

# Usporedba transdermalne i oralne primjene hormonskog nadomjesnog liječenja kod žena u postmenopauzi

---

Polančec, Zrinka

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:968407>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Zrinka Polančec**

**Usporedba transdermalne i oralne  
primjene hormonskog nadomjesnog  
liječenja kod žena u postmenopauzi**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2017.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Zrinka Polančec**

**Usporedba transdermalne i oralne  
primjene hormonskog nadomjesnog  
liječenja kod žena u postmenopauzi**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2017.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Marine Šprem Goldštajn i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

## POPIS KRATICA

APC – aktivirani protein C

BMD – engl. Bone mass density, gustoća kostiju

CEE - engl. conjugated equine estrogen, konjugirani konjski estrogen

CRP – C reaktivni protein

DNS – Danish Nurse Cohort

DVT – duboka venska tromboza

E1 – estron

E2 – estradiol

EE – esterificirani estrogeni

ENL – estrogensko nadomjesno liječenje

GH – engl. growth hormone, hormon rasta

GHBG – engl. growth hormone binding globulin, globulin koji veže hormon rasta

HDL – engl. high density lipoprotein, lipoprotein visoke gustoće

HERS - engl. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study

HNL – hormonsko nadomjesno liječenje

IGF-1 – engl. insulin-like growth faktor, inzulinu sličan faktor rasta

KEEPS - Kronos Early Estrogen Prevention Study

KVB – kardiovaskularne bolesti

LDL – engl. Low density lipoprotein, lipoprotein niske gustoće

MMP-9 - matriks metaloproteinaza 9

MPA – medroksiprogesteron acetat

MWS – Million Women Study

NETA – noretisteron acetat

PAI – engl. plasminogen activation inhibitor, inhibitor aktivacije plazminogena

SHBG – sex hormone binding globulin, globulin koji veže spolne hormone

t-PA – tissue-plasminogen activator, tkivni aktivator plazminogena

UGA – urogenitalna atrofija

VMS – Vazomotorni simptomi

VTE – Venska tromboembolija

WHI – Women's Health Initiative

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| 1. UVOD .....                                                | 1  |
| 2. VRSTE HORMONSKOG NADOMJESNOG LIJEČENJA .....              | 3  |
| 2.1. Estrogeni .....                                         | 3  |
| 2.1.1. Patofiziološki mehanizmi .....                        | 3  |
| 2.1.2. Vrste estrogena u HNL .....                           | 5  |
| 2.1.3. Transdermalni estrogeni .....                         | 6  |
| 2.1.4. Metabolizam estrogena u HNL .....                     | 6  |
| 2.2 Gestageni .....                                          | 8  |
| 2.2.1. Put primjene gestagena .....                          | 9  |
| 2.3. Androgeni .....                                         | 10 |
| 3. VAZOMOTORNI SIMPTOMI .....                                | 11 |
| 4. OSTEOPOROZA .....                                         | 13 |
| 5. UROGENITALNA ATROFIJA .....                               | 14 |
| 6. KARDIOVASKULARNI UČINCI .....                             | 14 |
| 6.1. Venska tromboembolija .....                             | 17 |
| 7. PRETILOST, METABOLIČKI SINDROM I DIJABETES .....          | 19 |
| 8. KOLELITIJAZA .....                                        | 21 |
| 9. SEKSUALNA DISFUNKCIJA .....                               | 21 |
| 10. HIPERPLAZIJA ENDOMETRIJA .....                           | 22 |
| 11. KARCINOM DOJKE .....                                     | 23 |
| 12. KONTRAINDIKACIJE ZA HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE ..... | 25 |
| 13. ZAKLJUČAK .....                                          | 26 |
| 14. ZAHVALE .....                                            | 27 |
| 15. LITERATURA .....                                         | 28 |
| 16. ŽIVOTOPIS .....                                          | 35 |

## SAŽETAK

Usporedba transdermalne i oralne primjene hormonskog nadomjesnog liječenja kod žena u postmenopauzi

Zrinka Polančec

Ovaj rad donosi pregled literature o sličnostima i razlikama oralne i transdermalne primjene hormonskog nadomjesnog liječenja, poglavito estrogena, u postmenopauzi. Hormonsko nadomjesno liječenje upotrebljava se u svrhu prevencije i liječenja bolesti povezanih sa starenjem i menopauzom, a to su vazomotorni simptomi, urogenitalna atrofija i osteoporoza. Ponajviše se koriste estrogeni u kombinaciji s gestagenima u žena koje imaju maternicu, dok se u žena koje ju nemaju koriste samo estrogeni.

Oralna primjena hormonskog nadomjesnog liječenja, iako vrlo učinkovita u smanjenju menopauzalnih simptoma, nosi povećan rizik za razvoj venske tromboembolije, karcinoma dojke, koronarne bolesti srca i moždanog udara. Venska tromboembolija je najčešća ozbiljana nuspojava uzimanja hormonske nadomjesne terapije. Do povećanog rizika za te bolesti dolazi primarno zbog metaboliziranja estrogena u jetri i učinaka koji se ostvaruju prvim prolaskom kroz jetru, nefiziološkog omjera estradiola i estrona u cirkulaciji, te potrebe za primjenom većih doza estrogena zbog manje bioraspoloživosti. Zbog toga se u zadnja 2 desetljeća intenzivno istražuju niže doze estrogena, kao i drukčiji putevi primjene, poput transdermalnog i vaginalnog puta. Vaginalni put se koristi primarno za ublažavanje simptoma urogenitalne atrofije.

Transdermalno liječenje je jednako učinkovito u smanjenju vazomotornih simptoma kao i oralno. Kod takvog puta primjene nema metaboliziranja estrogena u jetri i učinaka prvog prolaska kroz jetru, te on ne nosi povećan rizik za razvoj venske tromboembolije, za razliku od oralnog puta primjene. Pretpostavlja se da bi transdermalni estrogeni mogli biti korisni i u smanjenju ostalih simptoma oralne terapije zbog toga što se njihovom primjenom održava fiziološki omjer estradiola i estrona sličan onome u reproduktivnom razdoblju. Također, bioraspoloživost im je mnogo veća te se mogu primijeniti u vrlo niskim dozama.

U ovom su radu prikazani neki od spomenutih rizika i utjecaj drukčijeg puta primjene na njih.

Ključne riječi: menopauza; hormonsko nadomjesno liječenje; transdermalno; venska tromboembolija; vazomotorni simptomi; karcinom dojke

## SUMMARY

Comparison of transdermal and oral hormone replacement therapy in postmenopausal women

Zrinka Polančec

The purpose of this review paper is to compare the similarities and differences of oral and transdermal hormone replacement therapy, mainly estrogen, in postmenopause. Hormone replacement therapy is used to prevent and treat menopause-related symptoms such as vasomotor symptoms, vulvovaginal atrophy, and osteoporosis. It consists mostly of estrogens combined with progestins in women who have a uterus, and estrogens in women who have been hysterectomized.

Oral hormone replacement therapy, although very effective in the reduction of most menopausal symptoms, is associated with an increased risk of venous thromboembolism, breast carcinoma, coronary heart disease, and stroke. Venous thromboembolism is the most common serious side effect of taking hormone replacement therapy. The increased risk is primarily associated with the liver metabolism of oral estrogens and their first-pass effect on the liver, non-physiological estradiol/estrone ratio in the circulation, and high doses of estrogen due to decreased bioavailability.

Low-dose estrogen and different routes of administration, such as the transdermal and vaginal route, have been researched in the last two decades due to the mentioned side effects and risks. The vaginal route is used primarily for treating vulvovaginal atrophy.

Transdermal therapy has been proven to be as effective as oral therapy in reducing vasomotor symptoms.

In the transdermal route of administration, there is a significantly lower liver metabolism and first-pass effect on the liver, and therefore it does not increase the risk of venous thromboembolism, unlike oral therapy. It is possible that transdermal estrogen can be beneficial in regard to other adverse side effects of oral therapy since it maintains a similar physiological serum estradiol/estrone ratio to that found in women of reproductive age. Moreover, its bioavailability is much higher and therefore it can be administered in lower doses.

This paper reviews some of the adverse side effects of hormone replacement therapy and how different routes of administration can affect them.

Keywords: menopause; hormone replacement therapy; transdermal; venous thromboembolism; vasomotor symptoms; breast carcinoma

## 1. UVOD

Ljudski se životni vijek, a time i životni vijek žena, iz desetljeća u desetljeće sve više produljuje, te se tako u Europi u posljednjih 50 godina očekivana životna dob žena pri rođenju produljila za čak 10 godina, te danas iznosi 78-86 godina u većini zemalja zapadnog svijeta. (1) Ukoliko uzmemo u obzir da se prvi znakovi menopauze javljaju između 42. i 45. godine života, onda možemo zaključiti da žena provede skoro polovicu svog života u razdoblju perimenopauze i postmenopauze, koje su karakterizirane postupnim smanjenjem ovarijske rezerve, a na kraju i potpunim gubitkom reproduktivne funkcije. Menopauzu definiramo kao posljednju menstruaciju u životu nakon koje mora proći najmanje godinu dana amenoreje. Prosječna životna dob ulaska u menopauzu u zapadnom svijetu je oko 51. godine života. Perimenopauza je razdoblje oko menopauze, koje počinje oko 45. godine života (oko 5 godina prije menopauze) i traje prvih 5 godina postmenopauze, a karakterizirano je fluktuacijama u razini spolnih hormona koje rezultiraju postupnim poremećajima menstrualnog ciklusa, neurednim krvarenjima, vazomotornim tegobama kao što su valovi vrućine i noćna znojenja, smanjenjem koncentracije i depresijom, umorom i smetnjama spavanja, dobivanjem na tjelesnoj masi, padom libida i urogenitalnim smetnjama. Postmenopauzu definiramo kao razdoblje nakon posljednje menstruacije, a dijelimo ju na ranu, prije 70. godine života, i na kasnu postmenopauzu nakon 70. godine života. (2) Dok u ranoj postmenopauzi prevladavaju već navedeni simptomi, u kasnoj postmenopauzi se počinju javljati dugoročne posljedice manjka estrogena, kao što su povećan rizik za razvoj osteoporoze, povećana incidencija kardiovaskularnih bolesti, kognitivnih smetnji i demencije, povećana inzulinska rezistencija i rizik za razvoj dijabetesa tipa 2. (3)

Sve navedene promjene značajno umanjuju kvalitetu života žena u postmenopauzi te se stoga pokazala potreba za liječenjem menopauzalnih tegoba. Liječenje se može provoditi nefarmakološkim intervencijama, kao što je promjena životnog stila uvođenjem redovite fizičke aktivnosti, pravilne prehrane i izbjegavanjem pušenja i konzumiranja alkohola, te hormonskim nadomjesnim liječenjem (HNL). HNL se koristi kod žena u perimenopauzi i postmenopauzi u svrhu ublažavanja simptoma i prevencije kasnih posljedica manjka estrogena. Ono može biti liječenje samo estrogenima, estrogenima u kombinaciji s gestagenima te androgenima. (4) Sami estrogeni se koriste kod žena koje nemaju maternicu, dok se kod žena koje imaju maternicu oni moraju kombinirati s gestagenima kako bi se oponirao proliferativan učinak estrogena na endometrij te izbjegla hiperplazija i potencijalni rak endometrija. Androgeni se koriste kod žena koje imaju niske razine androgena sami ili u kombinaciji s estrogenima i gestagenima. (2)

HNL se može primijeniti oralno, transdermalno u obliku gela, naljepka ili spreja, intranazalno i vaginalno. Oralni pripravci su detaljno istraživani i najdostupniji te se najdulje primjenjuju. Do 2002. godine HNL je bilo vrlo zastupljeno u liječenju menopauzalnih tegoba te ga je SAD-u koristilo oko 22% žena u postmenopauzi. (5) Tada su objavljeni rezultati velike studije Women's Health Initiative (WHI) koja je pokazala povećan rizik za razvoj ne samo venske tromboembolije (VTE) koja je i do tada bila najznačajnija nuspojava uzimanja HNL, nego i za razvoj karcinoma dojke te kardiovaskularnih bolesti. Nakon što su rizici terapije nadmašili dobrobiti, studija je prekinuta. (6) Nakon toga došlo je do značajnog pada u korištenju HNL, pa je tako prevalencija korištenja u SAD-u 2004. bila 12%, a 2010. je pala na 5%. (5) No, budući da su vazomotorni simptomi (VMS) i dalje jedan od najčešćih razloga za odlazak žena srednje životne dobi k liječniku te da značajno umanjuju kvalitetu života žena u perimenopauzi, a nadomjesna terapija estrogenima je najučinkovitija terapija za tu indikaciju, nastavilo se tragati za povoljnijim načinom liječenja koje će smanjiti rizik od pojave neželjenih nuspojava. (7) U posljednjih se 15-ak godina istražuju niske i ultraniske doze estrogena, koji se mogu primjenjivati oralno i transdermalno. Transdermalan način primjene je bio korišten i prije objave rezultata WHI, no danas sve više dobiva na značenju zbog manjeg rizika za razvoj kratkotrajnih nuspojava oralne terapije poput vaginalnog krvarenja i napetosti dojki. (8-10) Tim putem primjene se značajno umanjuje rizik za razvoj VTE zbog izbjegavanja učinka prvog prolaska kroz jetru kojeg pokazuju oralni estrogeni. Primjenom preko kože značajno manji dio estradiola se metabolizira u estron, za razliku od oralnog puta primjene, te se tako postiže cirkulirajući omjer estradiol/estron koji je sličniji fiziološkom. Osim toga, zbog veće bioraspoloživosti kod uporabe transdermalnih estrogena potrebne su manje koncentracije nego kod oralnih. (11)

## **2. VRSTE HORMONSKOG NADOMJESNOG LIJEČENJA**

U početku primjene HNL, 50-ih godina prošlog stoljeća, koristio se primarno konjugirani konjski estrogen (CEE, engl. conjugated equine estrogen). No, budući da se s vremenom zamijetila povećana incidencija karcinoma endometrija u žena koje su uzimale HNL, u terapiju je 70-ih godina uveden sintetski progesteron, kako bi oponirao proliferativnom djelovanju estrogena na endometriju. Od tada pa sve do objave rezultata WHI smatralo se da ta kombinacija značajno umanjuje pojavu kardiovaskularnih bolesti, karcinoma dojke i osteoporoze u zdravih postmenopauzalnih žena te se ona preporučivala mnogim ženama u peri- i postmenopauzi. No, nakon objave rezultata WHI 2002. godine, koje su ukazale na to da kombinacija CEE i medroksiprogesteron acetata (MPA) ne samo da ne smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti i karcinoma dojke, nego ga čak i povećava, počelo je kontroverzno razdoblje za uporabu HNL. Do danas su istražene mnoge kombinacije, doze, vrste i putovi primjene HNL u svrhu smanjenja neželjenih učinaka. (12)

U liječenju razlikujemo estrogensko nadomjesno liječenje (ENL) u histerektomiranih žena, te estrogensko-progesteronsko nadomjesno liječenje (EPNL ili HNL). Kod HNL razlikujemo sekvencijsku terapiju i kontinuirano-kombinirano liječenje. Sekvencijska terapija se sastoji od pokušaja imitiranja prirodnog menstrualnog ciklusa primjenom estrogena u početku, a zatim dodatka gestagena drugih 10 - 14 dana. Kontinuiranom primjenom kombinacije estrogena i gestagena izbjegava se mjesečno krvarenje. (4)

Danas se ponajviše koriste prirodni estradiol u oralnom ili transdermalnom obliku u najmanjoj mogućoj dozi, u kombinaciji s prirodnim mikroniziranim progesteronom u žena koje nisu histerektomirane, te se nastoji postići što individualiziranija terapija s naglaskom na što boljem olakšavanju menopauzalnih tegoba uz istovremeno maksimalno smanjene rizike. (13, 14)

### **2.1. Estrogeni**

#### **2.1.1. Patofiziološki mehanizmi**

Estrogeni u ljudskom organizmu postoje u 3 oblika: estradiol (E2), kojeg proizvode granulosa stanice u jajnicima, estron (E1), kojeg proizvode jajnici i masno tkivo, te estriol (E3), kojeg jajnici proizvode u beznačajnoj količini, a u većoj ga količini proizvodi posteljica za vrijeme trudnoće. Estradiol je deset puta jači estrogen od estrona.

U jajnicima za vrijeme reproduktivnog razdoblja iz cirkulirajućeg  $\Delta 4$  androstendiona uz pomoć aromataze nastaje estron, koji se dalje uz pomoć  $17\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaze pretvara u estradiol. Estradiol zatim ulazi u cirkulaciju, djeluje endokrinom na udaljena tkiva, te se metabolizira u jetri. Odatle se kao konjugirani estrogeni izlučuje putem bubrega ili žuči, odakle odlazi u crijeva gdje se jedan dio apsorbira. U jetri se estradiol također hidroksilira, te

iz njega nastaje 2-hidroksiestradiol i estron, koji ponovno odlazi u cirkulaciju. Estradiol se također može esterificirati u estere koji se onda pohranjuju u masnom tkivu. U reproduktivnom razdoblju omjer estradiol/estron uglavnom je veći od 1.

U postmenopauzi dolazi do prestanka sinteze estrogena u jajnicima, ali se oni mogu proizvoditi lokalno uz pomoć tkivne aromataze i 17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaze iz cirkulirajućeg androstendiona. Ta se proizvodnja odvija ponajprije u masnom tkivu, ali se odvija i u dojci, mozgu, koži, kostima i endotelu krvnih žila. Takav estrogen uglavnom ne odlazi u cirkulaciju, nego ima lokalno parakrino i intrakrino djelovanje na organe u kojima je proizveden. Time možemo objasniti npr. povećanu incidenciju o estrogenu ovisnog karcinoma dojke u postmenopauzalnih žena, iako je njihova cirkulirajuća razina estrogena niska. (15) U postmenopauzi omjer estrogena i estrona je manji od jedan, zato što je estron glavni estrogen koji nastaje iz androgena, te se samo njegov manji dio pretvara u estradiol. (11)

Cirkulirajuće koncentracije estradiola i estrogena u reproduktivnom razdoblju i postmenopauzi prikazane su u tablici 1.

Tablica 1 – serumske koncentracije estradiola i estrona – prilagođeno prema (11)

|             | Reproduktivno razdoblje |                     | Postmenopauza |
|-------------|-------------------------|---------------------|---------------|
|             | Kraj folik. Faze        | Početak folik. faze |               |
| Estradiol   | 200-400 pg/mL           | 40-60 pg/mL         | 5-20 pg/mL    |
| Estron      | 170-200 pg/mL           | 40-60 pg/mL         | 30-70 pg/mL   |
| Omjer E2/E1 | 1.17-2                  | 1                   | 0.16-0.28     |

Posljedice manjka estrogena u posmenopauzi su mnogobrojne, a možemo ih podijeliti na rane, srednjoročne (nakon 5 godina) i kronične (nakon 10 godina). Najznačajniji rani simptomi su vazomotorni, poput valova vrućine i noćnih znojenja, zatim psihički, poput razdražljivosti, tjeskobe i depresije, te estetski, poput suhe kože, ispadanja kose i slabih noktiju. Srednjoročne posljedice urogenitalna atrofija (UGA) koja dovodi do dispareunije i poremećaja mokrenja te promjene na zglobovima. Kronične posljedice su povećana incidencija kardiovaskularnih bolesti, osteoporoza i demencija. (2) One će biti detaljnije opisane u posebnim odlomcima.

### 2.1.2. Vrste estrogena u HNL

Zbog svih navedenih promjena i značajnog smanjenja kvalitete života žena u peri- i postmenopauzi, krenulo se 50-ih godina prošlog stoljeća s primjenom egzogenih estrogena. Estrogeni se mogu davati samostalno, tada govorimo o estrogenskoj nadomjesnoj terapiji, i u kombinaciji s gestagenima kod žena koje nisu histerektomirane.

Egzogeno primijenjene estrogene možemo svrstati u dvije skupine – prirodne i sintetske.

Pokazalo se da sintetski estrogeni imaju nepovoljan učinak na pojavu VTE zbog utjecaja na faktore koagulacije, te na metabolizam ugljikohidrata, koji pogoduje nastanku diabetesa tipa 2 i metaboličkog sindroma. Zbog toga se oni danas ne preporučuju za primjenu u HNL.

Primjeri takvih estrogena su etinilestradiol i mestranol. (4)

Danas se u HNL pretežno koriste prirodni estrogeni, od kojih se najčešće koristi 17 $\beta$ -estradiol, koji se esterificira u estradiol-valerat ili estradiol-benzoat, ili se mikronizira kako bi se izbjegla njegova brza razgradnja. Osim njega koriste se estron i estriol. (4) Konjugirani konjski estrogeni su se koristili ponajviše izvan Europe, ali danas se sve manje koriste zbog rezultata WHI i HERS (engl. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) studija u kojima su se proučavale (6, 16), a koje su pokazale njihove negativne učinke na kardiovaskularni sustav. Naime, dok se prirodni estrogeni metaboliziraju vrlo slično endogenim estrogenima, CEE ima više od 10 metabolita za sada nepoznatog djelovanja na organizam. CEE jače stimulira jetru, što dovodi do većeg povećanja koncentracije globulina koji veže spolne hormone (SHBG), angiotenzinogena i ceruleoplazmina. Osim toga, CEE ima veći afinitet vezanja za SHBG od prirodnih i endogenih estrogena, te je jedini estrogen kojeg u organizmu nalazimo u aktivnom i inaktivnom obliku. (4) Iako točan značaj i djelovanje na organizam nije poznat, preporučljivo je biti na oprezu kod davanja CEE.

Osim oralnih preparata, postoje i transdermalni, nazalni i vaginalni preparati estrogena.

Tablica 2 – Danas najčešće upotrebljavani estrogeni, putevi primjene, standardne i umanjene doze. Prilagođeno prema (17)

| Put primjene  | Ime                | Standardna doza | Umanjena doza    |
|---------------|--------------------|-----------------|------------------|
| Oralni        | Estradiol (E2)     | 2 mg            | 0.5 – 1 mg       |
|               | CEE                | 0.625 mg        | 0.35 – 0.45 mg   |
|               | E2 valerat         | 2 mg            | 0.5 – 1 mg       |
| Transdermalni | Naljepak E2        | 0.05 – 0.1 mg   | 0.023 – 0.037 mg |
|               | Gel E2             | 1 mg            | 0.5 mg           |
| Nazalni       | E2                 | 0.2 – 0.6 mg    | 0.15 mg          |
| Vaginalni     | E2 tablete         | 0.01 – 0.025 mg | 0.01 – 0.025 mg  |
|               | Estriol (E3) krema | 0.5 mg          | 0.5 mg           |

### **2.1.3. Transdermalni estrogeni**

Svi su transdermalni estrogeni prirodni estradioli, sintetizirani od biljnih sterola.

Transdermalna primjena uključuje naljepke koji se primjenjuju jednom ili dvaput tjedno te gelove i sprejeve koji se utrljavaju u kožu jednom dnevno. Postoji i vaginalni prsten za kojeg se pretpostavlja da mu je djelovanje na metabolizam estrogena slično transdermalnim estrogenima. (18)

Transdermalni flasteri se primjenjuju jednom do dvaput tjedno, što može poboljšati suradljivost pacijentica. Njihova najčešća nuspojava, učestalost koje je 40%, je iritacija kože na mjestu primjene, uz pojavu crvenila, svrbeža i edema. (19) Također, neki flasteri lošije prijanjaju uz kožu i mogu otpasti, što vodi k padu koncentracije estradiola u cirkulaciji i smanjenim terapijskim učinkom. (20) Neke žene se žale i na estetski aspekt flastera. Dio kože na kojem je flaster ne bi se smio izlagati povišenoj temperaturi, kao što je direktna sunčeva svjetlost, no pokazalo se da to ne bi trebalo utjecati na apsorpciju lijeka, kao niti vježbanje ili kupanje u bazenu. (21)

Transdermalni gel se primjenjuje jednom dnevno i značajno manje iritira kožu nego transdermalni flaster (3%). No, radi bolje apsorpcije on se mora primijeniti na veću površinu kože. Osim toga, gel se ne upija odmah te postoji rizik za prijenos na osobe u okolini žene koja ga je nanjela, ili na odjeću. Budući da je za apsorpciju potrebna suha koža, ne savjetuje se tuširanje niti kupanje neko vrijeme nakon primjene gela. (22)

Transdermalni sprej se primjenjuje potiskom na čistu i suhu kožu podlaktice, tako da se počne s jednim potiskom, a ukoliko ta doza kroz 4 tjedna nema učinka, moguće je povećanje doze povećanim brojem potisaka. Prednosti transdermalnog spreja su manja iritacija kože (1.3%) i brzo sušenje, što omogućava veću slobodu nakon primjene nego gel. (23)

U Hrvatskoj odobreni transdermalni pripravci estrogena su: Lenzetto transdermalni sprej (1.53 mg po potisku) i Estradot transdermalni flaster (25/50/100 µg/24h). (24)

### **2.1.4. Metabolizam estrogena u HNL**

Postoje značajne razlike u metabolizmu između oralno i transdermalno primijenjenog estrogena. Oralni estrogeni imaju izražen učinak prvog prolaska kroz jetru, čime uzrokuju indukciju jetre i proizvodnju nekih jetrenih proteina, ponajviše upalnih markera (C-reaktivni protein, CRP), markera koagulacije i fibrinolize, te globulina koji vežu hormone.

Transdermalnim putem primjene prvi prolazak kroz jetru se zaobilazi, te nema indukcije jetre. (18) Bioraspoloživost oralnih estrogena zbog prvog prolaska kroz jetru je svega 2-10% te se oni moraju dati u visokoj dozi kako bi se postigao željeni učinak. (11) Današnje preporuke su da se oralni estrogeni uzimaju u najmanjoj mogućoj dozi koja ima pozitivan učinak na olakšanje menopauzalnih simptoma, kako bi se izbjegli neželjeni učinci na kardiovaskularni

sustav. (18)

Koža vrlo malo metabolizira estradiol, tako da se transdermalnom primjenom mogu dati vrlo niske doze estradiola koje se samo manjim dijelom metaboliziraju, pa u krvotoku ostane veća koncentracija estradiola, sa značajno manjom koncentracijom estrona. Budući da je koncentracija estrona značajno smanjena, omjer estradiol/estron približava fiziološkom omjeru koji je veći od 1 u reproduktivnom razdoblju. (11)

U Tablici 3 prikazani su najčešće primjenjivani estrogene u standardnim dozama i izmjerene vrijednosti estradiola i estrona nakon njihove primjene.

Tablica 3 – najčešći estrogene u HNL i razine estradiola i estrona – prilagođeno prema (25)

| Vrsta estrogena                   | Estradiol | Estron | Omjer E2/E1 |
|-----------------------------------|-----------|--------|-------------|
| CEE – 0.625 mg                    | 40        | 153    | 0.26        |
| Mikronizirani estradiol – 2 mg    | 60        | 250    | 0.24        |
| Transdermalni estradiol – 0.05 mg | 72        | 51     | 1.4         |
| Transdermalni estradiol – 0.1 mg  | 120       | 57     | 2.1         |

Budući da se transdermalni estrogene ne metaboliziraju kao oralni, potrebna je značajno manja doza kako bi se izazvao željeni učinak, ponajprije smanjenje vazomotornih smetnji. Zbog različitog učinka prvog prolaska kroz jetru i drukčijeg omjera estradiol/estron, oralni i transdermalni estrogene imaju različite učinke na produkciju proteina i drugih molekula u tijelu.

Neki od značajnijih učinaka prikazani su u tablici 4.

Tablica 4 – Učinci oralnih i transdermalnih estrogene – prilagođeno prema (18, 26-31)

|              | Oralni estradiol | Transdermalni estradiol |
|--------------|------------------|-------------------------|
| CRP          | ↑                | 0                       |
| E-selektin   | ↑                | 0                       |
| LDL          | ↓↓               | 0                       |
| HDL          | ↑↑               | ↑                       |
| Trigliceridi | 0                | ↓                       |
| Koagulacija  | ↑                | 0                       |
| Fibrinoliza  | ↑                | 0                       |

|           |   |   |
|-----------|---|---|
| D-dimeri  | ↑ | 0 |
| SHBG      | ↑ | 0 |
| IGF-1     | ↓ | 0 |
| GH        | ↑ | 0 |
| Inzulin   | ↓ | ↓ |
| IL – 6    | ↑ | ↑ |
| Prolaktin | ↑ | ↓ |

## 2.2 Gestageni

Gestageni su sintetski progesteroni koji se koriste u HNL, a primjenjuju se prvenstveno radi oponirajućeg djelovanja estrogena na endometrij i sprječavanja nastanka endometrijske hiperplazije.

Gestagene možemo podijeliti u derivate progesterona, derivate nortestosterona i derivate spironolaktona. Najčešće upotrebljavani derivati progesterona su mikronizirani, didrogesteron, medroksiprogesteron acetat (MPA) i ciproteron acetat. Derivati nortestosterona su noretisteron acetat (NETA), levonorgestrel i megestrol acetat. Derivat spironolaktona je drospirenon. (17)

Smatra se da svi gestageni imaju približno jednak učinak na endometrij i prevenciju raka endometrija, no oni i njihovi metaboliti se razlikuju po afinitetu vezanja za različite steroidne receptore te stoga imaju različite učinke.

Nakon objave rezultata WHI, u kojoj je korišten MPA, postavljena je sumnja da gestageni smanjuju zaštitno djelovanje estrogena na kardiovaskularni sustavi i potenciraju pojavu VTE. No, kod nekih drugih gestagena, mikroniziranog progesterona i didrogesterona, kao i kod drospirenona, nije primijećen negativan učinak na kardiovaskularni sustav zbog toga što kod njih postoji smanjen afinitet za vezanje na androgene receptore. (32) Stoga je danas u HNL kod žena koje boluju ili imaju povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti preporučljivo primijeniti progesteronu najsličnije gestagene, a to su mikronizirani progesteron i didrogesteron. (4) Osim toga, mikronizirani progesteron, za razliku od MPA, nije povezan s povećanim rizikom za VTE. (33) Kod drospirenona je zabilježen i pozitivan učinak na smanjenje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, te bi njega trebalo razmotriti kod žena koje boluju od hipertenzije. (34)

Derivati progesterona imaju niži androgeni učinak od derivata nortestosterona, dok derivati nortestosterona imaju jači afinitet vezanja za estrogenske receptore, što omogućuje njihovo korištenje u manjim dozama. (4) Gestageni s većim androgenim potencijalom jače utječu na metabolizam lipida i glukoze, te pojačavaju utjecaj estrogena na stimulaciju lučenja CRP. (35)

Gestageni imaju samostalan učinak na kost – MPA se veže za progesteronske receptore na osteoblastima, a ostali gestageni djeluju preko glukokortikoidnih i androgenih receptora, te na taj način potenciraju učinak estrogena u prevenciji osteoporoze. (36)

Zanimljiv je utjecaj progesterona na karcinom dojke. U WHI pokazano je da CEE/MPA kombinacija značajno povećava rizik od pojave karcinoma dojke, dok to nije bilo zamijećeno kod primjene samo CEE. (6, 37) Pretpostavlja se da bi uzrok tome moglo biti vezanje MPA za glukokortikoidne receptore što ima proliferativni učinak na tkivo dojke. Utjecaj drugih gestagena na incidenciju karcinoma dojke nije dovoljno istražen. (36)

### **2.2.1. Put primjene gestagena**

Gestageni se mogu primjenjivati peroralno, transdermalno te intravaginalno u obliku tableta ili kao intrauterini uložak. Peroralni gestageni mogu od neželjenih nuspojava imati simptome nalik predmenstrualnom sindromu – umor, razdražljivost, akne, porast apetita. Ukoliko do toga dođe, savjetuje se smanjenje doze ili promjena gestagena. Intravaginalna uporaba ima vrlo malu učestalost navedenih nuspojava. Koriste se ponajprije gelovi, jer se prilikom uporabe pesara i supozitorija javlja neugodan vaginalni iscjedak. Osim toga, može se koristiti i intrauterini uložak koji otpušta levonorgestrel, koji nema gotovo nikakve nuspojave i jednostavan je za uporabu. (4)

Transdermalno se gestageni kombiniraju s estrogenima te se primjenjuju u sekvencijskoj ili kontinuiranoj terapiji. U sekvencijskoj terapiji prvih se 14 dana primjenjuje flaster koji sadrži samo estradiol, a drugih 14 dana kombinirani estrogensko-gestageni flaster. U kontinuiranoj terapiji stalno se primjenjuje kombinirani flaster. (4) U Hrvatskoj je dostupan Sequidot transdermalni flaster koji služi za sekvencijsku terapiju – prvih 14 dana flaster sadrži samo estradiol, a flasteri za drugih 14 dana sadrže estradiol i noretisteronacetat. (38) Osim te kombinacije, u drugim se državama primjenjuje i kombinacija estradiola i levonogestrela. Gestagenska komponenta ne ometa apsorpciju i bioraspoloživost estrogena. (39)

Pokazalo se da sekvencijska transdermalna terapija nema drukčije učinke na krvni tlak, parametre koagulacije niti na serumske lipide u odnosu na sekvencijsku primjenu transdermalnog estradiola i peroralnog dihidrogesterona. (40) Također, niti usporedbom kontinuirane i sekvencijske kombinirane transdermalne terapije nije zamijećena promjena u razini serumskih lipida. (41)

### **2.3. Androgeni**

Androgeni su indicirani u žena sa znakovima manjka androgena, a to su gubitak libida, letargija i umor. Mogu se koristiti samostalno ili u kombinaciji s estrogenima. Koriste se prirodni testosteron i sintetski testosteron (metiltestosteron). Prirodni testosteron se ne daje oralno zbog slabe apsorpcije iz crijeva, pa se on zato primjenjuje kao intramuskularni pripravak, implantant ili naljepak. Kod primjene androgena savjetuje se oprez zbog njihovog djelovanja na povišenje inzulinske rezistencije. (4)

### 3. VAZOMOTORNI SIMPTOMI

Vazomotorni simptomi su skup simptoma koji se javljaju uslijed manjka estrogena u peri- i postmenopauzi. Oni obuhvaćaju valove vrućine i pojačano znojenje te noćno znojenje, što dovodi do smetnji sna i razdražljivosti. Valovi vrućine se mogu javljati više puta dnevno ili rjeđe, a traju 3 do 10 minuta. Opisuju se kao iznenadni osjećaj vrućine, pretežno u gornjem dijelu tijela, praćen vazodilatacijom, crvenilom kože, izraženim znojenjem i ubrzanjem pulsa, nakon čega slijedi zimica. Mogu se događati spontano ili biti provocirani stresnim situacijama, povišenom temperaturom okoliša, alkoholom ili kofeinom. Iako su VMS sigurno povezani s padom u koncentraciji estrogena, točni patofiziološki mehanizmi se još uvijek ne znaju. Pretpostavlja se da zbog promijenjene koncentracije neurotransmitera dolazi do poremećaja u termoregulacijskom centru hipotalamusa, što rezultira s nestabilnošću tjelesne temperature. (42)

Čak 60-80% menopauzalnih žena se žali na VMS različitog intenziteta, što značajno umanjuje njihovu kvalitetu života, pa je to jedan od najučestalijih razloga žena srednje dobi za posjet liječniku. U većine žena oni traju do 5 godina, ali u nekih mogu trajati i duže. (43) Postoje varijacije u prevalenciji VMS u raznim kulturama, pa su tako oni najučestaliji u žena crne rase i u zapadnom svijetu, a najmanje učestali u azijskih žena (44), što bi moglo biti djelomice povezano s povećanom konzumacijom soje u Aziji, koja sadrži fitoestrogene koji bi mogli, barem donekle, imitirati učinak endogenog estrogena. (45) VMS ovise o genetičkim i okolišnim faktorima, kao što su prehrana, tjelesna aktivnost i kulturalne značajne pojedinog dijela svijeta. (44) Povećana tjelesna masa, pretjerana konzumacija alkohola i pušenje su povezani s većom učestalošću VMS. (46)

Do danas je najučinkovitiji način liječenja valova vrućine nadomjesna terapija estrogenima i niti jedan drugi način liječenja, medikamentozni ili alternativni nije dao bolje rezultate od nje (7)

Sustavna analiza iz 2004. pokazala je da je učinkovitost oralno primijenjenog HNL u liječenju valova vrućine neosporna – učestalost i težina VMS se smanjuje za 90% kod korištenja kombiniranog liječenja, te za 75% kod korištenja samo ENL. Najveće smanjenje smetnji je bilo unutar prva 3 mjeseca korištenja, a s vremenom se nije puno mijenjalo. No, ne smijemo zanemariti ni učinkovitost placeba, budući da se njegovom upotrebom smanjila učestalost VMS za prosječno 58%, što bi se moglo objasniti fluktuacijama u endogenoj razini estrogena ili prirodnim smanjenjem učestalosti VMS s vremenom. (47)

Pokazalo se da estrogeni imaju jednak utjecaj na smanjenje VMS neovisno o vrsti (CEE, 17 $\beta$ -estradiol) i načinu primjene (oralno ili transdermalno) 6 mjeseci nakon početka primjene. (48) (Tablica 5)

Tablica 5 – srednja razlika utjecaja na smanjenje VMS drukčijih vrsta estrogena – prilagođeno prema (48)

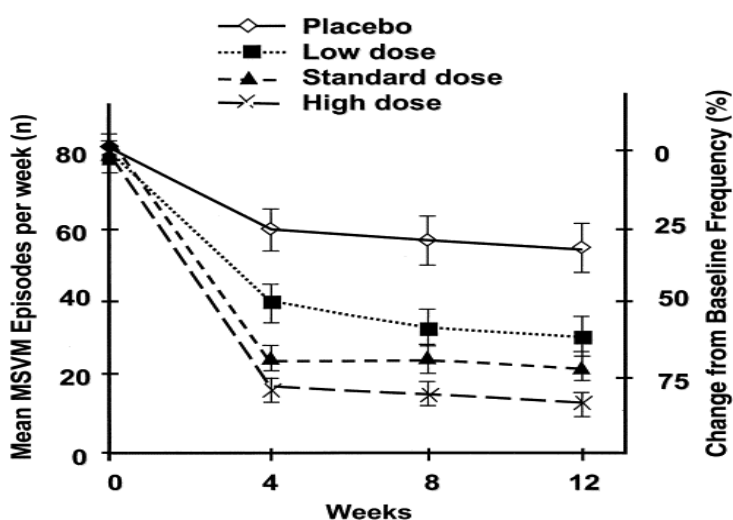
| Vrsta estrogena                       | Smanjenje VMS*         |
|---------------------------------------|------------------------|
| Oralno - CEE                          | -19.1 (-33 do -5.1)    |
| Oralno - 17 $\beta$ -estradiol        | -16.8 (-23.4 do -10.2) |
| Transdermalno - 17 $\beta$ -estradiol | -22.4 (-35.9 do -10.4) |

\*u odnosu na placebo

Unatoč tome, u početku korištenja, veće doze estrogena djeluju brže od niskih doza. Tako je u prvih 12 tjedana od početka terapije brzina smanjenja VMS 38% za placebo, 63% za niske doze estrogena i 83% za visoke doze. Stoga je preporučljivo upozoriti žene na tu razliku u brzini smanjenja tegoba. (8)

Zbog nuspojava poput vaginalnog krvarenja, napetosti dojki, glavobolja i dobivanja na težini 48% žena mlađih od 60 godina, koje uzimaju HNL prvenstveno radi olakšanja VMS, odustaje od uzimanja HNL. Najčešće se odustaje zbog vaginalnog krvarenja. (49) Iako značajno za pacijentice, pokazalo se da dobivanje na tjelesnoj težini nije posljedica HNL, već procesa starenja, pa se ono ne smatra nuspojavom uzimanja HNL. (Bakken 2004)

Nižim dozama estrogena učestalost nuspojava se smanjuje za 50%, a učinkovitost smanjenja VMS simptoma slična je učinkovitosti viših doza. (8) (Graf 1 i tablica 6)



Graf 1 – utjecaj različitih doza estrogena na smanjenje VMS u usporedbi s placebo (8)

Ettinger 2005, preuzeto uz dopuštenje

Tablica 6 – Usporedba različitih doza i puteva primjene estrogena na nuspojave – prilagođeno prema (8-10)

|                                     | Vaginalno krvarenje | Napetost dojki |
|-------------------------------------|---------------------|----------------|
| Oralno – standardna doza            | 21-55%              | 12-45%         |
| Oralno – niska doza                 | 6-35%               | 0-23%          |
| Transdermalni naljepak (0.014 mg/d) | 5.8%                | 6.3%           |
| Transdermalni gel (0.0125mg/d)      | 4.4%                | 6.6.%          |
| Transdermalni gel (0.0375mg/d)      | 9.2%                | 7.7%           |

Iz gore navedene tablice možemo vidjeti da je učestalost nuspojava HNL značajno manja kod estrogena primijenjenih u malim dozama, kako oralno tako i transdermalno, zbog čega je racionalnije pripisati takve doze kako bi se spriječilo odustajanje od terapije zbog neželjenih učinaka.

#### 4. OSTEOPOROZA

Osteoporoza je sistemska bolest karakterizirana progresivnim smanjenjem koštane mase i kvalitete kosti što dovodi do povećanog rizika od fraktura. Najznačajnije osteoporotične frakture su fraktura kuka, podlaktice i kralježaka. 70% fraktura kuka događa se u žena, pretežno starije dobi. (50) U postmenopauzi se padanjem razine estrogena smanjuje njihova pozitivna funkcija izgradnje kosti, te s vremenom dolazi do smanjenja gustoće kostiju što dovodi do povećane incidencije prijeloma u žena starije žvite dobi.

Estrogeni djeluju preko svojih receptora na osteoblastima i osteoklastima. Na osteoblastima oni stimuliraju sintezu molekula koje promoviraju rast kosti te povećavaju gustoću receptora za kalcitriol (vitamin 1,25(OH)2D3), faktor rasta i progesteron. Oni također inhibiraju proizvodnju molekula koje potiču reapsorpciju kosti. Na osteoklastima oni inhibiraju njihovo stvaranje i rast te aktivnost lizosomskih enzima u njima, a promiču apoptozu. Na taj način se u reproduktivno razdoblju održava adekvatna izgradnja, pregradnja i gustoća kostiju. (51) Estrogeni u HNL pozitivno utječu na pregradnju kostiju te se stoga preporučuju u žena koje su pod povećanim rizikom od razvoja osteoporoze. To je pokazala i WHI: u 5 godina koliko je trajala studija, 8.6% žena koje su koristile HNL je imalo frakturu, naspram 11.1% u skupini koja je primala placebo. Poslije 3 godine korištenja BMD (bone mass density – gustoća kostiju) se povećala za 3.7% u HNL-skupini, naspram 0.14% u placebo skupini. (52) No, zbog rizika koji prate uzimanje oralnog HNL kao što su VTE, karcinom dojke i kardiovaskularni rizici, ta se terapija preporuča samo ženama koje su pod povišenim rizikom

za razvoj osteoporoze i u kojih koristi nadjačavaju rizike.

Niže doze estrogena, pa čak i ultraniske doze, su se pokazale korisnima u povećanju BMD. Čak je i doza od 0.25mg/dan 17 $\beta$ -estradiola pokazala povećanje BMD kralježnice za 2.8%. (53)

Transdermalni estrogeni su se također pokazali korisnima u liječenju osteoporoze. U metaanalizi iz 2017 pokazano je da je BMD lumbalne kralježnice porastao za 3.4% nakon godine dana te 3.7% nakon 2 godine uzimanja terapije. (54) Možemo vidjeti da te vrijednosti odgovaraju vrijednostima iz WHI, gdje se koristio oralni CEE. Stoga je u postmenopauzalnih žena u svrhu prevencije osteoporoze korisno razmisliti o korištenju transdermalnih estrogena zbog njihovog jednakog učinka na povećanje koštane gustoće, a zbog manje zastupljenih neželjenih učinaka

## **5. UROGENITALNA ATROFIJA**

Urogenitalna atrofiya zahvaća oko 50% postmenopauzalnih žena. Ona značajno umanjuje kvalitetu života žene zbog simptoma koji uključuju vaginalnu suhoću, iscjedak, učestalo mokrenje, peckanje, dispareuniju i česte infekcije. (55) Ona se uspješno liječi lokalnom primjenom estrogena u obliku gela, prstena ili tablete, koji su pokazali veći učinak od nehormonskih gelova i placeba. (56) Takvi lokalno primijenjeni estrogeni minimalno dopijevaju u cirkulaciju i zato su sigurniji u odnosu na sistemske estrogene, iako treba biti oprezan kod žena koje su preboljele ili imaju karcinom dojke. (57) Ukoliko je UGA udružena s drugim simptomima, poput VMS, može se liječiti oralnim ili transdermalnim estrogenima, ali tada je u žena s uterusom potrebno dati i gestagene, što nije potrebno kod lokalne primjene estrogena. Osim toga, kod dijela žena je UGA refraktorna na sistemsku terapiju, te je potrebno uz nju dati i lokalne estrogene. (58)

## **6. KARDIOVASKULARNI UČINCI**

Kardiovaskularne bolesti (KVB) vodeći su uzrok smrti muškaraca i žena nakon 50. godine života. Poznato je da žene imaju manji rizik od pojave kardiovaskularnih bolesti od muškaraca do ulaska u menopauzu, nakon čega se incidencija kardiovaskularnih bolesti povećava i kod žena. To se pripisuje prestanku lučenja estrogena i prestanku njihovog protektivnog djelovanja na kardiovaskularni sustav.

Analiza znanstvenih članaka objavljenih do 1990. pokazala je da terapija estrogenima u postmenopauzi smanjuje rizik od pojave koronarne srčane bolesti. U analiziranim epidemiološkim studijama je većina ispitanica koristila samo ENL, bez gestagene

komponente. (59) Jedan od načina na koji estrogene djeluju jest smanjenje LDL kolesterola i povećanje HDL kolesterola, što je povezano sa smanjenim rizikom od razvoja aterosklerotiskih plakova. (60)

Women's Health Initiative je studija koja je provedena u SAD-u između 1998 i 2002. godine, kada je bila obustavljena jer je globalni indeks žena koje su uzimale kombiniranu oralnu estrogensku i progesteronsku terapiju bio 15% veći od žena koje su uzimale placebo. U studiju je bilo uključeno 160 000 žena u dobi 50-79 godina, a prosječna dob bila je 62.3 godine. Žene su podijeljene u dvije dobro randomizirane skupine, od kojih je jedna dobivala kombinaciju 0.625 mg/d CEE i 2.5 mg/d MPA, dok je druga skupina uzimala placebo. U obje skupine su bile do tada zdrave postmenopauzalne žene s relativno niskom incidencijom kardiovaskularnih bolesti. Iako nije zabilježen porast niti smanjenje smrtnosti jedne skupine u odnosu na drugu, zabilježeno je povećanje apsolutnog rizika oboljenja od karcinoma dojke, koronarne bolesti srca, moždanog udara te plućne embolije. Pokazalo se da se primjenom kombinirane terapije nakon godine dana uzimanja razina LDL kolesterola smanjila za 12.7%, a razina HDL kolesterola povećala za 7.3%. Također se povisila i razina triglicerida za 6.9%. Unatoč tome, u skupini žena koja su uzimale HNL rizik za pojavu koronarne bolesti srca bio je 29% veći, rizik za moždani udar 41% veći, a incidencija duboke venske tromboze je bila dvostruko veća nego u kontrolnoj skupini. (6) Druga grana WHI studije, koja je obuhvaćala histerektomirane žene koje su uzimale samo ENL zaustavljena je 2 godine poslije, jer se i u njoj pokazala povećana incidencija moždanog udara, koronarne bolesti i VTE. No, analizom podataka 2012. godine pokazano je da se incidencija KVB u žena koje su nastavile uzimati terapiju smanjila u odnosu na žene koje nisu uzimale terapiju. (37, 61)

Nekoliko godina prije obustave WHI, objavljeni su rezultati HERS studije, u kojoj su ženama koje su preboljele koronarni incident, davani također CEE i MPA. U toj studiji nije zabilježena razlika u smrtnosti od KVB, unatoč tome što je zabilježeno sniženje LDL kolesterola od 11%, te povišenje HDL kolesterola od 10% u odnosu na kontrolnu skupinu. Unatoč tome što nije zabilježena sveukupna razlika u smrtnosti, vidjelo se da je više koronarnih incidenata bilo u prvoj godini od početka primjene terapije, a da se njihov broj smanjivao prema 4. i 5. godini primjene. Zbog toga je u pitanje dovedena uloga estrogena ne samo u primarnoj, već i u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti. (16) No, osim uporabe HNL, trebalo bi uzeti u obzir i životne navike korisnica, prije svega pušenje, jer ono može poništiti moguće korisne učinke HNL na prevenciju kardiovaskularnih bolesti.

Kombiniranom analizom provedenih studija, u relativno zdravih postmenopauzalnih žena, kombinirano kontinuirano HNL je povisilo rizik od koronarne bolesti srca s 2 na 1000 na 3-7 na 1000, VTE s 2/1000 na 4-11/1000 nakon godine dana primjene, a moždanog udara sa 6/1000 na 6-12/1000 nakon 3 godine primjene. S druge strane, iako je kod ENL pronađen povećan rizik za VTE i moždani udar, nije pronađen povećan rizik za razvoj koronarne

srčane bolesti. U žena starijih od 65 godina, bio je značajnije povećan rizik za VTE s 3/1000 na 3-29/1000 nakon jedne godine uporabe. (62)

Studija provedena na više od 70000 žena u Danskoj pokazala je da, u usporedbi sa ženama koje su uzimale HNL manje od 6 mjeseci, žene koje su uzimale terapiju dulje od 3 godine su imale manji rizik za obolijevanje od KVB. Štoviše rizik je bio manji u žena koje su koristile transdermalnu naspram oralne terapije. No, kada su vrijednosti prilagođene u odnosu na prihode žena, rizik je bio gotovo jednak kod dugoročne i kratkoročne uporabe HNL. (63)

Ponovnom analizom WHI studije pronađeno je da transdermalni estrogene ne utječu bitno na pojavu ukupnih KVB, iako je postojao manji rizik za pojavu većih koronarnih incidenata i moždanog udara. Isto tako, niti smanjena doza CEE niti primjena estradiola nisu značajnije utjecali na cjelokupan rizik od koronarnih bolesti, iako se primjenom estradiola nešto smanjio rizik od moždanog udara. (64)

Postoje razlike u utjecaju oralnih i transdermalnih estrogene na profil lipida. Oralni estrogene smanjuju LDL kolesterol, povećavaju HDL kolesterol i povećavaju razinu triglicerida.

Transdermalni estrogene nemaju utjecaj na LDL kolesterol, povećavaju HDL kolesterol u manjoj mjeri nego oralni te smanjuju razinu triglicerida. (65)

Tablica 7 – Utjecaj oralnog i transdermalnog HNL na lipidni profil u postmenopauzalnih žena (66)

|              | Bez terapije | Oralni estrogene | Transdermalni estrogene |
|--------------|--------------|------------------|-------------------------|
| LDL-C        | ↑            | ↓                | 0                       |
| HDL-C        | ↓            | ↑↑               | ↑                       |
| trigliceridi | ↑            | ↑                | ↓                       |

Iako se pretpostavljalo da bi zbog smanjenja LDL i povećanja HDL kolesterola HNL, ukoliko se primijeni dovoljno rano, moglo smanjiti formiranje aterosklerotskih plakova, to se nije potvrdilo.

Osim na profil lipida, oralni i transdermalni estrogene različito utječu na koncentraciju vaskularnih upalnih parametara. Dok su oralni estrogene povezani s povišenjem razine CRP i MMP-9 (matriks metaloproteinaza 9), kod transdermalnih estrogene nije primijećen takav učinak. (67) Iako se zna da razina CRP i MMP-9 korelira s povećanim rizikom od pojave koronarne bolesti i infarkta miokarda (68), još se ne zna značenje toga što transdermalno HNL ne povisuje njihovu razinu.

Najnovija studija u području efekta estrogene na rizik od koronarne bolesti je Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) studija. Ona je proučavala utjecaj niske doze (0.45 mg)

CEE i transdermalnog estradiola na čimbenike kardiovaskularnog rizika. Niti u jednom načinu primjene nije nađen značajan utjecaj na progresiju ateroskleroze niti na sniženje arterijskog tlaka. Iako je doza oralnih estrogena bila manja nego u WHI studiji, ona je bila dovoljna za olakšavanje vazomotornih smetnji što je klinički značajno. (69)

Zbog svega navedenog možemo reći da se HNL, u bilo kojoj formulaciji, dozi niti načinu primjene, ne bi trebao koristiti isključivo u svrhu primarne niti sekundarne prevencije KVB. (62) Pitanje prednosti transdermalne primjene u odnosu na oralnu ostaje otvoreno, budući da su neke studije pokazale malo smanjen rizik za pojavu KVB kod primjene transdermalnog HNL, ali za to je potrebno više dokaza.

### **6.1. Venska tromboembolija**

Venska tromboembolija je termin koji obuhvaća duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju. Ona čini trećinu negativnih posljedica uzimanja HNL i zbog toga je jedna od značajnijih prepreka koristima HNL. Za oralne kontraceptive, kao i za HNL, se već neko vrijeme zna da pojačavaju rizik od VTE. U WHI studiji pokazalo se da je rizik za VTE kod žena koje uzimaju HNL 2 puta veći no u žena koje su uzimale placebo. Taj se rizik povećavao s dobi, pa je tako u skupini od 60-69 godina bio 4 puta veći, a u skupini od 70-79 godina 7 puta veći. Rizik se povećavao i s povećanjem tjelesne mase: žene s pretjeranom tjelesnom težinom imale su skoro 4 puta veći, a pretile žene skoro 6 puta veći rizik u odnosu na placebo. (70)

Odgovor na pitanje zašto HNL povećava rizik za razvoj VTE nalazi se u metabolizmu oralnih estrogena. Oralno dani estrogeni apsorbiraju se putem crijeva te odlaze u jetru, gdje zbog povećane koncentracije u portalnoj cirkulaciji ostvaruju učinke prvog prolaska.

Metaboliziranjem estrogena potiče se indukcija jetrenih enzima i pojačana proizvodnja faktora koagulacije i ostalih prokoagulacijskih molekula, dok se istovremeno inhibira fibroliza. (71) Ovaj je učinak izražen kod oralnih estrogena i oralnih estrogena u kombinaciji s gestagenima, dok kod transdermalnih estrogena nisu zamijećene značajnije promjene u koagulacijskim čimbenicima. Oralno HNL povezano je s povećanim plazmatskim koncentracijama faktora IX, aktiviranog proteina C (APC), C-reaktivnog proteina (CRP) i sa sniženim vrijednostima tkivnog aktivatora plazminogena (t-PA) i inhibitora aktivatora plazminogena - 1 (PAI-1), što nije slučaj kod transdermalne terapije. To ide u prilog teoriji o prvom prolasku kroz jetru, zbog toga što se transdermalnim putem primjene to izbjegava i time smanjuje utjecaj na proizvodnji koagulacijskih čimbenika. (72)

Budući da je WHI, koja je koristila CEE pokazala gotovo 7 puta veću incidenciju VTE kod žena koje su imale mutaciju faktora V Leiden i uzimale HNL, postavljeno je pitanje utjecaja CEE i njegovih metabolita, kojih je više od 10, na ekspresiju gena koji utječu na mutaciju. (70) Nađeno je da esterificirani estrogeni ne povećavaju dodatno rizik kao što to čini CEE,

stoga su oni preporučljivi kod žena s mutacijom. No, i CEE i EE nose rizik za pojavu DVT u usporedbi s rizikom žena koje ne uzimaju estrogene, iako je taj rizik nešto manji kod EE nego kod CEE. (73)

Metaanaliza iz 2008. godine, koja je uključila 8 opservacijskih i 9 randomiziranih kontroliranih studija o primjeni HNL, došla je do ovih rezultata: u usporedbi s ženama koje nisu uzimale terapiju, kod žena koje su uzimale oralni estrogen OR je bio 2.5 (1.9-3.4), dok je kod žena koje su uzimale transdermalni estrogen OR bio 1.2 (0.9-1.7). Ta je metaanaliza također pokazala da je rizik za VTE bio 4 puta veći u prvoj godini uporabe, dok je nakon toga bio 2 puta veći u odnosu na kontrolu. Također, nisu nađene razlike u riziku kod primjene estrogena i kombinacije estrogena i gestagena. (74) No, druge su studije pokazale da se dodatkom gestagena estrogenskoj terapiji rizik za razvoj VTE povećao, te bi stoga gestageni mogli biti zasebni faktor rizika za razvoj VTE. (75) Tip gestagena ima utjecaj na povećan rizik od razvoja VTE – kod MPA nađen je najveći rizik. (76)

ESTHER studija provedena između 1999 i 2004 u Francuskoj analizirala je rizik za VTE u oralnom i transdermalnom putu primjene HNL, te utjecaj protrombotskih mutacija (faktor V Leyden i protrombin G20210A) na rizik od razvoja VTE. U studiji je pokazano da je rizik za razvoj VTE 4 puta veći u žena koje uzimaju oralnu terapiju u odnosu na žene koje ju ne uzimaju, dok transdermalna terapija nije značajno utjecala na rizik. Kod žena koje su imale jednu od protrombotskih mutacija i koje su uzimale HNL oralno, rizik za pojavu VTE bio je čak 25 puta veći nego u kontrola. Transdermalni put primjene kod tih žena nije imao utjecaja na povećanje rizika u odnosu na žene s jednom od mutacija koje nisu uzimale HNL. (77)

Tablica 8 – ESTHER studija – prilagođeni OR prema dobi, kliničkom centru i BMI za VTE – prilagođeno prema (77)

|                          | Bez liječenja  | Estrogen oralno  | Estrogen transdermalno |
|--------------------------|----------------|------------------|------------------------|
| Bez mutacije             | 1              | 4.1 (2.4-7.1)    | 1.2 (0.8-1.8)          |
| Jedna od mutacija*       | 4.1 (2.3-7.4)  | 25.5 (6.9-95)    | 4.4 (2.0-9.9)          |
| Faktor V Leyden mutacija | 3.2 (2.0-5.0)  | 6.3 (1.4-27.6)** | 1.8 (0.5-6.3)**        |
| Protrombin mutacija      | 4.8 (2.6-10.3) | /                | 1.5 (0.1-2.2)***       |

\* usporedbi s ženama bez mutacije i bez liječenja

\*\* u usporedbi sa ženama koje imaju faktor V mutaciju i nisu koristile HNL

\*\* u usporedbi sa ženama koje imaju protrombin mutaciju i nisu koristile HNL

Iz svega navedenog možemo zaključiti da je transdermalni put primjene najsigurniji kod žena koje imaju povećan rizik za razvoj VTE. Zbog toga što on ne nosi povećan rizik od razvoja VTE, transdermalni put je također preporučljiv i u žena koje nisu pod povećanim rizikom.

## **7. PRETILOST, METABOLIČKI SINDROM I DIJABETES**

Pretilost je značajan zdravstveni problem u zapadnom svijetu, pa tako i u Hrvatskoj – 2014.godine 20% stanovništva je bilo pretilo. Učestalost pretilosti raste sa starenjem, pa je tako u dobi od 45-54 godine, dakle u dobi peri- i rane postmenopauze prevalencija debljine u žena u Hrvatskoj 32%. (78) Žene u postmenopauzi zbog manjka estrogena imaju smanjen bazalni metabolizam, što dovodi do povećanja tjelesne mase ako nema prilagodba u prehrani. Dolazi do smanjenja mišićne mase i povećanja količine masnog tkiva zbog smanjene oksidacije masnih kiselina. Količina potkožnog abdominalnog masnog tkiva sa starenjem se povećava, što dovodi do povećanja omjera struk-bokovi, a u postmenopauzalnih žena dolazi i do povećanja količine visceralnog masnog tkiva, što dovodi do povećanog rizika za razvoj KVB. (79) Metabolički sindrom je skup metaboličkih poremećaja koji uključuju pretilost, intoleranciju glukoze, inzulinsku rezistenciju, hipertenziju, povećane koncentracije triglicerida i smanjene koncentracije HDL kolesterola, a koji zasebno i kumulativno dovode do povećanog rizika za pojavu kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tipa 2. Masno tkivo izlučuje tvari poput adiponektina, leptina i rezistina, a te tvari uz grelin iz želuca potenciraju nastanak inzulinske rezistencije. (80)

Primjenom estrogena u postmenopauzi nastoji se postići smanjenje tjelesne težine i spriječiti raspodjela masnog tkiva. Također, estrogeni bi trebali imati pozitivan utjecaj na smanjenje inzulinske rezistencije i pojavu DM. Neizravnim djelovanjem estrogena preko GH-IGF se smanjuje gubitak mišićne mase. (2) Djelovanje na GH-IGF sustav se razlikuje kod oralnih i transdermalnih estrogena. Kod oralnog puta primjene dolazi do povećanja GH i smanjenja IGF-1, te do povećanja proteina koji veže hormone rasta (GHBG), što se ne događa kod transdermalne primjene estrogena. (81) Zbog svog efekta prvog prolaska kroz jetru, oralni estrogeni smanjuju lipidnu oksidaciju što rezultira u nakupljanu masnog tkiva, a to rezultira povećanom razinom leptina koji je jedan od čimbenika nastanka povećane IR. Takav učinak nije zamijećen kod transdermalne primjene estrogena. (82)

Tablica 9 – Učinak oralnih i transdermalnih estrogena na neke parametre za razvoj metaboličkog sindroma u postmenopauzalnih žena (82-84)

|                      | Oralni estrogeni | Transdermalni estrogeni |
|----------------------|------------------|-------------------------|
| IGF-1                | ↓                | 0                       |
| GH                   | ↑                | 0                       |
| GHBG                 | ↑                | 0                       |
| Leptin               | ↑                | 0                       |
| Masa bezmasnog tkiva | ↓                | ↑                       |
| Masa masnog tkiva    | ↑                | ↓                       |
| Lipidna oksidacija   | ↓                | ↑                       |
| Tjelesna masa        | 0                | 0                       |

U žena koje već imaju znakove metaboličkog sindroma, oralni estrogeni su povisili razinu leptina i omjer leptin/adiponektin te su povećali inzulinsku rezistenciju, dok transdermalni estrogeni nisu povećali inzulinsku rezistenciju te su smanjili koncentraciju adiponektina, što bi moglo imati utjecaj na preraspodjelu masnog tkiva. (85)

Zbog svog efekta prvog prolaska kroz jetru oralni estrogeni povećavaju i serumske razine globulina koji vežu tiroksin i kortizol. To bi također moglo dovesti do smanjenja bazalnog metabolizma i povećanja tjelesne mase u žena koje koriste oralno HNL, iako za sada ne postoje istraživanja koja bi to potvrdila. (18)

U WHI studiji nađeno je smanjenje glukoze u krvi natašte i koncentracije inzulina, te smanjen rizik za nastanka inzulinske rezistencije. Nakon 5 godina zamijećeno je smanjenje incidencije za 20% u odnosu na kontrolnu skupinu. (86) To se objašnjava efektom prvog prolaska kroz jetru, čime se smanjuje proizvodnja glukoze u jetri. (87) Rezultati E3N kohortne studije govore tome u prilog budući da je rizik za pojavu dijabetesa bio više smanjen kod oralne, nego kod transdermalne primjene HNL, iako su oba puta primjene pokazala smanjen rizik za razvoj DM u odnosu na žene koje nisu koristile HNL. (88) Suprotno tome, KEEPS studija je našla da oralno primijenjeni CEE ima manji utjecaj na smanjenje inzulinske rezistencije od transdermalno primijenjenog estradiola. (69) No, u toj su studiji korištene niže doze CEE (0.45), a poznato je da su učinci estrogena na smanjenje inzulinske rezistencije ovisni o dozi. (89) Pokazano je da estrogeni smanjuju rezistenciju na inzulin ako se primjenjuju u manjim dozama (0.3 – 0.625 mg CE), ali u dozama većim od 1.25 imaju obratan efekt. (90) Zbog toga je bitno prilagoditi dozu estrogena u žena koje imaju metabolički sindrom.

Iz dosadašnjih spoznaja proizlazi da oralni i transdermalni put primjene smanjuju inzulinsku rezistenciju, s tim da ju oralni estrogeni smanjuju nešto više. Zbog toga se u mladih, zdravih žena mogu koristiti oralni estrogeni ako se procijeni da rizik za VTE nije značajno povećan. U

mladih žena normalne tjelesne mase s dijabetesom tipa 2 preporučuje se dati prednost oralnim estrogenima zbog povoljnijeg utjecaja na smanjenje inzulinske rezisencije i povoljnijeg utjecaja na lipidni profil. Naravno, i u njih treba procijeniti rizik za razvoj VTE i prema tome odrediti koji tip terapije bi bio prikladniji. (91)

Dodatak gestagene komponente može umanjiti pozitivan utjecaj estrogena na inzulinsku rezistenciju. Derivati testosterona (npr. levonogestrel) povećavaju inzulinsku osjetljivost, kao i MPA. No, NETA dan oralno u manjim dozama ili transdermalno nema utjecaja na inzulinsku rezistenciju, kao ni dirdrogesteron. (91) Zato je bitno da se kod žena s postojećom inzulinskom rezistencijom vodi računa o vrsti gestagena u HNL.

## **8. KOLELITIJAZA**

Poznato je da endogeni estrogeni utječu na pojačano stvaranje žučnih kamenaca (92), pa je tako incidencija kolelitijaze u žena fertilne dobi 2 puta veća no u muškaraca, no u postmenopauzi se ona izjednačava s incidencijom kod muškaraca. (93) Poznato je 4F – female, fat, forty, fertile (žena, debela, u četrdesetima, plodna) – sve su to čimbenici rizika za razvoj kolelitijaze, a sve ih možemo povezati s povećanom razinom estrogena i progesterona.

Metaanaliza iz 2013. pokazala je da je RR za razvoj kolelitijaze kod postmenopauzalnih žena koje uzimaju HNL bio 1.79 u odnosu na žene koje ga ne uzimaju. Dakle, HNL povećava rizik za razvoj kolelitijaze. (94)

Neke studije su pokazale da transdermalni estrogeni imaju manji utjecaj na razvoj kolelitijaze. Tako je studija iz 1991 pokazala da transdermalni estrogen ne utječe na indeks saturacije bilijarnog kolesterola, dok ga je oralni estrogen povećao u žena koje su imale povećanu koncentraciju estrona. (95) To ide u prilog činjenici da je omjer estradiol/estron u oralnom HNL manji nego u transdermalnom HNL. To je potvrdila i E3N kohortna studija koja je pokazala da je rizik za kolelitijazu značajno veći u žena koje uzimaju oralne estrogene u usporedbi sa ženama koje koriste transdermalne. (96)

## **9. SEKSUALNA DISFUNKCIJA**

Osim smanjenja koncentracije estrogena i progesterona, u postmenopauzi se također, u 80% žena, nalazi i smanjenje koncentracije androgena. To dovodi do smanjenja mišićne mase, umora, slabe koncentracije i pada libida. Kod hipoadrogenih žena također brže dolazi do osteoporoze i urogenitalne atrofije. Budući da estrogeni još više suprimiraju djelovanje androgena, treba biti oprezan njihovim korištenjem u žena koje imaju izražene

hipoandrogene simptome. (2)

Oralno primijenjeni estrogene povećavaju razinu globulina koji veže spolne hormone (SHBG). Dok CEE povećava njegovu razinu za 100%, mikronizirani estradiol ju povećava za 45%, a transdermalni estradiol za 12%. (97) Budući da SHBG veže testosteron, njegovo povećanje dovodi do još većeg smanjenja cirkulirajućeg testosterona te bi to moglo imati utjecaj na smanjenje libida u žena koje uzimaju oralne estrogene. Transdermalni estrogene imaju minimalan učinak na povećanje SHBG te su stoga preporučljivi u žena sa simptomima manjka androgena. (98)

## **10. HIPERPLAZIJA ENDOMETRIJA**

Estrogen u reproduktivnoj dobi ima proliferacijski učinak na endometrij, a nakon pada razine estrogena uslijed menopauze, taj učinak prestaje. No, primjenom estrogene u HNL endometrij opet postaje podložan njegovom učinku te se zato pokazala povišena incidencija hiperplazije endometrija u žena koje uzimaju HNL. Rizik za pojavu hiperplazije raste s dozom i duljinom uporabe estrogene. (99) Gestageni su uvedeni u terapiju kako bi oponirali proliferativnom učinku estrogene.

Nažalost, pokazalo se da gestageni nemaju blagotvoran učinak na sve organe – oni povećavaju rizik za razvoj karcinoma dojke (37), a djelomično utječu i na povećan rizik od KVB. (62) Zbog toga je preporučljivo gestagene davati u manjim dozama ili ih davati ciklički. Kombinacija estrogene i gestagene u manjoj dozi (1.5 mg/dan MPA) kontinuirano nema značajan utjecaj na povećan rizik za hiperplaziju endometrija. (100) Klasična doza gestagene u kontinuiranoj terapiji je 2.5mg/dan.

Uz primjenu niskih doza estrogene, pokazano je da se gestageni mogu davati u većim intervalima od klasičnog (12 dana po ciklusu, 5mg/dan), pa tako incidencija hiperplazije endometrija nije bila povećana uz primjenu niskodoznih estrogene u kombinaciji s MPA koji je davan u dozi od 10mg/dan kroz 14 dana jednom u 3 mjeseca. (101) Slično je pokazano i s cikličkom uporabom gestagene u dozi od 10mg/dan kroz 14 dana svakih 6 mjeseci. (102) Osim toga, i kod neoponiranih estrogene se sa smanjenjem doze smanjuje incidencija proliferacije endometrija. Tako je kod primjene transdermalnog estrogene u dozi od 14µg/dan pokazano da je unutar 2 godine korištenja incidencija hiperplazije i proliferacije endometrija bila tek nešto veća, no ta razlika nije bila statistički značajna. (103) Zbog toga neki autori nagađaju da bi se uz dovoljno nisku dozu estrogene i redovito praćenje, gestagenska komponenta mogla u potpunosti izbaciti i u žena koje imaju uterus. (8)

## 11. KARCINOM DOJKE

Karcinom dojke je najčešći tumor u žena. U Republici Hrvatskoj 2014. incidencija raka dojke iznosila je 90/100000, a on je činio 26% svih tumora u žena. (104) Rizični faktori za razvoj karcinoma dojke uključuju stariju životnu dob, pretilost, obiteljsku anamnezu karcinoma dojke, raniju menarhu i kasniju menopauzu. Budući da je povišena razina endogenih estrogena povezana s povećanim rizikom od razvoja karcinoma dojke (105), postavlja se pitanje predstavlja li unošenje egzogenih estrogena rizični čimbenik za pojavu invazivnog karcinoma dojke. Nekoć se smatralo da povećana serumska razina endogenih estrogena dovodi do nastanka karcinoma dojke zbog proliferativnog utjecaja estradiola na tkivo dojke, no danas postoje naznake da estrogeni zapravo ubrzavaju rast već postojećih mikrotumora u dojci, a ne potpomažu u nastanku novih. (106) U postmenopauzi, unatoč padu razine cirkulirajućeg endogenog estradiola zbog smanjene funkcije jajnika, postoji povećana incidencija karcinoma dojke. Razlog tome je in situ sinteza estrona i estradiola iz cirkulirajućih androgena u dojci. (107)

Mnoge su studije provedene u SAD-u (WHI, HERS 2) i Europi (Milion Women Study - MWS, Danish Nurse Cohort - DNS) pokazale povećan rizik od karcinoma dojke u žena koje uzimaju oralne preparate samo estrogena, kombinaciju estrogena i gestagena, ili samo gestagena. (6, 108-110)

1997. Objavljena je reanaliza 51 studije iz Europe i SAD-a koja je ukazala na povećan rizik za razvoj karcinoma dojke u žena koje uzimaju HNL te da se taj rizik povećava s duljinom upotrebe HNL, a da se 5 godina nakon prestanka uzimanja terapije rizik ponovno izjednačuje s onim u žena koje ju nisu uzimale. Također se pokazalo da je rizik za razvoj karcinoma dojke veći kod žena koje su imale BMI<25 porastao više nego kod žena koje su imale prekomjernu tjelesnu masu ili su bile pretili. (111) Tu moramo imati na umu da u pretilih (BMI>30) postmenopauzalnih žena postoji povećana razina endogenih estrogena zbog njihove povećane sinteze u masnom tkivu, te je zbog toga u njih već povećan rizik razvoja karcinoma dojke i bez primjene HNL. Zbog toga možemo zaključiti da se primjenom HNL rizik žena koje nemaju prekomjernu tjelesnu masu izjednačava s rizikom žena koje ne uzimaju HNL, a imaju prekomjernu tjelesnu masu.

WHI je također potvrdila povećanje rizika od karcinoma dojke kod kombiniranog HNL (CEE + MPA) (6), no zanimljivo je da je kod žena koje su uzimale samo ENL, pri ponovnom pregledu 4 godine nakon završetka studije zamijećena statistički značajna razlika od 23% u smanjenju incidencije invazivnog karcinoma dojke. No, studija je zaključila da se to ne odnosi na žene s povišenim rizikom od razvoja karcinoma dojke uslijed pozitivne obiteljske anamneze i drugih čimbenika. Ono što je ta studija pokazala jest da ne postoji povećan rizik od pojave karcinoma dojke kod žena koje uzimaju samo preparate estrogena u vremenskom okviru u

kojem je studija provedena – medijan uzimanja je bio 5.9 godina. U studiji nije bilo razlike između pojave karcinoma u žena s normalnom i prekomjernom tjelesnom težinom, kao ni u pretilih žena. (37)

Unatoč tome, pokazalo se da su žene u toj studiji imale prosječan BMI 30.1. Budući da je dokazano da se s porastom BMI povećava rizik od karcinoma dojke u odnosu na žene koje imaju BMI<25, možemo zaključiti da su te žene imale već povećan rizik za razvoj karcinoma dojke, pa je to bio razlog što ga ENL nije dodatno povećao. No, za tu tvrdnju još nema dovoljno dokaza.

Iako se pretpostavljalo da bi gestagena komponenta HNL mogla imati oponirajući učinak na djelovanje estrogena na dojku kao što ima kod djelovanja estrogena na endometriju, te da bi zato mogla predstavljati zaštitni faktor u žena koje uzimaju ENL, pokazalo se da je to slučaj samo kod prirodnog progesterona, a da sintetski gestageni nemaju taj zaštitni učinak. To se posebno odnosi na žene starije od 55 godina koje su uzimale HNL više od 5 godina. (112) MWS je pokazala da je uporaba kombinacije estrogena i gestagena rezultirala pojavom novih 19 slučajeva karcinoma dojke na 1000 žena koje ju upotrebljavaju, dok je uporaba samo ENL rezultirala s 5 na 1000 novih slučajeva, čime je potvrđeno da dodatkom gestagenske terapije estrogenskoj značajno povisuje rizik za razvoj karcinoma. (109) DNS studija je pokazala da je rizik za razvoj karcinoma dojke četverostruko povećan u žena koje su koristile samo ENL, kao i u onih koje su koristile kombinirano HNL. Ta je studija stavila poseban naglasak na razliku između cikličke i kontinuirane uporabe testosteronu sličnih gestagena, te je pokazano da njihova kontinuirana uporaba nosi veći rizik za razvoj karcinoma dojke od cikličke. No, s obzirom na konfliktne rezultate s drugim studijama, od kojih su neke pokazale obrnutu situaciju, a neke nisu našle razlike između cikličke i kontinuirane uporabe gestagena, autori su zaključili da je do tih razlika moglo doći uslijed uporabe različitih vrsta gestagena u različitim državama svijeta zbog njihovog mogućeg drukčijeg utjecaja na žljezdano tkivo dojke i drukčijeg međudjelovanja s upotrebljavanjem estrogenima. (113) S tim se slažu i rezultati Francuske E3N-EPIC kohorte koja je pokazala da je RR bio značajno veći kod žena koje su koristile sintetske gestagene (1.4) naspram žena koje su koristile mikronizirani progesteron (0.9) u kombiniranoj HRT. (114) Sukladno tome, kasnije provedena slučaj-kontrola studija iz Francuske je također pokazala da testosteronu i progesteronu slični gestageni povisuju rizik za razvoj karcinoma dojke, ali da se uporabom prirodnog mikroniziranog progesterona taj rizik ne povećava. Zanimljivo je da je ta studija također pokazala da se odgađanjem primjene HNL godinu dana nakon menopauze smanjuje rizik za razvoj karcinoma dojke u odnosu na žene koje su terapiju počele uzimati unutar godine dana po nastupu menopauze. Pretpostavlja se da je uzrok tome činjenica da dojke nakon menopauze involuiraju, a ako damo HNL odmah, tu ćemo involuciju spriječiti.

Ukoliko odgodimo primjenu HNL, involucija će se prirodno odvijati te će se smanjiti žlijezdano tkivo dojke, a samim time i šansa da se u njemu pod utjecajem kasnije primijenjenog kombiniranog HNL razvije karcinom. (115)

Zaključno možemo reći da postoje dokazi da testosteronu slični gestageni povećavaju rizik za razvoj karcinoma dojke zbog sposobnosti tih gestagena da potaknu up-regulaciju estrogenskih receptora na dojkama. No, progesteronu slični gestageni, prema do sada poznatim činjenicama, ne bi trebali imati učinak na razvoj karcinoma dojke. (107) Unatoč tome, jedino prirodni progesteron ima dokazano zaštitni učinak i može smanjiti rizik od pojave karcinoma dojke.

Kada je rizik za oboljenje od karcinoma dojke u pitanju, najbolja terapija je estradiol oralno ili transdermalno u kombinaciji s mirkoniziranim progesteronom i to ne dulje od 5 godina.

Budući da rizik oboljenja od raka dojke više ovisi o gestagenoj komponenti HNL, transdermalnom primjenom estrogena taj se rizik vrlo vjerojatno neće umanjiti. Rezultati E3N-EPIC studije pokazali su da način primjene estrogena, bilo samo u ENL ili kombiniranom HNL, nije statistički značajno mijenjao rizik obolijevanja od raka dojke, nego je glavni čimbenik bila vrsta gestagene komponente (114) No, opservacijska studija iz 2008. godine je pokazala da je RR žena pod kombiniranom terapijom uz oralni estrogen bio 1.38, dok je RR kod žena koje su koristile transdermalne flastere bio 1.08. (116)

Za sada ne možemo reći smanjuje li transdermalna primjena estrogena rizik od pojave karcinoma dojke, ali dosadašnji rezultati ostavljaju otvorenom i tu mogućnost.

## **12. KONTRAINDIKACIJE ZA HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE**

HNL je kontraindiciran u žena koje imaju aktivni rak dojke ili endometrija te aktivnu DVT. Ukoliko su žene pod povećanim rizikom za razvoj VTE i ukoliko imaju jasnu indikaciju za HNL, dakle jako izražene VMS, možemo dati transdermalne estrogene, dok bi oralne trebalo izbjegavati. Kod povećanog rizika za razvoj karcinoma dojke (pozitivna obiteljska anamneza, genske mutacije) treba dobro procijeniti rizike i koristiti. Iako nije preporučljivo koristiti bilo koju vrstu HNL kod takvih žena, niskodozni i transdermalni pripravci bi se mogli koristiti ukoliko je to potrebno. Ipak, tu su potrebna daljnja istraživanja. Kod povećanog rizika za razvoj kolelitijaze ili kod žena koje su preboljele kolelitijazu također se mogu propisati transdermalni pripravci. (17)

### 13. ZAKLJUČAK

Usporedbom oralne i transdermalne terapije nalazi se da su one jednako učinkovite u smanjenju VMS, iako transdermalnoj treba nešto dulje vrijeme do početka djelovanja. U transdermalnoj terapiji su značajno smanjene nuspojave poput vaginalog krvarenja i napetosti dojki, koje su učestale u oralnoj primjeni HNL. Najčešća nuspojava transdermale terapije je lokalna iritacija kože. Obje vrste terapije su korisne u povećanju gustoće kostiju i prevenciji osteoporoze. Za izoliranu urogenitalnu atrofiju preporučljiva je lokalna terapija estrogenima. Pitanje prednosti transdermalne nad oralnom terapijom u svrhu prevencije koronarne bolesti i moždanog udara ostaje otvoreno. Zbog izraženog učinka prvog prolaska kroz jetru, oralnom terapijom se značajno povećava koncentracija prokoagulacijskih čimbenika, što dovodi do razvoja venske tromboembolije. Kod transdermalne terapije taj učinak izostaje, te ona ne utječe značajno na povišen rizik za razvoj VTE. Zbog toga je, pogotovo u žena koje su prije preboljele VTE ili su pod povećanim rizikom za njega, korisno razmotriti transdermalnu terapiju umjesto oralne. Budući da oralna terapija ima povoljniji učinak na inzulinsku rezistenciju i lipidni profil ona je korisna u mladih žena koje imaju DM ili su pod povećanim rizikom da ga razviju, dok su u svim ostalim slučajevima za prevenciju razvoja inzulinske rezistencije obje vrste terapije jednako korisne, s napomenom da se rizik za razvoj VTE mora dobro procijeniti radi prilagodbe terapije. Rizik za razvoj kolelitijaze veći je u žena koje uzimaju oralnu terapiju. Transdermalni estrogene su također preporučljivi u žena sa simptomima smanjene koncentracije androgena zbog toga što ne povišu SHBG, što je slučaj kod oralni estrogene. Iako pojavnost karcinoma dojke ovisi vjerojatno najviše o gestagenoj komponenti, postoji mogućnost da transdermalni estrogene predstavljaju manji rizik za njegov razvoj od oralnih. No, potrebna su daljnja istraživanja koja bi to dokazala. S manjom se dozom estrogene, koja je prisutna u transdermalnoj terapiji, može smanjiti i doza gestagene koji se primjenjuju u svrhu prevencije hiperplazije endometrija.

Sukladno s dosadašnjim spoznajama, možemo ustvrditi da je transdermalna terapija u većini indikacija sigurnija od oralne te da ima značajno manje nuspojave. No, bitno je napomenuti da konačan izbor između vrsta terapije ostaje na ženi koja ju uzima i ovisi o njenim željama i preferencijama.

## **14. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof.dr.sc Marini Šprem Goldštajn, na strpljenju, pomoći i potpori u pisanju ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se članovima povjerenstva na evaluaciji diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji, dečku i prijateljima, na neizmjernoj podršci koju su mi pružali svo vrijeme studiranja.

## 15. LITERATURA

1. Eurostat. Population structure and ageing [Internet]. 2017 [Pristupljeno 1.6.2017]. Dostupno na: [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population\\_structure\\_and\\_ageing](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing).
2. Šimunić V. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.
3. Edmonds DK. Dewhurst's Textbook of Obstetrics and Gynaecology: Wiley-Blackwell; 2012. 553-64 p.
4. Šimunić V, Ciglar S, Pavičić Baldani D. Klimakterij i postmenopauza hormonsko i nadomjesno liječenje: FotoSoft; 2002.
5. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Cronin KA. A sustained decline in postmenopausal hormone use: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2010. *Obstet Gynecol*. 2012;120(3):595-603.
6. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
7. MacLennan AH. Evidence-based review of therapies at the menopause. *Int J Evid Based Healthc*. 2009;7(2):112-23.
8. Ettinger B. Vasomotor symptom relief versus unwanted effects: role of estrogen dosage. *The American Journal of Medicine*. 2005;118(12):74-8.
9. Simon JA, Bouchard C, Waldbaum A, Utian W, Zborowski J, Snabes MC. Low dose of transdermal estradiol gel for treatment of symptomatic postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007;109(3):588-96.
10. Diem S, Grady D, Quan J, Vittinghoff E, Wallace R, Hanes V, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on postmenopausal symptoms in women aged 60 to 80 years. *Menopause (New York, NY)*. 2006;13(1):130-8.
11. O'Connell MB. Pharmacokinetic and pharmacologic variation between different estrogen products. *Journal of clinical pharmacology*. 1995;35(9 Suppl):18s-24s.
12. The History Of Hormone Replacement Therapy (HRT) [Internet]. [Pristupljeno 30.5.2017]. Dostupno na: <https://www.womentowomen.com/bioidenticals-and-hrt/history-of-hormone-replacement-therapy-hrt/>.
13. Goodman NF, Cobin RH, Ginzburg SB, Katz IA, Woode DE. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause: executive summary of recommendations. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2011;17(6):949-54.
14. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, Gambacciani M, Archer DF, Baber RJ, et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2013;16(3):316-37.
15. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2003;86(3-5):225-30.
16. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998;280(7):605-13.
17. Šimunić V, Pavičić Baldani D, Šprem Goldštajn M, Škratić L. Hormonsko nadomjesno liječenje: dobrobiti i rizici *Gynaecologia et Perinatologia*. 2013;22(2):116-23.
18. Goodman MP. Are all estrogens created equal? A review of oral vs. transdermal therapy. *Journal of women's health (2002)*. 2012;21(2):161-9.
19. Samsioe G. Transdermal hormone therapy: gels and patches. *Climacteric*. 2004;7(4):347-56.

20. Erianne JA, Winter L, Jr. Comparison of the local tolerability and adhesion of a new matrix system (Menorest) for estradiol delivery with an established transdermal membrane system (Estraderm TTS). *Maturitas*. 1997;26(2):95-101.
21. Archer DF, Stanczyk FZ, Rubin A, Foegh M. Pharmacokinetics and adhesion of the Agile transdermal contraceptive patch (AG200-15) during daily exposure to external conditions of heat, humidity and exercise. *Contraception*. 2013;87(2):212-9.
22. Kopper NW, Gudeman J, Thompson DJ. Transdermal hormone therapy in postmenopausal women: a review of metabolic effects and drug delivery technologies. *Drug design, development and therapy*. 2009;2:193-202.
23. Buster JE, Koltun WD, Pascual ML, Day WW, Peterson C. Low-dose estradiol spray to treat vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;111(6):1343-51.
24. HALMED. [Internet]. 2017 [Pristupljeno 5.6.2017. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/#rezultati>.
25. Selby P, McGarrigle HH, Peacock M. Comparison of the effects of oral and transdermal oestradiol administration on oestrogen metabolism, protein synthesis, gonadotrophin release, bone turnover and climacteric symptoms in postmenopausal women. *Clinical endocrinology*. 1989;30(3):241-9.
26. Eilertsen AL, Hoibraaten E, Os I, Andersen TO, Sandvik L, Sandset PM. The effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on C-reactive protein levels and other inflammatory markers in women with high risk of thrombosis. *Maturitas*. 2005;52(2):111-8.
27. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T, Virkamaki A, Hovatta O, Hamsten A, et al. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;85(4):619-25.
28. Saucedo R, Rico G, Basurto L, Ochoa R, Zarate A. Transdermal estradiol in menopausal women depresses interleukin-6 without affecting other markers of immune response. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2002;53(2):114-7.
29. Yilmazer M, Fenkci V, Fenkci S, Sonmezer M, Aktepe O, Altindis M, et al. Hormone replacement therapy, C-reactive protein, and fibrinogen in healthy postmenopausal women. *Maturitas*. 2003;46(4):245-53.
30. Stanosz S, Zochowska E, Safranow K, Sieja K, Stanosz M. Influence of modified transdermal hormone replacement therapy on the concentrations of hormones, growth factors, and bone mineral density in women with osteopenia. *Metabolism: clinical and experimental*. 2009;58(1):1-7.
31. Stomati M, Hartmann B, Spinetti A, Mailand D, Rubino S, Albrecht A, et al. Effects of hormonal replacement therapy on plasma sex hormone-binding globulin, androgen and insulin-like growth factor-1 levels in postmenopausal women. *Journal of endocrinological investigation*. 1996;19(8):535-41.
32. Nath A, Sitruk-Ware R. Different cardiovascular effects of progestins according to structure and activity. *Climacteric*. 2009;12 Suppl 1:96-101.
33. Canonico M, Plu-Bureau G, Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism among postmenopausal women using hormone therapy. *Maturitas*. 2011;70(4):354-60.
34. Zhao X, Zhang XF, Zhao Y, Lin X, Li NY, Paudel G, et al. Effect of combined drospirenone with estradiol for hypertensive postmenopausal women: a systemic review and meta-analysis. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2016;32(9):685-9.
35. Casanova G, Spritzer PM. Effects of micronized progesterone added to non-oral estradiol on lipids and cardiovascular risk factors in early postmenopause: a clinical trial. *Lipids in health and disease*. 2012;11:133.
36. Prior JC. Progesterone or progestin as menopausal ovarian hormone therapy: recent physiology-based clinical evidence. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2015;22(6):495-501.

37. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Gass M, et al. Conjugated Equine Oestrogen and Breast Cancer Incidence and Mortality in Postmenopausal Women with Hysterectomy: Extended Follow-up of the Women's Health Initiative Randomised Trial. *The lancet oncology*. 2012;13(5):476-86.
38. Sequidot transdermalni flaster - sažetak opisa svojstva lijeka [Internet]. 2016.
39. Hofmann B, Reinecke I, Schuett B, Merz M, Zurth C. Pharmacokinetic overview of ethinyl estradiol dose and bioavailability using two transdermal contraceptive systems and a standard combined oral contraceptive. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2014;52(12):1059-70.
40. Marchesoni D, Dal Pozzo M, Dal Magro L, Paternoster DM, Ferroni E, Maggino T, et al. Transdermal estroprogestins versus transdermal estrogen plus oral dihydrogesterone replacement in menopause. *Journal of endocrinological investigation*. 1996;19(5):268-72.
41. Keller PJ, Hotz E, Imthurn B. A transdermal regimen for continuous combined hormone replacement therapy in the menopause. *Maturitas*. 1992;15(3):195-8.
42. Kronenberg F. Menopausal hot flashes: a review of physiology and biosociocultural perspective on methods of assessment. *The Journal of nutrition*. 2010;140(7):1380s-5s.
43. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1990;592:52-86; discussion 123-33.
44. Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric*. 2010;13(5):419-28.
45. Jacobs A, Wegewitz U, Sommerfeld C, Grossklaus R, Lampen A. Efficacy of isoflavones in relieving vasomotor menopausal symptoms - A systematic review. *Molecular nutrition & food research*. 2009;53(9):1084-97.
46. Herber-Gast GC, Mishra GD, van der Schouw YT, Brown WJ, Dobson AJ. Risk factors for night sweats and hot flushes in midlife: results from a prospective cohort study. *Menopause (New York, NY)*. 2013;20(9):953-9.
47. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004(4):Cd002978.
48. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *Jama*. 2004;291(13):1610-20.
49. Ettinger B, Pressman A, Silver P. Effect of age on reasons for initiation and discontinuation of hormone replacement therapy. *Menopause (New York, NY)*. 1999;6(4):282-9.
50. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2006;17(12):1726-33.
51. Almeida M, Laurent MR, Dubois V, Claessens F, O'Brien CA, Bouillon R, et al. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. *Physiological reviews*. 2017;97(1):135-87.
52. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *Jama*. 2003;290(13):1729-38.
53. Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kulldorff M. Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. *Jama*. 2003;290(8):1042-8.
54. Abdi F, Mobedi H, Bayat F, Mosaffa N, Dolatian M, Ramezani Tehrani F. The Effects of Transdermal Estrogen Delivery on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Meta-analysis. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR*. 2017;16(1):380-9.
55. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. *The journal of sexual medicine*. 2013;10(7):1790-9.

56. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. The Cochrane database of systematic reviews. 2006(4):Cd001500.
57. Labrie F, Cusan L, Gomez JL, Cote I, Berube R, Belanger P, et al. Effect of one-week treatment with vaginal estrogen preparations on serum estrogen levels in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(1):30-6.
58. Notelovitz M. Urogenital aging: solutions in clinical practice. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1997;59 Suppl 1:S35-9.
59. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Preventive medicine*. 1991;20(1):47-63.
60. Sacks FM. The role of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: expert group recommendations. *The American journal of cardiology*. 2002;90(2):139-43.
61. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama*. 2004;291(14):1701-12.
62. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;1:Cd004143.
63. Corrao G, Zambon A, Nicotra F, Fornari C, La Vecchia C, Mezzanzanica M, et al. Persistence with oral and transdermal hormone replacement therapy and hospitalisation for cardiovascular outcomes. *Maturitas*. 2007;57(3):315-24.
64. Shufelt CL, Merz CN, Prentice RL, Pettinger MB, Rossouw JE, Aroda VR, et al. Hormone therapy dose, formulation, route of delivery, and risk of cardiovascular events in women: findings from the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause (New York, NY)*. 2014;21(3):260-6.
65. Zegura B, Guzik-Salobir B, Sebestjen M, Keber I. The effect of various menopausal hormone therapies on markers of inflammation, coagulation, fibrinolysis, lipids, and lipoproteins in healthy postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2006;13(4):643-50.
66. Clarkson TB, Karas RH. Do the cardiovascular disease risks and benefits of oral versus transdermal estrogen therapy differ between perimenopausal and postmenopausal women? *Menopause (New York, NY)*. 2007;14(6):963-7.
67. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, Takahashi T, Kumakura H, Takayama Y, et al. Different effects of oral conjugated estrogen and transdermal estradiol on arterial stiffness and vascular inflammatory markers in postmenopausal women. *Atherosclerosis*. 2006;189(2):436-42.
68. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *The New England journal of medicine*. 2000;342(12):836-43.
69. Harman SM, Black DM, Naftolin F, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2014;161(4):249-60.
70. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *Jama*. 2004;292(13):1573-80.
71. Caine YG, Bauer KA, Barzegar S, ten Cate H, Sacks FM, Walsh BW, et al. Coagulation activation following estrogen administration to postmenopausal women. *Thrombosis and haemostasis*. 1992;68(4):392-5.
72. Lowe GD, Upton MN, Rumley A, McConnachie A, O'Reilly DS, Watt GC. Different effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on factor IX, APC resistance, t-PA, PAI and C-reactive protein--a cross-sectional population survey. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;86(2):550-6.
73. Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Reiner AP, Lumley T, Rosendaal FR, et al. Conjugated equine estrogen, esterified estrogen, prothrombotic variants, and the risk of

- venous thrombosis in postmenopausal women. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2006;26(12):2807-12.
74. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;336(7655):1227-31.
  75. Douketis JD, Julian JA, Kearon C, Anderson DR, Crowther MA, Bates SM, et al. Does the type of hormone replacement therapy influence the risk of deep vein thrombosis? A prospective case-control study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005;3(5):943-8.
  76. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012;10(11):2277-86.
  77. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation*. 2005;112(22):3495-500.
  78. Milanovic SM, Uhernik AI, Fister K, Mihel S, Kovac A, Ivankovic D. Five-year cumulative incidence of obesity in adults in Croatia: the CroHort study. *Collegium antropologicum*. 2012;36 Suppl 1:71-6.
  79. Lovejoy JC, Champagne CM, de Jonge L, Xie H, Smith SR. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *International journal of obesity (2005)*. 2008;32(6):949-58.
  80. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *American journal of epidemiology*. 2002;156(11):1070-7.
  81. Weissberger AJ, Ho KK, Lazarus L. Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24-hour growth hormone (GH) secretion, insulin-like growth factor I, and GH-binding protein in postmenopausal women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1991;72(2):374-81.
  82. Di Carlo C, Tommaselli GA, Sammartino A, Bifulco G, Nasti A, Nappi C. Serum leptin levels and body composition in postmenopausal women: effects of hormone therapy. *Menopause (New York, NY)*. 2004;11(4):466-73.
  83. dos Reis CM, de Melo NR, Meirelles ES, Vezozzo DP, Halpern A. Body composition, visceral fat distribution and fat oxidation in postmenopausal women using oral or transdermal oestrogen. *Maturitas*. 2003;46(1):59-68.
  84. O'Sullivan AJ, Crampton LJ, Freund J, Ho KK. The route of estrogen replacement therapy confers divergent effects on substrate oxidation and body composition in postmenopausal women. *The Journal of clinical investigation*. 1998;102(5):1035-40.
  85. Chu MC, Cospier P, Nakhuda GS, Lobo RA. A comparison of oral and transdermal short-term estrogen therapy in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Fertility and sterility*. 2006;86(6):1669-75.
  86. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia*. 2004;47(7):1175-87.
  87. Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocrine reviews*. 2013;34(3):309-38.
  88. de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, Simon N, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, et al. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia*. 2009;52(10):2092-100.
  89. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2006;8(5):538-54.

90. Lindheim SR, Presser SC, Ditkoff EC, Vijod MA, Stanczyk FZ, Lobo RA. A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. *Fertility and sterility*. 1993;60(4):664-7.
91. Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Endocrine reviews*. 2017;38(3):173-88.
92. van der Werf SD, van Berge Henegouwen GP, Ruben AT, Palsma DM. Biliary lipids, bile acid metabolism, gallbladder motor function and small intestinal transit during ingestion of a sub-fifty oral contraceptive. *Journal of hepatology*. 1987;4(3):318-26.
93. Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? *Current gastroenterology reports*. 2005;7(2):132-40.
94. Wang S, Wang Y, Xu J, Chen Y. Is the oral contraceptive or hormone replacement therapy a risk factor for cholelithiasis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(14):e6556.
95. Van Erpecum KJ, Van Berge Henegouwen GP, Verschoor L, Stoelwinder B, Willekens FL. Different hepatobiliary effects of oral and transdermal estradiol in postmenopausal women. *Gastroenterology*. 1991;100(2):482-8.
96. Racine A, Bijon A, Fournier A, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Carbonnel F, et al. Menopausal hormone therapy and risk of cholecystectomy: a prospective study based on the French E3N cohort. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2013;185(7):555-61.
97. Nachtigall LE, Raju U, Banerjee S, Wan L, Levitz M. Serum estradiol-binding profiles in postmenopausal women undergoing three common estrogen replacement therapies: associations with sex hormone-binding globulin, estradiol, and estrone levels. *Menopause (New York, NY)*. 2000;7(4):243-50.
98. Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual functioning (CME). *The journal of sexual medicine*. 2009;6(3):603-16; quiz 18-9.
99. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(8):Cd000402.
100. Pickar JH, Yeh I, Wheeler JE, Cunnane MF, Speroff L. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertility and sterility*. 2001;76(1):25-31.
101. Ettinger B, Selby J, Citron JT, Vangessel A, Ettinger VM, Hendrickson MR. Cyclic hormone replacement therapy using quarterly progestin. *Obstet Gynecol*. 1994;83(5 Pt 1):693-700.
102. Ettinger B, Pressman A, Van Gessel A. Low-dosage esterified estrogens opposed by progestin at 6-month intervals. *Obstet Gynecol*. 2001;98(2):205-11.
103. Johnson SR, Ettinger B, Macer JL, Ensrud KE, Quan J, Grady D. Uterine and vaginal effects of unopposed ultralow-dose transdermal estradiol. *Obstet Gynecol*. 2005;105(4):779-87.
104. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2016 [Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2014\\_final.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2014_final.pdf)].
105. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2006;354(3):270-82.
106. Davey DA. Update: estrogen and estrogen plus progestin therapy in the care of women at and after the menopause. *Women's health (London, England)*. 2012;8(2):169-89.
107. Modena MG, Sismondi P, Mueck AO, Kuttann F, Lignieres B, Verhaeghe J, et al. New evidence regarding hormone replacement therapies is urgently required transdermal postmenopausal hormone therapy differs from oral hormone therapy in risks and benefits. *Maturitas*. 2005;52(1):1-10.
108. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288(1):58-66.

109. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* (London, England). 2003;362(9382):419-27.
110. Tjonneland A, Christensen J, Thomsen BL, Olsen A, Overvad K, Ewertz M, et al. Hormone replacement therapy in relation to breast carcinoma incidence rate ratios: a prospective Danish cohort study. *Cancer*. 2004;100(11):2328-37.
111. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* (London, England). 1997;350(9084):1047-59.
112. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *The New England journal of medicine*. 1995;332(24):1589-93.
113. Stahlberg C, Pedersen AT, Lynge E, Andersen ZJ, Keiding N, Hundrup YA, et al. Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe. *International journal of cancer*. 2004;109(5):721-7.
114. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *International journal of cancer*. 2005;114(3):448-54.
115. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, Sanchez M, Arveux P, Kerbrat P, et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PloS one*. 2013;8(11):e78016.
116. Opatrny L, Dell'Aniello S, Assouline S, Suissa S. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2008;115(2):169-75; discussion 75.

## 16. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Zrinka Polančec

Datum rođenja: 17.3.1992

Mjesto rođenja: Zagreb, Hrvatska

### ŠKOLOVANJE

2010. – 2017. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2006. – 2010. Klasična gimnazija u Zagrebu

1998. – 2006. OŠ Miroslava Krleža, Zagreb

### IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI PRI MEDICINSKOM FAKULTETU

2012. Basic life support edukacija u organizaciji StEPP-a

2011. – 2013. Volontiranje u sklopu studentske udruge CroMsic

2015. Volontiranje na radionici „Bolnica za medvjediće“ u organizaciji udruge EMSA

### POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

- Aktivno služenje engleskim i talijanskim jezikom
- Dobro služenje španjolskim i njemačkim jezikom
- Poznavanje osnova japanskog i novogrčkog jezika

HOBII – društvene igre, bicikl, čitanje