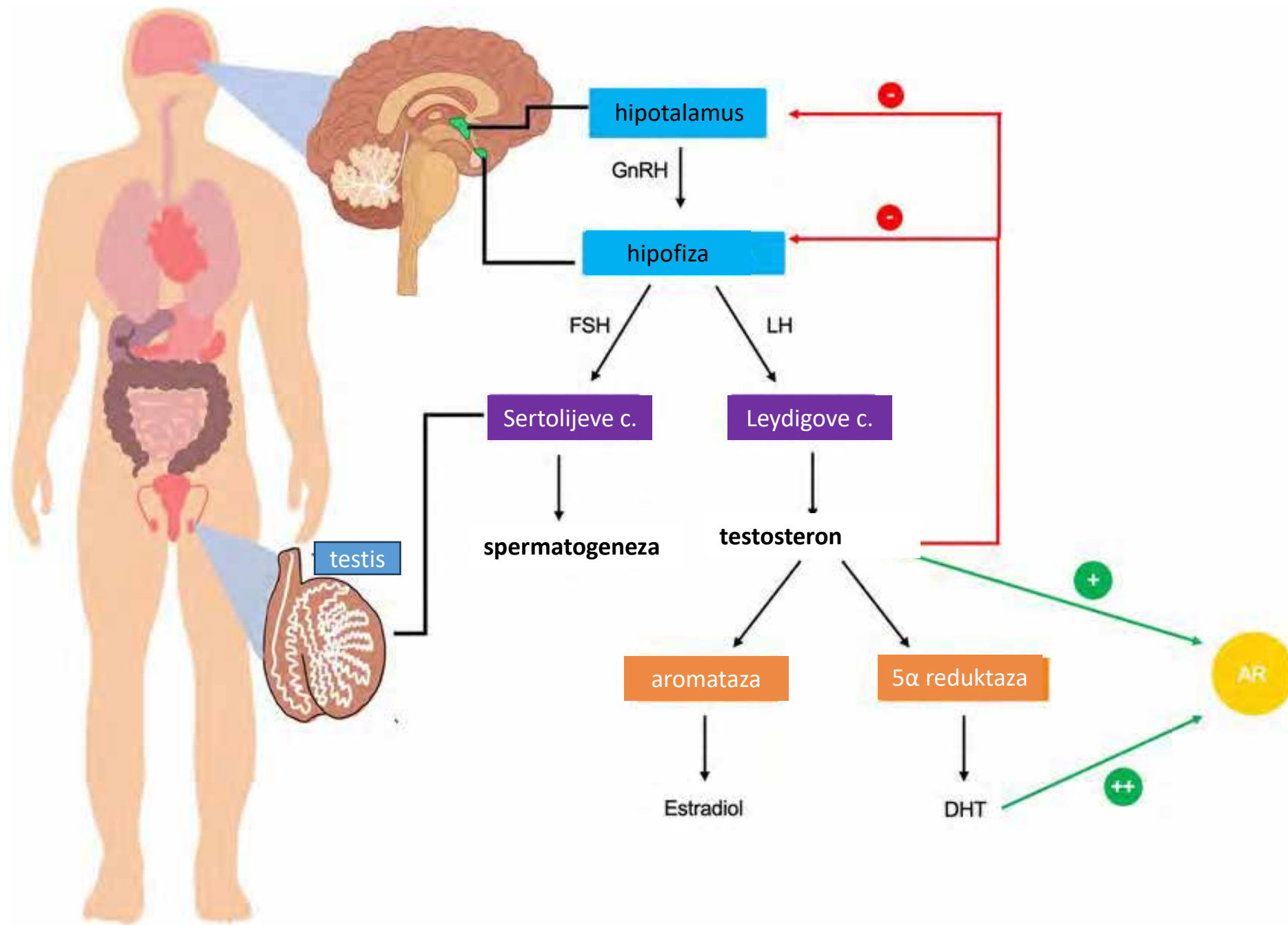
(P)ADAM-(Partial) Androgene Defficiency in Aging Male  
LOH -Late Onset Hypogonadism



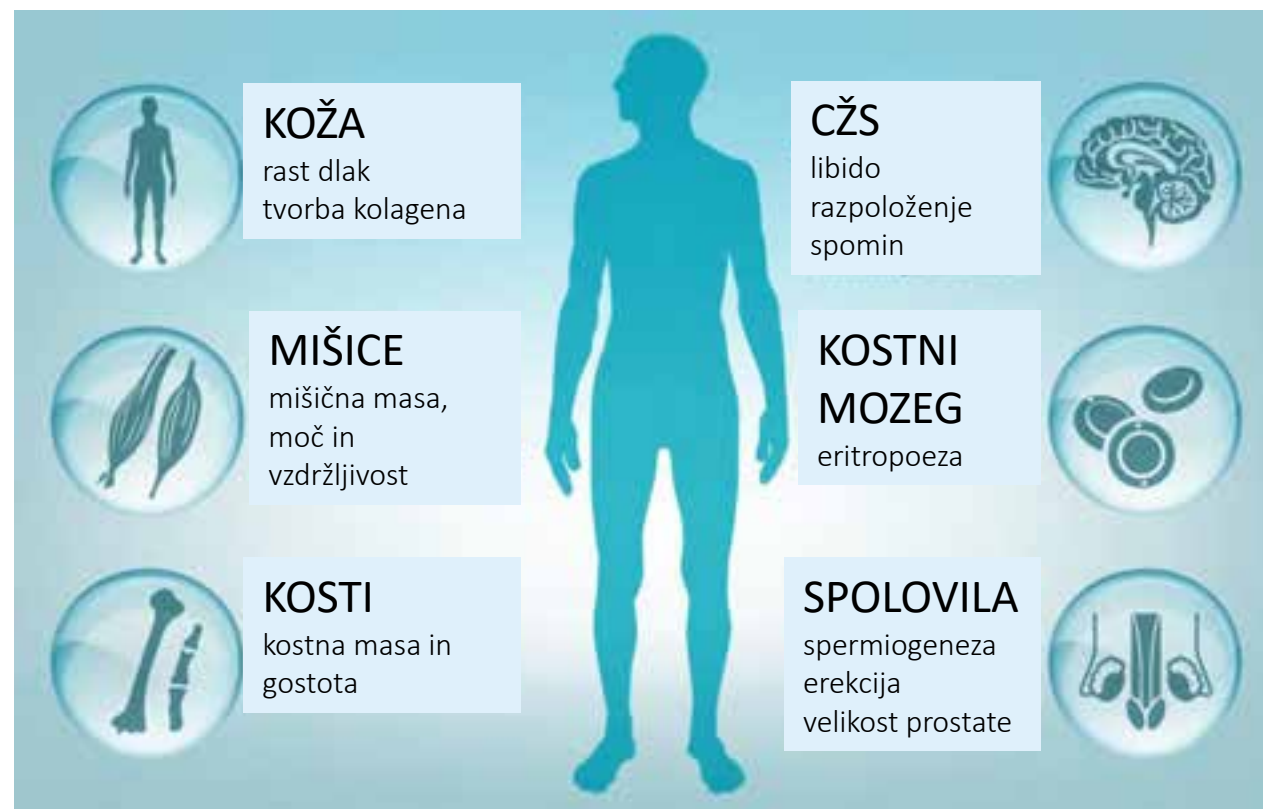
# Hormonske spremembe/leta





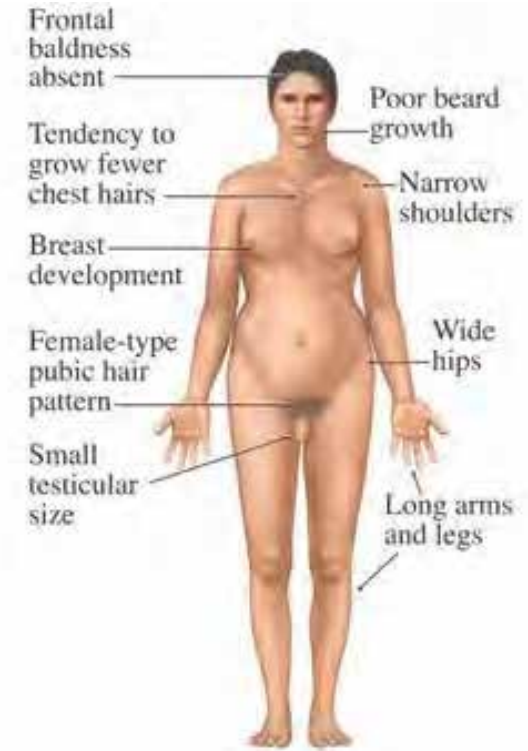


# Učinki testosterona v tkivih



# Vzroki za pomanjkanje T pri mlajših

- Kallmanov sindrom
- Idiopatski hipogonadotropizem
- Hiperprolaktinemija
- Debelost
- Razvojne motnje spolnih žlez (npr. Klinefelter sy)
- Kirurški posegi
  - Testisi
  - Hipofiza
- Kemoterapija
- TRT!



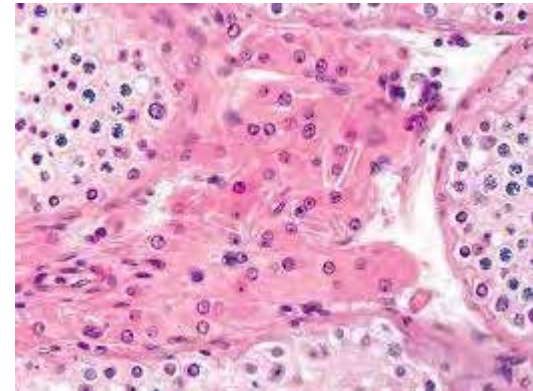
# Padec konc. Testosterona z leti

- 0,4-2%letno po 30
  - 12-13% starejših moških izpolnjuje dg kriterije hipogonadizma
  - EMAS kriteriji:
    - Skupni T <11nmol/l
    - Prosti T < 220 pmol/l (8-11 nmol/l)
    - (*Izključeni tisti z  $\uparrow$  BMI*)
- Le 5% moških starejših kot 70 let!!



# Vplivi na metabolizem testosterona pri starejših

- Manjše število in slabša funkcija Leydigovih celic
- Manjša občutljivost hipotalamo-hipofizno- testikularne osi na inhibicijo
- Nižja amplituda LH kljub normalni frekvenci
- Konc skupnega T pade le za 10%
- Nižja konc prostega T (višja konc, SHBG)
  - Kron stanja ki zvišajo konc SHBG



# Stanja, ki zvišujejo konc. SHBG

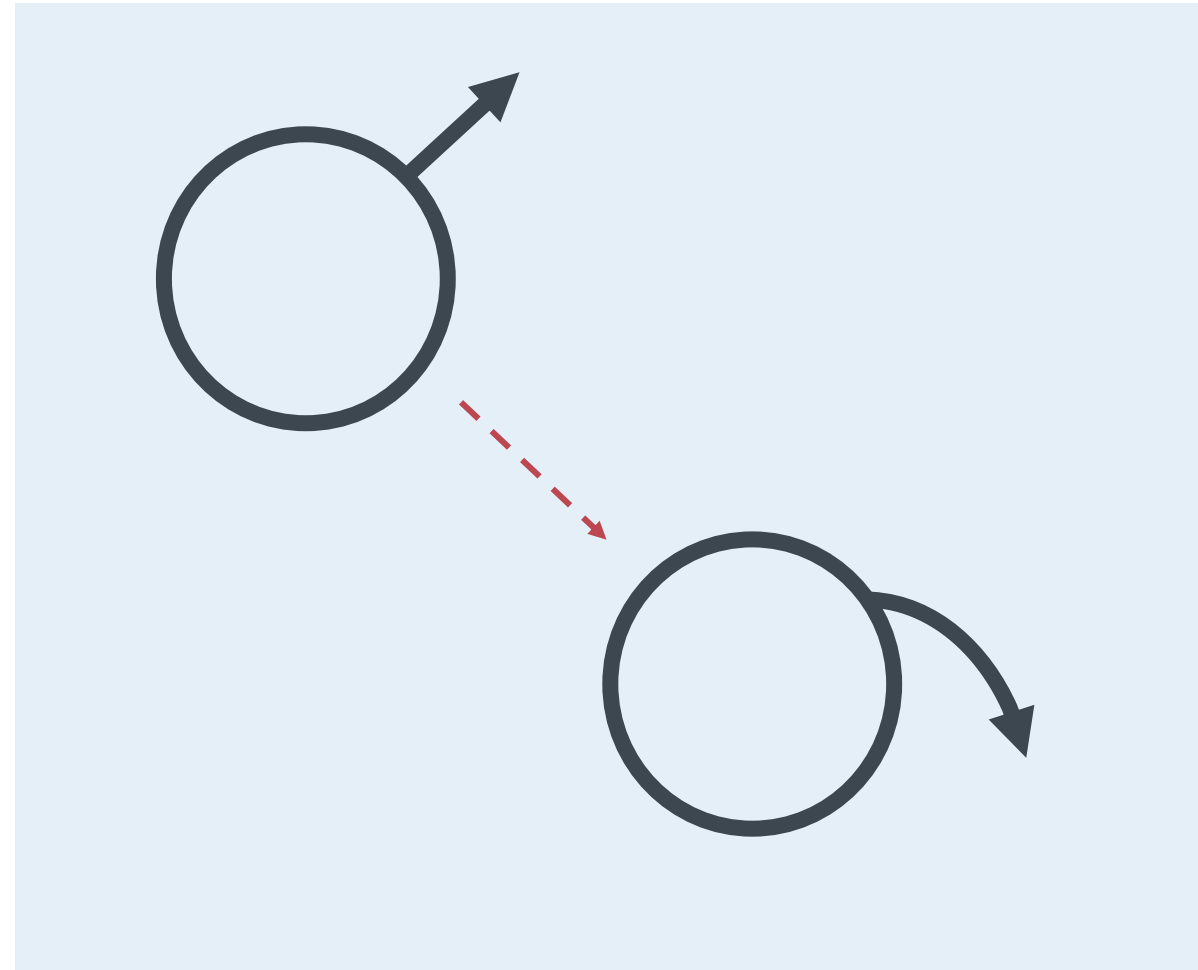
- Staranje
- Kronični infekti (HIV, hepatitis C)
- Hipertiroidizem
- Jeterne okvare, alkoholizem
- Hitro hujšanje
- Zdravila (antikonvulzivi)

# TH ki znižata konc T

- 5 $\alpha$  reduktaza inhibitorji
- KT (Alkili)
- Glukokortikoidi
- Anabolni steroidi
- Opiati
- $\beta$  blokerji, antistatini

# Simptomi LOH

- Seksualni:
  - Zmanjšán libido
  - Motnje erekcije
  - Ni jutranjih erekcij
- Neseksualni
  - Spalne motnje
  - Utrujenost
  - Zmanjšanje mišične mase in moči
  - Razdražljivost
  - Depresija
  - Pomanjkanje koncentracije



# Diagnoza LOH (EMAS)

- erektilna disfunkcija,
- zmanjšan libido,
- odsotnost jutranjih erekcij
- konc.  $T < 11 \text{ nmol/l}$
- konc. prostega  $T < 220 \text{ pmol/l}$ 
  - (pri konc.  $8-11 \text{ nmol/l}$ )



"Low T? How's the rest of my alphabet?"

# KOMU predpisati TRT?

- Simptomatskim z nizko konc. T (pri mlajših od 65 let)
- Izboljšanja pri starejših redkejša, kratkotrajna
- BMD, osteoporoza (?)
- Nejasni vplivi na pojavnost DM, metabolnega sy., depresije, kognitivnih težav
- Tveganje sopojavov večje pri starejših

# TRT pri moških

- 18 milijonov \$ v 1980
- 1,6 milijarde \$ v 2011
- Staranje prebivalstva
- Koristi proti tveganju TRT
- TRT pogostejši zapleti pri starejših moških
- Razlike med sponzoriranimi in nesponzoriranimi študijami



# Zaključek

- TRT je učinkovita pri mlajših simptomatskih pacientih z nizko koncentracijo T
- Učinki pri starejših so slabši, kratkotrajnejši
- Simptomi pomanjkanja T so podobni spremembam zaradi staranja in pridruženih stanj, zapleti zdravljenja so pogostejši
- Skrbno pretehtati indikacije za TRT
- Preprečiti prevelika pričakovanja

# Literatura

Mc Bride J.A., Carson C.C., Coward R.M. Testosterone Deficiency in the Aging Male. Ther Adv Urol 2016 Feb; 8(1): 47–60.

Goldman A.L., Bhasin S., Wu F. C. W., Krishna M., Matsumoto A.M., Jasuja R. A Reappraisal of Testosterone's Binding in Circulation: Physiological and Clinical Implications. Endocr. Rev.. 2017 2017 Aug 1; 38(4): 302–324

Corona G., Rastrelli G., Moprgentaler A., Sforza A., Mannuci E., Maggi M., Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. Review Eur Urol 2017 Dec;72(6):1000-1011

# Načela hormonskega zdravljenja v menopavzi

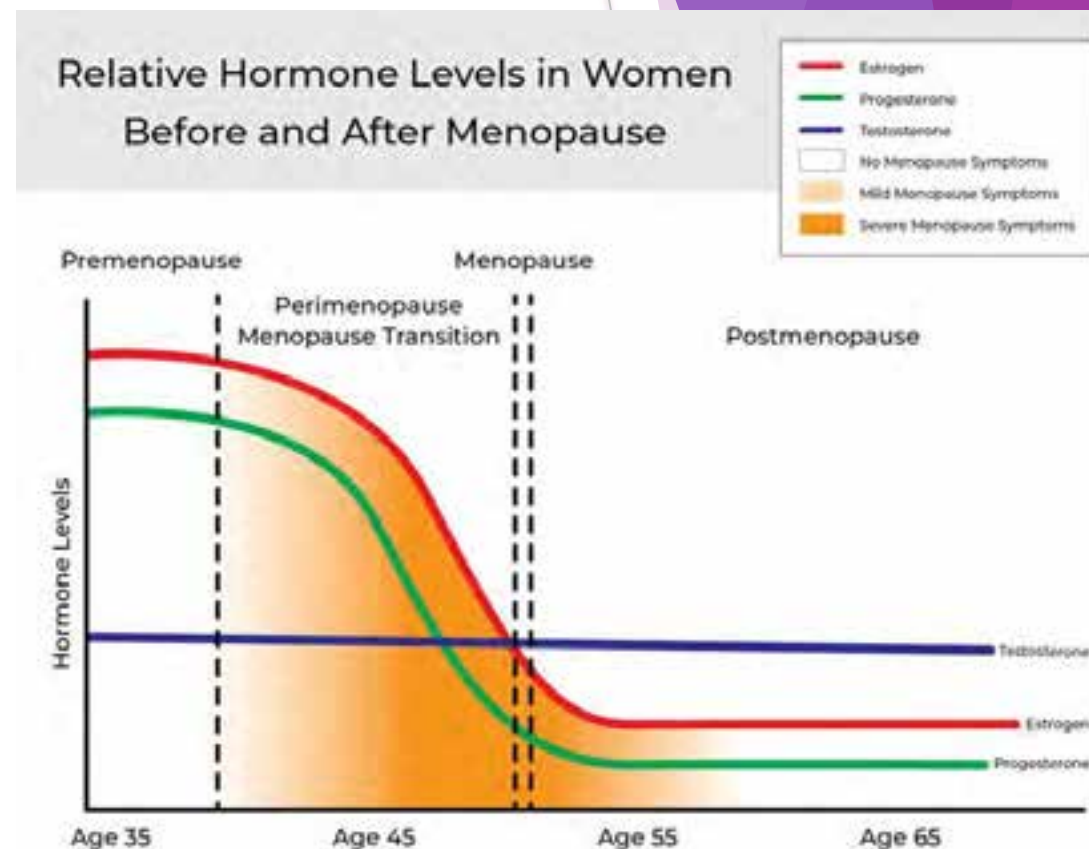
Bojana Pinter

Ginekološka klinika UKCL

Medicinska fakulteta UL

# Hormonsko zdravljenje v menopavzi (HZM)

- ▶ (HNZ: Hormonsko nadomestno zdravljenje)
- ▶ MHT: Menopausal Hormone Therapy
- ▶ **HZM: Hormonsko zdravljenje v menopavzi**
- ▶ Cilj HZM
  - ▶ Obvladovanje vročinskih oblivov
  - ▶ Nespečnost, motnje razpoloženja
  - ▶ Bolečine v sklepih
- ▶ Sistemska HZM ali lokalno HZM (GSM)
- ▶ Nižji odmerki kot pri POI

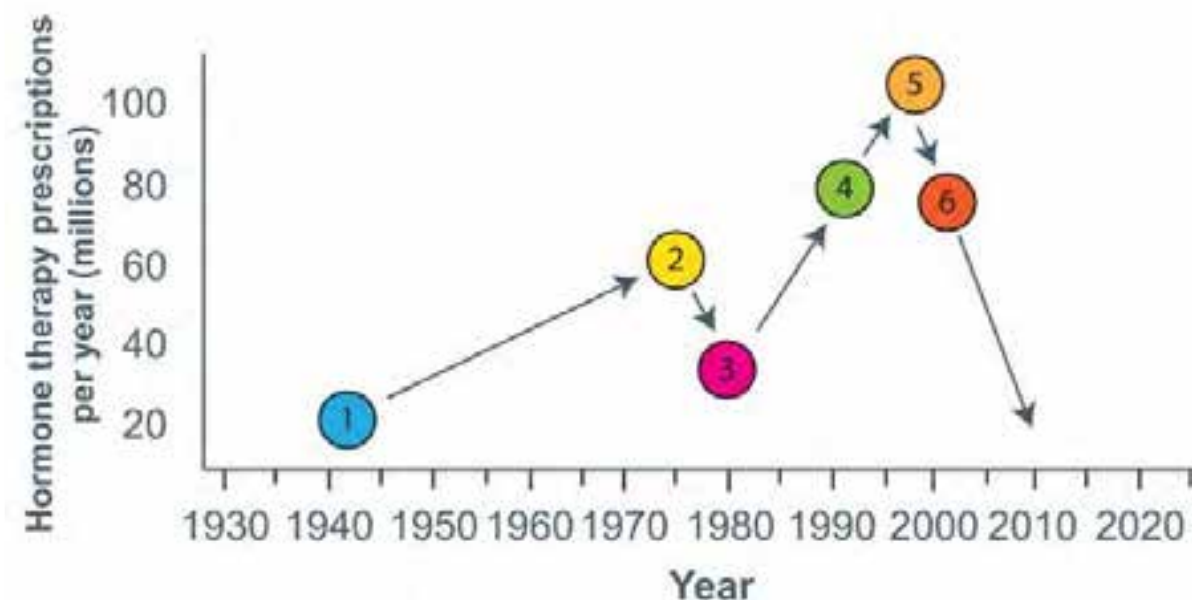


# HZM in tveganja

- ▶ 1931: E iz urina nosečih žensk
- ▶ 1940: konjski E (CEE)
- ▶ 1966: “Feminine Forever”, žensko gibanje
- ▶ 1975: povečano tveganje za raka endometrija ob ET, 1980: uvedena EPT
- ▶ 1991: Nurses’ Health Study - poz. učinek na SŽB
- ▶ 1998: HERS (The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) - random. s placebom
  - ▶ Sekundarna prevencija koronarnih bolezni, povpr. stare 67 let, CEE + MPA; ni razlik v AMI, VTE RR=2,9
- ▶ 2002: WHI (Women’s Health Initiative) - rand. s placebom: 50 - 79 let, povp. 63 let, CEE + MPA
  - ▶ 2013: Nadaljnje analize: tveganje manjše pri 50 - 59 let ali če začne v roku 10 let po M

Cho et al.

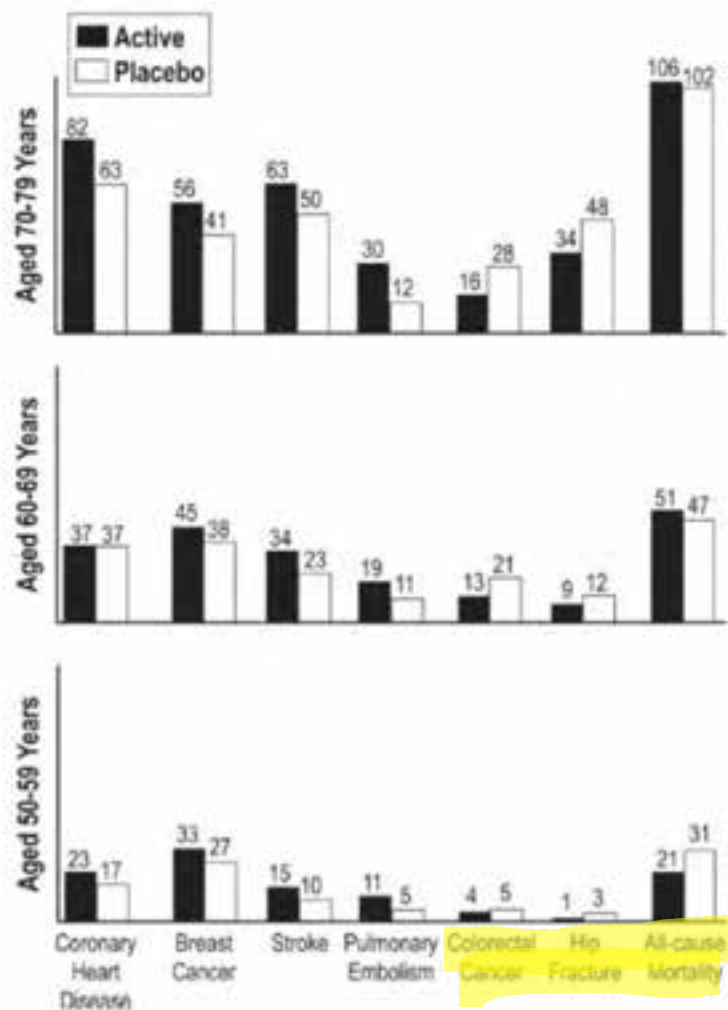
Page 19



## Timeline

- 1 1942: Conjugated equine estrogen first introduced
- 2 1975: Endometrial cancer risk recognized
- 3 1980: Combined estrogen+progestin introduced
- 4 1990s: Nurses' Health Study (1991) + PEPI (1995) published
- 5 1998: HERS trial published
- 6 2002: WHI trial published

## CEE + MPA



## CEE-alone

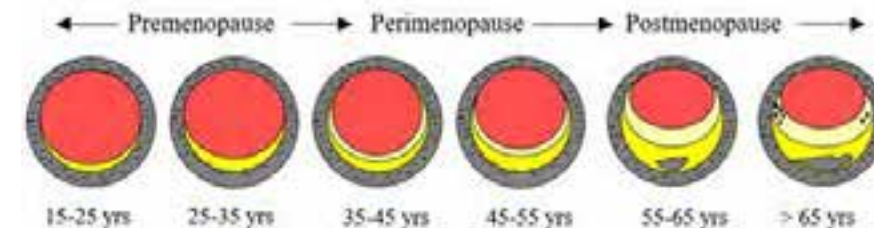
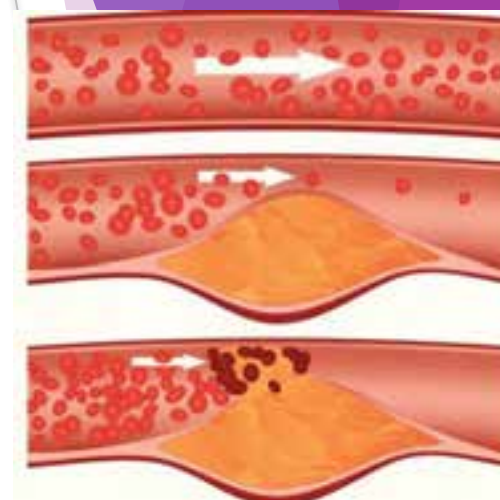
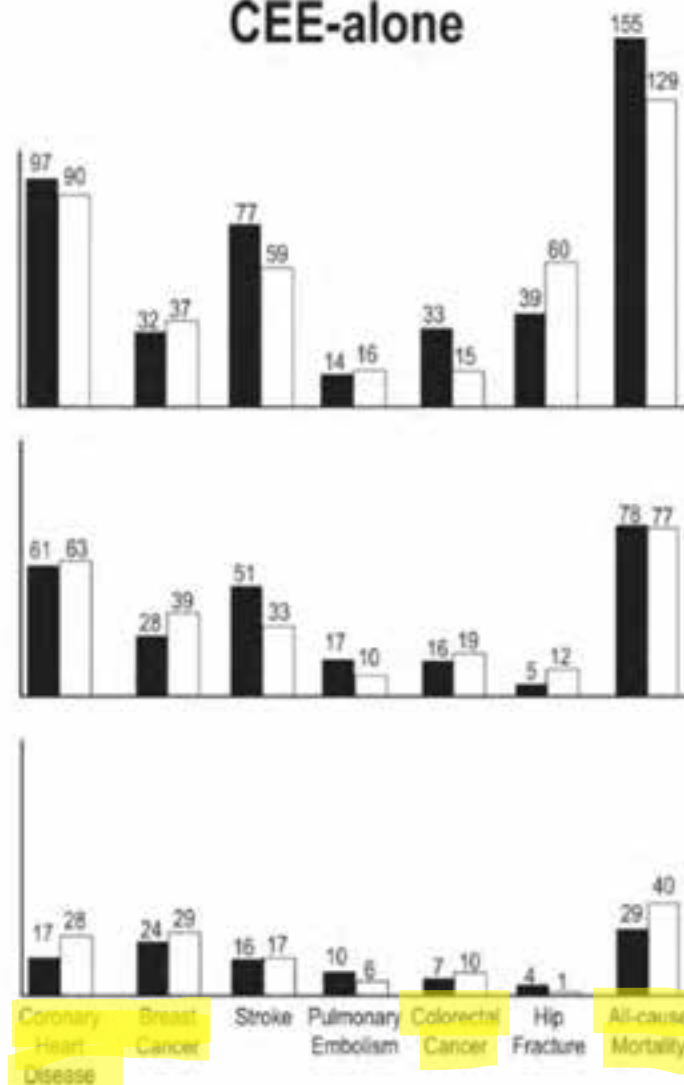


Figure 2:

CEE+MPA and CEE-alone by age

From the Women's Health Initiative hormone therapy trials: absolute risks (cases per 10,000 person-years) for outcomes in the CEE+MPA and CEE-alone by age group. CEE, conjugated equine estrogens; MPA, medroxyprogesterone acetate. Modified from Manson

JE JAMA 2013; 310:1535-68 (15) *Circulation*. 2023 February 14; 147(7): 597-610. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061559.

# The Mis(t)ery of bioidentical hormones

Assoc. Prof. Bojana Pinter, MD, PhD, Spec. in Obs/Gyn, MSc (Econ)  
Division of Obs/Gyn, University Medical Centre Ljubljana, Slomenceva 3, 1000 Ljubljana, Slovenia

## The mis(t)ery of bioidentical hormones:



|                                                              | Bioidentical hormones are comparable to endogenous hormones | Compounding "bioidentical hormones" e.g. progesterone, testosterone |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Structurally are chemically identical to endogenous hormones | YES                                                         | YES                                                                 |
| "Bio" - "natural" from plants                                | NO                                                          | NO                                                                  |
| Absorption and bioavailability are known                     | YES                                                         | NO                                                                  |
| Efficacy is confirmed in randomized controlled studies       | YES                                                         | NO                                                                  |
| Safety and long term health effects confirmed in studies     | YES                                                         | NO                                                                  |

## Background:

compounding "bioidentical hormones" (BHs) for menopausal treatment are by several menopausal women:

- believed compounding "bioidentical hormones" are "bio", therefore they are natural, effective, and harmless
- believed compounding "bioidentical hormones" e.g. in form of creams "are not drugs", but more an "energy and anti-ageing creams".



Claims, that the mood and well-being of perimenopausal woman can be determined by measuring hormones in saliva or blood are misleading. The truth is that these tests only mislead women, that they are seriously and well treated by physicians, who prescribe compounding "bioidentical hormones".

## IMPORTANT:

The patients are not informed by physicians prescribing compounding "bioidentical hormones", that they are being treated with uncontrolled drugs with unknown safety and efficacy.

## Conclusions:

In spite of the fact, that there are no control studies on safety and side effects of compounding "bioidentical hormones", as for any other hormonal drugs, physicians who prescribe compounding "bioidentical hormones" give the patients false confidence that these products are harmless or even safer than conventional drugs. This misleading counselling and practice raises the questions of physicians' ethical responsibility, professional and criminal liability.



# Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial

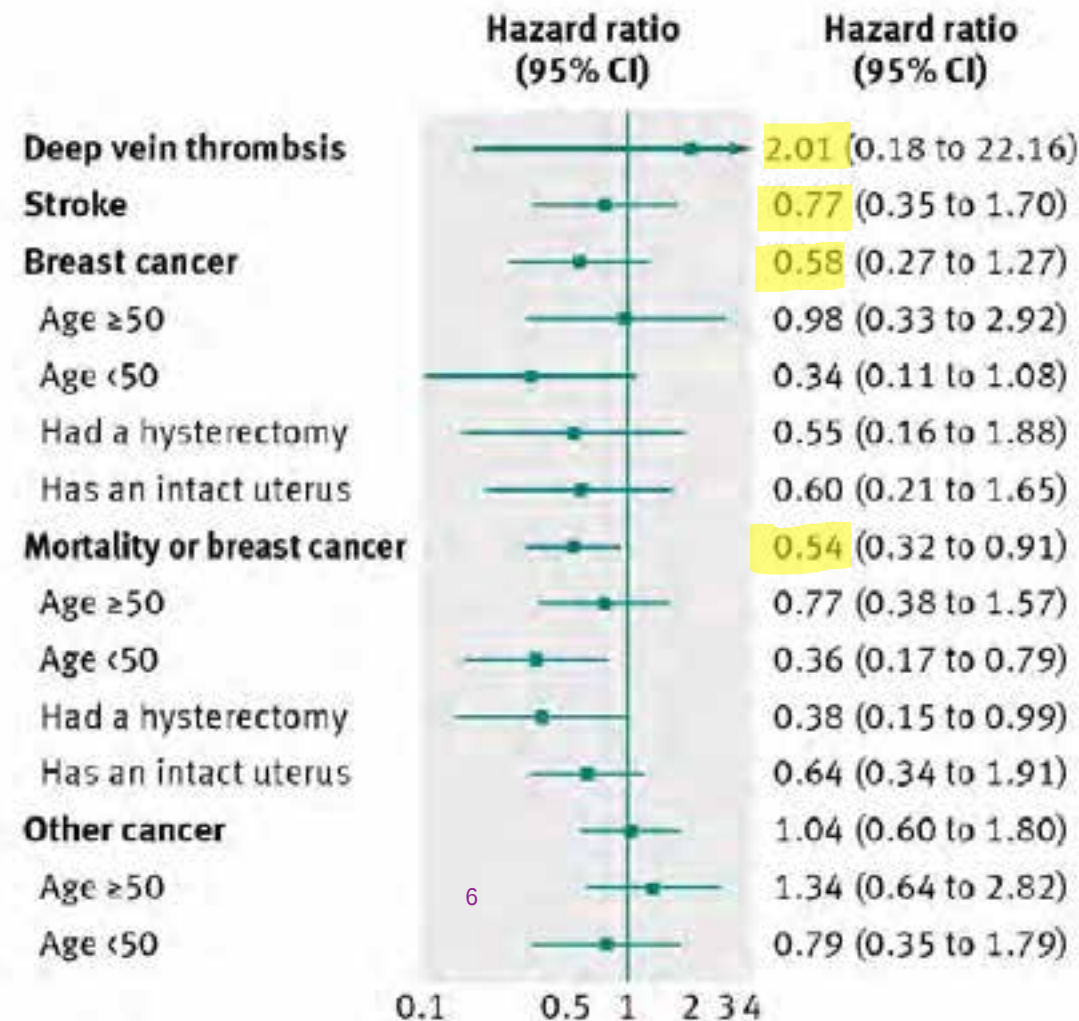
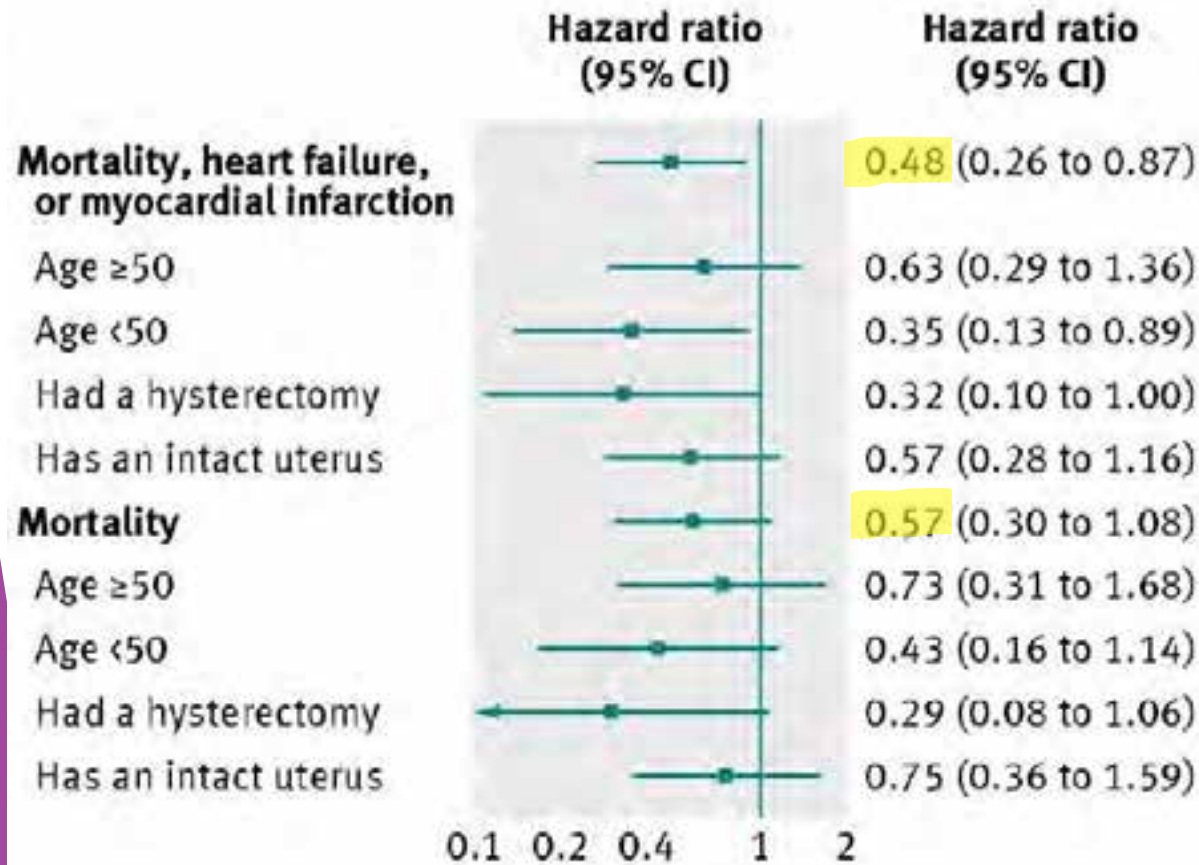
BMJ

BMJ 2012;345:e6409 doi: 10.1136/bmj.e6409 (Published 9 October 2012)

OPEN ACCESS

Louise Lind Schierbeck *registrar*<sup>1</sup>, Lars Rejnmark *associate professor, consultant*<sup>2</sup>, Charlotte Landbo

Začetek jemanja HNZ v roku 2 let od menopavze



# HZM: Komu, kdaj, kaj, kako dolgo?



- ▶ HZM: zmanjša umrljivost zaradi koronarne srčne bolezni za 50% in umrljivost (vsi vzroki) za 30%
- ▶ Koristi HZM pretehtajo tveganja, ob upoštevanji KI
  - ▶ Začetek  $\leq 10$  let po menopavzi ali starost  $\leq 60$  let
- ▶ Zmerno do hudo izraženi simptomi (npr.  $> 6$  oblivov na dan)
- ▶ Preventiva kroničnih bolezni ni indikacija za HZM
- ▶ Mednarodna stališča: EMAS, IMS, NAMS
- ▶ Strokovna stališča SZRM o menopavzni medicini
- ▶ 1. izbira: Body(Bio)-identical hormones: telesu identični hormoni
  - ▶ Sistemsko: estradiol - E2 in progesteron - P4, če ima ženska maternico
- ▶ 2. izbira: HZM z telesu neidentičnimi progestogeni
- ▶ Začnemo z najnižjimi odmerki

HT initiated  $<10$  years after menopause from Cochrane Review (1

|                 | Relative Effect (95% CI)                                             |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------|
| Death All Cause | RR 0.70 (95% CI 0.52–0.95)                                           |
| Death from CHD  | RR 0.52 (95% CI 0.29–0.96)                                           |
| VTE             | RR 1.74 (95% CI 1.11–2.73) Absolute risk increase 0.008 with NNT 114 |
| Stroke          | RR 1.37 (95% CI 0.80–2.34)                                           |

Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3. Art. No.: CD002229.

# Estrogeni

- ▶ Peroralno: mtb v jetrih
  - ▶ ↑ vezalnih globulinov, HDL holesterol, TAG, f. strjevanja krvi, žolča
  - ▶ Oralni: mikronizirani 17-beta E2
- ▶ Transdermalno: ni prvega prehoda skozi jetra
  - ▶ Enako učinkovit kot oralni E2
  - ▶ ↓ vpliva na lipide, f. strjevanja krvi (VTE)
  - ▶ Enako učinkovito za zaščito kosti
- ▶ Vaginalno E2, E3
  - ▶ Nizki odmerki: GSM



# Transdermalni estrogen v spreju

- ▶ Notranja stran podlahti, notranja stran stegen
- ▶ **Zjutraj**
  - ▶ Maks. konc. med 2. - 6. uro zjutraj
- ▶ Sušenje na zraku 2 minuti
- ▶ 1 ura brez dotika, tuširanja
  - ▶ Druge osebe, domače živali!
  - ▶ **Natančno prebrati navodila**
- ▶ 1 - 3 razprški
  - ▶ Dvig po 4 tednih, če ni dovolj učinkovito
- ▶ Kontrola čez 3 - 6 mesecev



- ▶ 1 razpršek < 1 mg oral. E2
- ▶ 1 - 2 razprška: 1 mg oral. E2
- ▶ 2 - 3 razprški: 2 mg oral. E2

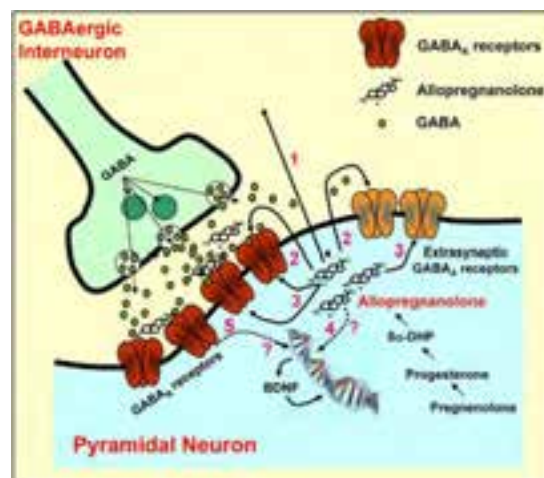
# HNZ - estrogeni



## 4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- obstoječi rak dojke, sum nanj ali anamneza o njem
- znani ali domnevni od estrogena odvisni maligni tumorji ali sum nanje (npr. rak endometrija)
- diagnostično nepojasnjena krvavitev iz spolovil
- nezdravljena hiperplazija endometrija
- predhodna ali obstoječa venska trombembolija (globoka venska tromboza, pljučna embolija)
- znane trombembolične motnje (npr. pomankanje proteina C, proteina S, ali antitrombina, glejte poglavje 4.4)   ?, lahko transdermalno
- aktivno ali nedavno tromboembolično obolenje arterij (npr. angina pectoris, miokardni infarkt)
- akutno obolenje jeter ali obolenje jeter v anamnezi, dokler se kazalci delovanja jeter ne vrnejo na normalne vrednosti
- porfirija

# HNZ - progestogeni



PERORALNO 100 - 200 mg (SmPC UK za HMZ z E)  
zvečer

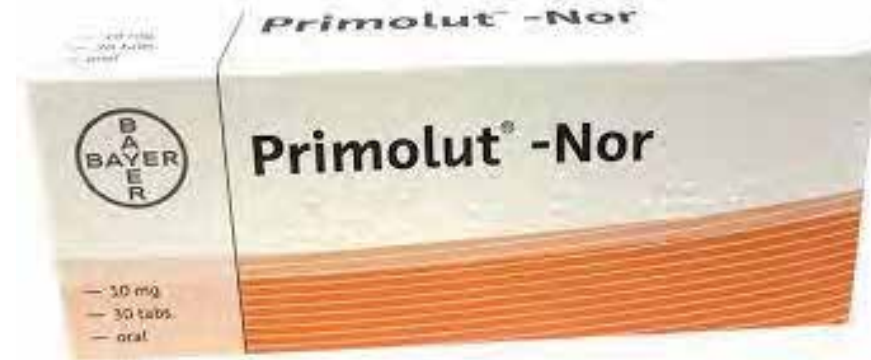
## 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- zlatenica,
- huda jetrna okvara,
- nediagnosticirana krvavitev iz nožnice,
- karcinom mlečnih žlez ali genitalnega trakta,
- tromboflebitis, ??
- trombembolične motnje,
- možganska krvavitev,
- porfirija,
- zadržani splav,
- prezgodnja ruptura membran (PPROM) (glejte poglavje 4.4),
- alergija na oreščke ali sojo (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo DABROSTON je kontraindicirano v naslednjih primerih:

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- tumorji, odvisni od progesterona v anamnezi (npr. meningiom),
- nepojasnjene vaginalne krvavitve,
- hude motnje v delovanju jeter, idiopatski <sup>1</sup>ikterus v nosečnosti, Dubin-Johnsonov sindrom (konstitucijska hiperbilirubinemija), Rotorjev sindrom (idiopatska hiperbilirubinemija),
- kontraindikacije za uporabo estrogenov je treba upoštevati, kadar se le-ti uporabljajo v kombinaciji z didrogesteronom.

# Primolut - Nor



Ena tableta vsebuje 5 mg noretisteronacetata.

Zdravilo Primolut Nor je indicirano za zdravljenje disfunkcijskih krvavitev, primarne in sekundarne amenoreje, predmenstrualnega sindroma, ciklične mastopatije, endometrioze in za prestavitev mesečne krvavitve

Po peroralni uporabi se noretisteron delno presnovi v etinilestradiol, kar ustreza odmerku približno 4 – 6 mikrogramov na 1 mg peroralno vzetega noretisterona/noretisteronacetata (glejte poglavje 5.2).

Zaradi delne presnove noretisterona v etinilestradiol, se pričakuje da je farmakološki učinek pri uporabi zdravila Primolut Nor podoben kot so ga opazili pri uporabi kombiniranih peroralnih kontraceptivov. Zato je treba dodatno upoštevati naslednja splošna opozorila povezana z uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov.

**1 tabl. Primolut-Nor = 1 tabl Stediril-m (EE)**

## ► KONTRAINDIKACIJE enake kot za KOMBINIRANO HORMONSKO KC

### 4.3 Kontraindikacije

Zdravila Primolut Nor se ne sme jemati v primeru spodaj naštetih stanj. Če se katero od teh stanj prvič pojavi med jemanjem zdravila Primolut Nor, je treba z uporabo zdravila takoj prenehati.

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, nevedeno v poglavju 6.1
- nosečnost ali sum na nosečnost
- dojenje
- prisotnost ali anamneza venskih ali arterijskih trombotičnih / trombemboličnih dogodkov (npr. globoke venske tromboze, pljučne embolije, miokardnega infarkta) ali cerebrovaskularnih dogodkov
- prisotnost ali anamneza prodromov tromboze ( npr. prehodne ishemične atake, angine pectoris)
- veliko tveganje za vensko ali arterijsko trombembolijo (glejte poglavje 4.4)
- napadi migrene z žariščnimi nevrološkimi simptomi v anamnezi
- sladkorna bolezen z zapleti na ožilju
- prisotnost ali anamneza hude bolezni jeter, če se kazalci delovanja jeter še niso normalizirali
- prisotnost ali anamneza benignih ali malignih jetrnih tumorjev
- znane maligne bolezni, občutljive za spolne steroide (npr. rak spolnih organov ali dojk) ali sum nanje

# Tibolon

Zdravilo Livial je indicirano za:

- zdravljenje simptomov pomanjkanja estrogena pri ženskah po menopavzi, več kot eno leto po menopavzi,
- preventivo osteoporoze pri ženskah po menopavzi z velikim tveganjem za zlome kosti v prihodnosti, ki ne prenašajo drugih odobrenih zdravil za preventivo osteoporoze ali ki imajo kontraindikacije za njihovo uporabo (glejte tudi poglavje 4.4).

Pri vseh bolnicah mora odločitev o uvedbi terapije z zdravilom Livial temeljiti na individualni oceni celokupnega tveganja, zlasti pri bolnicah v starosti nad 60 let pa mora vključevati tudi oceno tveganja za možgansko kap (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

## Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Po peroralni uporabi se tibolon hitro presnovi v tri spojine, ki vse prispevajo k farmakodinamičnemu profilu zdravila Livial. Dva od presnovkov ( $3\alpha$ -OH-tibolon in  $3\beta$ -OH-tibolon) imata estrogenu podobno delovanje, tretji ( $\Delta 4$ -izomer tibolona) pa ima progestogenom in androgenom podobno delovanje.



# HNZ - ciklično kombinirano (še MC)

## ► 21 dni, 7dni premora



2 mg E2 valerat (bele)  
2 mg E2 valerat + 0,5 mg norgestrel (rjave)  
- višji odmerki: mlajše ženske



Izhod v sili:  
Brez 6 rdečih tabl.  
- 6 dni premora)

Tudi:



2-3 razprške

ali



1 tabl

**+ progestogen zadnjih 12 – 14 dni** (Utrogestan 200 mg, Dabroston 10-20 mg)

# HNZ - sekvenčno kombinirano (še MC)

## ► 28 dni, neprekinjeno

1 mg E2 (rdeče)  
1 mg E2 + 1 mg  
noretisteronacetat  
(bele)  
- nižji odmerki: po  
40. letu



2 mg E2 (modre),  
2 mg E2 + 1 mg  
noretisteronacetat (bele)  
1 mg E2 (rdeče)  
- višji odmerki: pred 40. letom

Tudi:



1-3 razprške

ali



0,5 - 1 tabl

**+ progestogen  
zadnjih 12 – 14 dni  
(15 dni) (Utrogestan  
200 mg, Dabroston  
10-20mg)**



# HNZ - kontinuirano kombinirano

► 28 dni, neprekinjeno, po menopavzi



1 mg E2  
+ 0,5 mg  
noretisteronacetat



1 mg E2  
+ 2 mg  
drospirenon



2 mg E2  
+ 1 mg  
noretisteronacetat

Tudi:



1-3 razprške

ali



0,5 - 1 tabl

+



5 let

ali



100-300mg

ali



10-20mg

# Choice of progestogen for endometrial protection in combination with transdermal estradiol in menopausal women



Contents lists available at [ScienceDirect](#)  
**Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**  
Journal homepage: [www.elsevier.com/locate/bepm](http://www.elsevier.com/locate/bepm)



Progestogens for endometrial protection in combined menopausal hormone therapy: A systematic review

Petra Stute (Deputy Head Gynecological Endocrinology and

Available online 22 August 2023, 101815

# Lenzetto®

Lenzetto® moč transdermalnega pršila z individualnim odmerjanjem

- ✓ Individualno odmerjanje (1–3 razprške dnevno)<sup>1</sup>
- ✓ Zmanjša število zmernih do hudih vročinskih valov<sup>2</sup>
- ✓ Zmanjša intenzivnost vročinskih valov<sup>3</sup>

**Možne kombinacije transdermalnega pršila Lenzetto® in progestogena za zaščito endometrija pri ženskah v menopavzi<sup>1</sup>.**

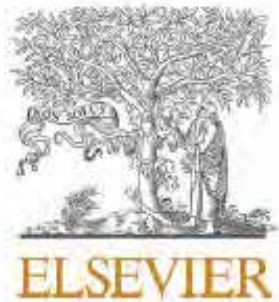
|                             |                   |                           | Lenzetto®<br>1 razpršek | Lenzetto®<br>2 razprška | Lenzetto®<br>3 razprški |
|-----------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>Gestagen</b>             | <b>Odmerjanje</b> | <b>Shema</b>              |                         |                         |                         |
| progesteron mikroniziran    | peroralno         | sekvenčno<br>kontinuirano | 200mg<br>100mg          | 200–300mg<br>200mg      | 300–400mg<br>300mg      |
| didrogesteron               | peroralno         | sekvenčno<br>kontinuirano | 10mg<br>5–10mg          | 10–20mg<br>10mg         | 20mg<br>20mg            |
| levonorgestrel intrauterini | IUD               | kontinuirano              | 20µg                    | 20µg                    | 20µg                    |

<sup>1</sup>Prilagojeno po Mueck A. O., Römer T, Choice of progestogen for endometrial protection in combination with transdermal estradiol in menopausal women (2018); Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation. 2018; 20180033

**Lenzetto® 17β** – estradiol, transdermalno pršilo za hormonsko nadomestno zdravljenje



**NICE: mikro. progesteron**  
ne glede na odmerek E2:  
- Sekvenčno: 200 mg  
- Kontinuirano: 100 mg  
<https://www.nice.org.uk/guidance/NG23>



Contents lists available at ScienceDirect

Maturitas

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/maturitas](http://www.elsevier.com/locate/maturitas)



## Practice Guidelines

**Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT):** a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. MHT Eligibility Criteria Group



- Category 1: No restriction on the use of MHT
- Category 2: The benefits outweigh the risks.
- Category 3: The risks generally outweigh the benefits.
- Category 4: MHT Should not be used

We made explicit judgements on the certainty of the evidence for each outcome of interest according to GRADE criteria [10]. Quality was classified as high (A), moderate (B), low (C) or very low (D), based on several factors (including risk of bias, inaccuracy, inconsistency, lack of directionality and publication bias). In those systematic reviews where

**Table 1**  
Age, duration and MHT eligibility criteria

| Condition            |          | Combined MHT |             | Oestrogens-only MHT |             | Tibolone             | Local MHT <sup>1</sup> | Clarifications                                                                                                                                                                   |
|----------------------|----------|--------------|-------------|---------------------|-------------|----------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Age                  | Duration | Oral         | Trsd        | Oral                | Trsd        |                      |                        |                                                                                                                                                                                  |
| <40 <sup>2,*</sup>   | <5 years | 1C           | 1           | 1C                  | 1C          | NA                   | 1                      | * For tibolone, the available evidence is for safety with respect to the risk of VT/PE and breast cancer (>50 years). There is no evidence for cardiovascular risk.              |
|                      | ≥5 years | 1C           | 1C          | 1C                  | 1C          | NA                   | 1                      |                                                                                                                                                                                  |
| 40–44 <sup>3,*</sup> | <5 years | 2C           | 1C          | 2C                  | 1C          | 2C**                 | 1                      | ** The available evidence is low due to the limited number of cases included in the studies. The clear benefit of using MHT in women under 50 years of age should be considered. |
|                      | ≥5 years | 2C           | 2C          | 2C                  | 2C          | 2C**                 | 1                      |                                                                                                                                                                                  |
| 45–49 <sup>3,*</sup> | <5 years | 2C           | 2C          | 2C                  | 1C          | 2C**                 | 1                      |                                                                                                                                                                                  |
|                      | ≥5 years | 2C           | 2C          | 2C                  | 2C          | 2C**                 | 1                      |                                                                                                                                                                                  |
| 50–59                | <5 years | 2B           | 2B          | 2B                  | 2B          | 2C                   | 1                      | *** MHT Continuation (Category 2)/MHT initiation >10 years after menopause (Category 3)                                                                                          |
|                      |          |              |             |                     |             | (<55)<br>1C<br>(>55) |                        |                                                                                                                                                                                  |
|                      | ≥5 years | 2B           | 2B          | 2B                  | 2B          | 2C                   | 1                      |                                                                                                                                                                                  |
|                      |          |              |             |                     |             | (<55)<br>1C<br>(>55) |                        |                                                                                                                                                                                  |
| 60–69                | <5 years | 2/<br>3B***  | 2/<br>3B*** | 2/<br>3B***         | 2/<br>3B*** | 2C                   | 1                      |                                                                                                                                                                                  |
|                      | ≥5 years | 2/<br>3***   | 2/<br>3***  | 2/<br>3***          | 2/<br>3***  | 2C                   | 1                      |                                                                                                                                                                                  |
| >70                  | <5 years | 3D           | 3D          | 3D                  | 3D          | 2C                   | 1                      |                                                                                                                                                                                  |
|                      | ≥5 years | 3D           | 3D          | 3D                  | 3D          | 3C                   | 1                      |                                                                                                                                                                                  |

MHT: menopausal hormonal therapy; NA = not applicable due to lack of available evidence; Trsd = transdermal; VT/PE: venous thrombosis/pulmonary embolism

<sup>1</sup> For easy to understand, no quality studies address the local administration of estrogens and the co-morbidities analyzed. Thus, expert opinion has rated these situations based on biological plausibility and clinical experience

<sup>2</sup> The group of menapauses under 40 is defined now by the term premature ovarian insufficiency (POI). Guidelines suggest that MHT should be continued until the average age of menopause (age 50–51 years) to prevent premature bone loss, coronary heart disease, stroke, and an increased risk of dementia. At that point, if MHT is stopped and menopausal symptoms are moderate to severe, the same discussion of potential risks and benefits of MHT should take place.

<sup>3</sup> If hormonal contraception is needed, it is recommended to maintain it until age 50.

Table 2

## Medical conditions and MHT eligibility criteria

| Condition              |                               | Combined MHT |                | Oestrogens-only MHT |                | Tibolone       | Local MHT <sup>a</sup> | Clarifications                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------|-------------------------------|--------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |                               | Oral         | Trsd           | Oral                | Trsd           |                |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Thrombotic risk        | VT/PE without anticoagulation | 4B           | 3C             | 4B                  | 3C             | NA             | 1                      | * If necessary, the transdermal MHT is preferred (expert opinion).                                                                                                                                                                                                                                          |
|                        | VT/PE with anticoagulation    |              | 3D*            |                     | 3D*            |                |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                        | Asymptomatic thrombophilia    | 4B           | 2B             | 3B                  | 2B             | NA             | 1                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Neurological disorders | Migraine Without aura         | 2C*          | 2              | 2                   | 2              | NA             | 1                      | Continuous administration of MHT can avoid the estrogen withdrawal migraine<br>* The administration of an antiplatelet agent may be considered (expert opinion).<br>O (Onset): Migraine occurs before MHT).<br>C (continuation): migraine occurs after MHT).                                                |
|                        | Migraine With aura            | 3D*          | 2C (O)/3C* (C) | 3D*                 | 2C (O)/3C* (C) | 2C (O)/3C* (C) | 1                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                        | Tension headache              | 1B           | 1B             | NA                  | NA             | 1              | 1                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Cardiovascular disease | Stroke                        | 3A           | 3A/D2*         | 3A                  | 3A/2D*         | NA             | 1                      | *Exception: young women whose stroke is not due to arteriosclerosis, or after haemorrhagic strokes with a normal coronary history and without other associated RF (diabetes mellitus, smoking, hypertension or dyslipidaemia). Expert opinion.<br>* No ischaemic cause of AMI or other RF (Expert opinion). |
|                        | Non-fatal AMI                 | 3A/2D*       | 3A/2D*         | 3A/2C**             | 3A/2C***       | NA             | 1                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

\*\* Those who have undergone coronary artery bypass grafting with saphenous vein grafting have a better prognosis if they are under MHT with oestrogen alone at the time of revascularisation. Therefore, in these patients it could be recommended to maintain MHT.

**Table 2**  
Medical conditions and MHT eligibility criteria

| Condition          |                                                       | Combined MHT  |            | Oestrogens-only MHT |        | Tibolone | Local MHT <sup>a</sup> | Clarifications                                                                                         |
|--------------------|-------------------------------------------------------|---------------|------------|---------------------|--------|----------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |                                                       |               |            |                     |        |          |                        |                                                                                                        |
|                    |                                                       | Oral          | Trsd       | Oral                | Trsd   |          |                        |                                                                                                        |
| Smoking            | Angina                                                | 2A/<br>3D*    | 2A/<br>3D* | 2A/<br>3D+          | 2A/3D* | NA       | 1                      | *ischaemic cause or with other RFs (Expert opinion).                                                   |
|                    | High blood pressure                                   | 2B/<br>1A**** | 2B         | 2B/<br>1B****       | 2B     | 2B       | 1                      | *** Combination of oestradiol + drospirenone.<br>**** Combination of oestradiol + noretisterone.       |
|                    | Metabolic disorders related to the metabolic syndrome | 3C            | 2C         | 3C                  | 2C     | NA       | 1                      |                                                                                                        |
|                    | Diabetes mellitus                                     | 1B            | 1D         | 2C                  | 1D     | NA       | 1                      |                                                                                                        |
|                    | Hypercholesterolemia                                  | 1D            | 1D         | 1D                  | 1D     | NA       | 1                      |                                                                                                        |
| Digestive Diseases | Hypercholesterolemia and diabetes                     | 1C            | 1C         | 1C                  | 1C     | NA       | 1                      |                                                                                                        |
|                    | BMI 25-30 kg/m2                                       | 2B            | 1B         | 2B                  | 1B     | NA       | 1                      |                                                                                                        |
|                    | BMI >30 kg/m2*                                        | 3B            | 2B         | 3B                  | 2B     | NA       | 1                      | * No data in women with BMI>35.                                                                        |
|                    | Inflammatory bowel disease*                           | 2D            | 1D         | 2D                  | 1D     | NA       | 1                      | * Assess additional thrombotic risk factors.                                                           |
|                    | History of hepatitis C                                | 2C            | 2C         | 2C                  | 2C     | NA       | 1                      |                                                                                                        |
|                    | Acute hepatitis                                       | 4/<br>3D**    | 4/<br>3D** | 4/2D**              | 4/2D** | NA       | 1                      | **Depending on the severity of the condition.                                                          |
|                    | Cirrhosis                                             | NA*           | NA*        | NA*                 | NA*    | NA*      | 1                      | * Not because of the preparation but because of liver damage. Category 4 would apply (expert opinion). |

AMI = acute myocardial infarction; BMI = body mass index; BP = blood pressure; HC = hormonal contraceptives; MHT: menopausal hormonal therapy; NA = not applicable due to lack of available evidence; RF = risk factor; Trsd = transdermal; VT/PE: venous thrombosis/pulmonary embolism

<sup>a</sup> For easy to understand, no quality studies address the local administration of estrogens and the co-morbidities analyzed. Thus, expert opinion has rated these situations based on biological plausibility and clinical experience.

Table 3

## Cancer and MHT eligibility criteria

| Condition              |                    | Combined MHT |      | Oestrogens-only MHT |      | Tibolone | Local MHT | Clarifications                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------|--------------------|--------------|------|---------------------|------|----------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |                    | Oral         | Trsd | Oral                | Trsd |          |           |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Breast cancer          | BCS (HR-)          | 2B           | 2B   | 2B                  | 2B   | 2B       | 2D*       | * Recommendation based on the opinion of regulatory agencies.                                                                                                                                                                                                       |
|                        | BCS (HR+)          | 3C           | 3C   | 3C                  | 3C   | 4A       | 2D*       | * Recommendation based on the opinion of regulatory agencies.                                                                                                                                                                                                       |
|                        | BRCA carrier1      | 2C           | 2C   | 2C                  | 2C   | NA       | 1D        |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                        | BRCA2 carrier*     | 2D*          | 2D*  | 2D*                 | 2D*  | NA       | 1D        | * BRCA1 extrapolation (expert opinion).                                                                                                                                                                                                                             |
| Gynaecological cancers | Ovarian cancer     | 1B*          | 1B*  | 1B*                 | 1B*  | 1B*      | 1D        | * Longer survival and lower recurrence, particularly in those under 55 years of age. There does not appear to be a difference according to type of MHT or route of administration. There is no literature that supports or excludes MHT for non-epithelial tumours. |
|                        | Endometrial cancer | 2C*          | 2C*  | 2C*                 | 2C*  | 2C*      | 1D        | * No differences in DFS (less recurrence with combined MHT than with oestrogen-only MHT).                                                                                                                                                                           |
| Other cancers          | Cervical cancer    | 2C*          | 2C*  | 2C*                 | 2C*  | 2C*      | 1D        | *No difference in survival or DFS. Little evidence.                                                                                                                                                                                                                 |
|                        | Colon cancer       | 1C*          | 1C*  | 1C*                 | 1C*  | NA       | 1D        | * No differences between different forms of MHT are evaluated.                                                                                                                                                                                                      |
|                        | Lung cancer        | 2C*          | 2C*  | 2C*                 | 2C*  | NA       | 1D        | ** Seems to show better results with oestrogens-only MHT.                                                                                                                                                                                                           |
|                        | Melanoma           | 2C*          | 2C*  | 2C*                 | 2C*  | NA       | 1D        | * No differences between different forms of MHT are assessed. Smoking increases the risk.<br>* Only one cohort study with a large 10-year follow-up.                                                                                                                |

BCS = Breast cancer survivors; DFS = disease-free survival; HR = hormonal receptors; MHT: menopausal hormonal therapy; NA = not applicable due to lack of available evidence; RF = risk factor; Trsd = transdermal.

Table 4

Drug interactions and MHT eligibility criteria<sup>a</sup>.

| Drug                                                | Combined MHT |      | Oestrogen-only MHT |      | Tibolone | Local MHT | Clarifications                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------|--------------|------|--------------------|------|----------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     | Oral         | Trsd | Oral               | Trsd |          |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Antihypertensives*                                  | 1**/2***     | 1    | 2***               | 1    | 2***     | 1         | * Despite the lack of possible interaction studies, the evidence of extensive co-use without reporting associated problems is considered sufficiently relevant.<br>**With drospirenone.<br>*** In some patients, probably with certain idiosyncrasies, oral MHT may alter BP control and require dose adjustment and confirmation that this is resolved.<br>*same comment as with antihypertensives.<br>** Oral MHT tends to increase triglycerides, total cholesterol and LDL-cholesterol, and to increase HDL-cholesterol. No interaction, but consider according to patient profile.<br>*** Transdermal MHT modifies lipid profile less. No interaction but consider if there is indication or loss of desirable benefit according to patient profile. |
| Statins*                                            | 1/2**        | 1*** | 1/2**              | 1*** | 1/2**    | 1         | *** Transdermal MHT modifies lipid profile less. No interaction but consider if there is indication or loss of desirable benefit according to patient profile.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Anxiolytic/hypnotics                                | 1            | 1    | 1                  | 1    | 1/2*     | 1         | * Midazolam.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Analgesics/anti-inflammatories                      | 1            | 1    | 1                  | 1    | 1        | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Antidepressants                                     | 1            | 1    | 1                  | 1    | 1        | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Aromatase inhibitors                                | 4            | 4    | 4                  | 4    | 4        | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Oral anti-diabetics                                 | 1            | 1    | 1                  | 1    | 1        | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Insulin                                             | 1            | 1    | 1                  | 1    | 1        | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Thyroid hormones*                                   | 1            | 1    | 1                  | 1    | 1        | 1         | * Assess dose adjustment (little clinical relevance)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Bronchodilators                                     | 1*           | 1    | 1*                 | 1    | 1*       | 1         | * With oral theophylline adjust dose.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Anticoagulants                                      | 1/2*         | 1    | 1/2*               | 1    | 2*       | 1         | * In some women (particularly at baseline), adjustment of the warfarin anticoagulant dose, discontinuation of MHT, or change of administration route may be required                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| SERMs                                               | 4            | 4    | 4                  | 4    | 4        |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Corticoids                                          | 2            | 2    | 2                  | 2    | 2        | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Antiepileptics *                                    | 4            | 3    | 4                  | 3    | 4        | 1         | * Most antiepileptic drugs are potent enzyme inducers, and could thus reduce oestrogenic effectiveness. Oral MHT may reduce the effect of the antiepileptic drug by interfering with its metabolism.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Enzyme inhibitor antibiotics (rifampicin/rifabutin) | 2            | 2    | 2                  | 2    | 2        | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Antineoplastics                                     | 4            | 4    | 4                  | 4    | 4        | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Immunosuppressors                                   | 3            | 3    | 3                  | 3    | 3        | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Oral antifungals                                    | 1/2*         | 1    | 1/2*               | 1    | 1/2*     | 1         | *In chronic treatments.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Antiretrovirals                                     | 1/2*         | 1/2* | 1/2*               | 1/2* | 1/2*     | 1         | Tipranavir are enzyme inducers and reduce the oestrogenic effect; but non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (Efavirenz, Nivirapine) are enzyme inducers that do not reduce the oestrogenic effect.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Dopaminergics                                       | 2            | 2    | 2                  | 2    | 2        | 1         | In the rare cases where these substances have to be administered in postmenopausal women with prolactinoma, MHT does not interfere with the tumour control effect.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Lithotics*                                          | 3            | 2    | 3                  | 2    | 3        | 1         | * Decreased litholytic effect and increased hepatic cholesterol have been reported with HC, which could perhaps occur with oral MHT.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Neurostimulants                                     | 2            | 2    | 2                  | 2    | 2        | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Antithyroid                                         | 2            | 2    | 2                  | 2    | 2        | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Antipsychotics *                                    | 2/3*         | 2/3* | 1                  | 1    | 1        | 1         | * Some studies have reported progestogen interaction for aripiprazole and pimozide.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

HC = hormonal contraceptives; MHT: menopausal hormonal therapy; NA = not applicable due to lack of available evidence; RF = risk factor; Trsd = transdermal; SERM: selective estrogen receptor modulators

\* For easy to understand, no quality studies address the interactions between unfrequent medications and MHT. Similarly happens with the local administration of estrogens and the co-morbidities analyzed. Thus, expert opinion has rated these situations based on biological plausibility and clinical experience.

OPEN **Oral micronized progesterone for perimenopausal night sweats and hot flushes a Phase III Canada-wide randomized placebo-controlled 4 month trial**

Jerilynn C. Prior<sup>1,2,4,7✉</sup>, Andrea Cameron<sup>1</sup>, Michelle Fung<sup>1,3</sup>, Christine L. Hitchcock<sup>1,5</sup>, Patricia Janssen<sup>1,2,4</sup>, Terry Lee<sup>6</sup> & Joel Singer<sup>2,6</sup>

Scientific Reports |

(2023) 13:9082

| <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35026-w>

This study tested progesterone for perimenopausal hot flush ± night sweat (vasomotor symptom, VMS) treatment. It was a double-blind, randomized trial of 300 mg oral micronized progesterone @ bedtime versus placebo for 3-months (m) after a 1-m untreated baseline during 2012/1–2017/4.

However, the 95% CI [−3.97, 0.95]  $P = 0.222$ , did not exclude 3, a minimal clinically important difference. Women perceived progesterone caused decreased night sweats ( $P = 0.023$ ) and improved sleep quality ( $P = 0.005$ ); it decreased perimenopause-related life interference ( $P = 0.017$ ) without increased depression. No serious adverse events occurred. Perimenopausal night sweats ± hot flushes are variable; this RCT was underpowered but could not exclude a minimal clinically important VMS benefit. Perceived night sweats and sleep quality significantly improved.

# Spremljanje HZM

- ▶ Ob HMZ potrebni **redni pregledi dojk**
  - ▶ DORA, < 50 let: pregled dojk pred predpisom HZM, nato napotitev v amb. za bolezni dojk
- ▶ Letni pregledi za podaljšanje HZM, rutinski UZ ni potreben
- ▶ Prve 3 - 5 let ni potrebe po ukinjanju HZM, **nato individualna ocena**
  - ▶ > 40% žensk ima po 60. letu še izražene VMS, > 10% žensk po 70. letu
- ▶ **Prehod iz sekvenčnega na kontinuirano**, ko ni več krvavitv
  - ▶ Če še krvavitve ob kont. HZM, pavza za 4 dni
- ▶ Po SLH: 3 ciklusi sekven. HZM, če ni krvavitve, lahko samo E2
- ▶ Krvavitve ob kontinuiranem HZM - evalvacija endometrija
- ▶ **Ukinjanje postopno**
  - ▶ npr. 4x, 3x, 2x, 1x na teden (3 do 6 mesecev)
  - ▶ Če se pojavijo simptomi, dvigniti odmerke

# Hormonska kontracepcija in HZM

- ▶ **KHK do 50. leta**, nato zamenjati s POK ali drugo metodo
- ▶ **POK lahko do 55. leta**
  - ▶ Ocena fertilitnosti: POK in > 50 let - FSH ob POK >30 IU/l: KC še 1 leto
- ▶ **Sekvenčno HZM ni KC**
  - ▶ Lahko hkrati progest. KC: POK + HZM
    - ▶ ! Prog. KC: ni dokazov, da zaščiti endometrij ob E2 (HZM)
- ▶ **52 mg LNG-IUD (Mirena)**
  - ▶ Kot progestogenska komponenta HZM (in KC)
    - ▶ ≤ 5 let + E2
  - ▶ Kot KC: če se vstavi pri 45 letih ali več, za KC do 55. leta (10 let)
    - ▶ > 5 let: Mirena ni dovolj zaščite endom. ob E2, zato + **kombinirano HZM**



# Uporabne spletne strani in orodja

EMAS - European Menopause and Andropause Society

- ▶ <https://emas-online.org/guidelines-and-education/>

IMS - International Menopause Society

- ▶ <https://www.imsociety.org/education/>

NAMS - North American Menopause Society

- ▶ <https://www.menopause.org/>

University College London Hospital (UCLH)

- ▶ <https://www.wellspring.health/hrt/>

# Literatura

- ▶ Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, et al. ACC CVD in Women Committee. Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long? Circulation. 2023 Feb 14;147(7):597-610. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061559.
- ▶ Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. BMJ. 2012 Oct 9;345:e6409. doi: 10.1136/bmj.e6409.
- ▶ Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 10;2015(3):CD002229. doi: 10.1002/14651858.CD002229.pub4.
- ▶ Mendoza N, Ramírez I, de la Viuda E, et al. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. MHT Eligibility Criteria Group. Maturitas. 2022 Dec;166:65-85. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.08.008.
- ▶ Menopause: diagnosis and management NICE guideline [NG23] Published: 12 November 2015 Last updated: 05 December 2019. Dosegljivo na: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG23>
- ▶ Franić D, Pinter B, Vlaisavljević V, et al. Strokovna stališča Slovenskega združenja za reproduktivno medicino (SZRM) o menopavzni medicini. Zdrav Vestn [Internet]. 29feb.2024 [citirano 16mar.2024];93(1-2):D1-2. Dosegljivo na: <https://vestnik.szd.si/index.php/ZdravVest/article/view/3512>
- ▶ Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Contraception for Women Aged Over 40 Years. London: Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare, 2017.
- ▶ Pinter B. Uporaba hormonov v poznem reproduktivnem obdobju. V: Kozar, Nejc (ur.). Pozno reproduktivno obdobje : XV. spominski sestanek akad. prof. dr. Lidije Andolšek-Jeras : Ljubljana, 24. november 2023 : zbornik. Ljubljana: Slovensko združenje za reproduktivno medicino SZD, 2023. Str. 58-63.