Kvaliteta života u postmenopauzi

Ljubas, Daria

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:603061

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Daria Ljubas

Kvaliteta života u postmenopauzi

DIPLOMSKI RAD

ZAGREB, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Daria Ljubas

Kvaliteta života u postmenopauzi

DIPLOMSKI RAD

ZAGREB, 2018.

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 2017./2018.

POPIS KRATICA

BMD – engl. bone mass density, gustoća kostiju

CEE - engl. conjugated equine estrogen, konjugirani konjski estrogen

DM – diabetes mellitus

ENL – estrogensko nadomjesno liječenje

EPNL- estrogensko- progesteronsko nadomjesno liječenje

FSH- folikulostimulirajući hormon

HDL – engl. high density lipoprotein, lipoprotein visoke gustoće

HNL – hormonsko nadomjesno liječenje

HRQoL- engl. health-related quality of life, kvaliteta života povezana sa zdravljem

KVB – kardiovaskularne bolesti

LDL – engl. low density lipoprotein, lipoprotein niske gustoće

MPA – medroksiprogesteron acetat

NETA – noretisteron acetat

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

SSRI- engl. selective serotonine reuptake inhibitor, selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina

UGA – urogenitalna atrofija

VMS – vazomotorni simptomi

VTE – venska tromboembolija

VVA- vulvovaginalna atrofija

WHO- engl.World Health Organization, Svjetska zdravstvena organizacija

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD 1

2. METODE PROCJENE KVALITETE ŽIVOTA 3

2.1. MENQOL 5

2.2. SF-36/ 36-Item Short-Form Survey..... 5

2.3. MRS (Menopause Rating Scale)..... 6

2.4. WHQ 8

2.5. UQOL..... 8

2.6. WHOQOL BREF.....9

3. SIMPTOMI POSTMENOPAUZE 10

3.1. VAZOMOTORNE TEGOBE.....11

3.2. POREMEĆAJI SPAVANJA I NESANICA 14

3.3. PROMJENE RASPOLOŽENJA..... 16

3.4. SEKSUALNA DISFUNKCIJA..... 17

3.5. UROGENITALNA ATROFIJA..... 18

3.6. OSTEOPOROZA..... 19

3.7. PROMJENA TJELESNE TEŽINE 20

3.8. KARDIOVASKULARNI UČINCI 21

3.9. SENILNA DEMENCIJA.....22

4. POBOLJŠANJE KVALITETE ŽIVOTA HORMONSKIM NADOMJESNIM LIJEČENJEM.....23

5. ZAHVALE 28

6. LITERATURA 29

7. ŽIVOTOPIS 36

SAŽETAK

Kvaliteta života u postmenopauzi

Daria Ljubas

S obzirom da se produljuje očekivani životni vijek, žene su u stanju stalnog manjka estrogena jednu trećinu života, a ako računamo da pad estrogena i simptomI koje on uzrokuje žene počinju proživljavati i 2-8 godina ranije, taj udio se penje na polovicu. Pad estrogena i drugih spolnih hormona u perimenopauzi i kasnijoj postmenopauzi izaziva razne simptome koji uvelike smanjuju kvalitetu života, ne samo zdravstvenu, nego i emocionalnu, seksualnu i socijalnu domenu, a na udaru je posljedično i radna sposobnost.

Kvalitetu života u postmenopauzi danas se najviše procjenjuje različitim upitnicima koje žene uglavnom ispunjavaju same ili uz pomoć svoga liječnika. Upitnici mogu procjenjivati utjecaj na kvalitetu života specifično uzrokovan menopauzalnim simptomima ili se pak procjenjuje generalno zadovoljstvo kvalitetom života na koje direktno ili indirektno simptomatologija menopauze ima utjecaj.

U ranoj postmenopauzi najčešće prijavljeni simptomi su oni vazomotorni, problemi sa spavanjem, umor, depresija, gubitak libida, a u kasnoj postmenopauzi se glavna simptomatologija očituje kroz učinke dugotrajnog manjka estrogena koji dovode do povišenog kardiovaskularnog rizika, osteoporoze te pojave dijabetesa tipa 2 koji, bez obzira na povezanost s postmenopauzom, mogu sniziti kvalitetu života.

Hormonska nadomjesna terapija najučinkovitije do sada poboljšava kvalitetu života, kratkoročnim učincima na subjektive simptome rane postmenopauze, a dugotrajnim učincima na posljedice kasne postmenopauze.

Ključne riječi: postmenopauza, manjak estrogena, kvaliteta života, vazomotorni simptomi, dugoročne posljedice, hormonsko nadomjesno liječenje

SUMMARY

Quality of life in postmenopause

Daria Ljubas

Considering prolonged life expectancy, women are nowadays in a state of constant estrogen deficiency for one third of their lives. If we take into account that the decline in estrogen levels and the symptoms caused by it begin 2-8 years earlier, this proportion rises to a half. The decline in estrogen and other sex hormone levels in perimenopause and postmenopause causes various symptoms that greatly reduce quality of life, not only regarding health, but also emotional, sexual and social domain, which consequently negatively affects work ability.

The quality of life in postmenopause is nowadays mostly evaluated by various questionnaires that women fulfill by themselves or with their doctors' help. Questionnaires can evaluate the impact on quality of life that is specifically caused by menopausal symptoms or assess general life quality satisfaction which is affected by direct or indirect menopausal symptomatology.

In early postmenopausal women, the most frequently reported symptoms are hot flashes, sleep disorders, fatigue, depression, libido decrease. In late postmenopause the main symptomatology is manifested through the effects of prolonged estrogen deficiency which leads to increased cardiovascular risk, osteoporosis and type 2 diabetes.

Hormone replacement therapy is the most efficient therapy in postmenopausal quality of life improvement with its short-term and long-term decrease of symptoms caused by estrogen deficiency.

Keywords: postmenopause, estrogen deficiency, quality of life, vasomotor symptoms, long-term effects, hormone replacement therapy

1. UVOD

Menopauza je posljednja spontana menstruacija u životu žene, čija se dijagnoza postavlja retrogradno, godinu dana kasnije, a prosječna dob nastupa je 51 godina. Prije same menopauze, ženski organizam prolazi period promjene nazvan perimenopauzom koji kreće već 2-8 godina ranije te obuhvaća još 5 godina postmenopauze. Ovo razdoblje karakterizirano je fluktuacijama razine spolnih hormona koje rezultiraju ne samo progresivnim poremećajima menstruacijskog ciklusa (u smislu anovulacije) i neurednim krvarenjima, već i sve češćim subjektivnim smetnjama i tegobama kao što su vazomotorni simptomi u vidu valova vrućine i noćnih znojenja, smanjenjem koncentracije, slabljenjem pamćenja i depresijom, umorom i smetnjama spavanja, dobivanjem na tjelesnoj masi, padom libida i urogenitalnim smetnjama te promjenama kože i kose. Postmenopauza je razdoblje koje počinje nakon posljednje menstruacije, a dijeli se na ranu i kasnu. Rana postmenopauza traje do 70., a kasna postmenopauza ili senij počinje od 70.godine života žene. (1) U ranoj postmenopauzi prevladavaju spomenuti subjektivni simptomi, a u kasnoj postmenopauzi se javljaju 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. (2) Klimakterij je razdoblje koje obuhvaća sve navedeno, od postupnog prestanka rada jajnika do perimenopauze, menopauze i postmenopauze. (1)

Životni je vijek čovjeka posljednjih nekoliko desetljeća dosegao dosada najviše vrijednosti. Naime, 2015. očekivani životni vijek muškaraca iznosio je 77.9 godina, a žena čak 83.3 godine, što vrijedi za većinu zemalja Europe i zapadnog svijeta, u koje spada i Republika Hrvatska. (3) S obzirom na ovakvo demografsko stanje, možemo reći da svaka žena provede polovicu svoga života u perimenopauzi i postmenopauzi, a populacijski u perimenopauzi i postmenopauzi se u svakom trenutku nalazi više od 35% ukupnog ženskog stanovništva. (1)

Simptomi i komorbiditeti koji se pojavljuju u postmenopauzi značajno smanjuju kvalitetu života. (4–7) Uzevši u obzir epidemiološke i statističke podatke, postalo je potrebno prevenirati, umanjivati i liječiti simptome postmenopauze. Na neke varijable je moguće utjecati promjenom životnih navika, npr.prestankom pušenja, učestalom tjelesnom aktivnošću, poboljšanjem kvalitete prehrane itd. (2) Dokazano je da na kvalitetu života u postmenopauzi utječu mnogi faktori, primjerice razina obrazovanja, zaposlenost, pušenje, tjelovježba te prekomjerna tjelesna težina. (8) Međutim, mnogi su simptomi zadovoljavajuće kontrolirani tek upotrebom hormonskog nadomjesnog liječenja (HNL). Ono može, ovisno o pacijentici, njenim indikacijama i kontraindikacijama, biti provedeno samo estrogenima, estrogenima u kombinaciji s gestagenima te androgenima. (1)

U procjeni promjene kvalitete života žena u postmenopauzi najčešće su korišteni raznorazni, opći i specifični upitnici. (9)

2. METODE PROCJENE KVALITETE ŽIVOTA

Kvalitetu života (QOL) definirao je WHO kao „percepciju pojedinca o vlastitom položaju života u kontekstu kulturološkog i vrijednosnog sustava u kojem žive te u odnosu na vlastite ciljeve, očekivanja, standard i brige; to je širokoobuhvatan koncept na koji utječu fizičko zdravlje, psihološko stanje, osobna uvjerenja, socijalni odnosi i veze s istaknutim okolišnim značajkama pojedinca.“ (10)

Upotreba mjera QOL povezane sa zdravljem je eksponencijalno porasla posljednjih 40 godina. Pojavila se očita potreba za vjerodostojnim i pouzdanim instrumentima mjerenjima koja se mogu koristiti u kliničkim, epidemiološkim i multinacionalnim studijama. (11) Kvaliteta života može biti procijenjena korištenjem i općih i specifičnih metoda, no specifična uključuju posebna pitanja koja se odnose na određenu bolest ili stanje od interesa. Generalne metode ne mogu biti korištene u usporedbi kvalitete života u bolestima ili stanjima koja se razlikuju, tako da su generalno specifični upitnici poželjniji. No, obje vrste se ipak koriste u procjeni QOL. (9)

Jenabi i suradnici su 2015. u Oman Medical Journal objavili pregledni rad kojim su identificirali varijable mjerenja QOL pomoću Scientific Advisory Criteria (SAC). SAC je definirao osam ključnih atributa i QOL instrumenata. Ovim modelom obrađena su 62 istraživanja. Kao najčešće korišteni izneseno je osam specifičnih upitnika QOL u perimenopauzi i postmenopauzi, a tri su upitnika opća. (9) Prikazani su sistematično u Tablici 1.

Tablica 1. Opći i specifični upitnici za procjenu kvalitete života u menopauzi.Modificirano prema Jenabi E. i suradnici, 2015 (9)

Upitnik	**Tip**	**Broj varijabli**	**Ispitivane dimenzije života**
Menopause Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL)	specifičan	29	psihosocijalne, fizičke, seksualne, vazomotorne
World Health Organization Quality of Life (WHO QOL-BREF)	opći	26	opće zdravlje, fizičke, psihičke, socijalni odnosi, okolišne prilike
Greene Climacteric Scale	specifičan	21	Psihološke,somatske (vazomotorno), seksualne
Utian Quality life scale (UQOL)	opći	23	Zdravstvene, emocionalne i seksualne okupacije
Woman's health questionnaire (WHQ)	specifičan	36	Depresivno raspoloženje,problemi memorije i koncentracije, somatske, vazomotorne, anskioznost, poremećaji spavanja, seksualna disfunkcija, menstrualni simptomi, privlačnost
The 36-item short-form (SF-36)	opći	36	Fizičko funkcioniranje, vitalnost i energija, ograničenost, tjelesna bol, mentalno zdravlje, promjene zdravlja, emocionalna ograničenja, percepcija zdravlja, socijalno funkcioniranje
Mencav	specifičan	37	Fizičko i mentalno zdravlje, odnos s partnerom, seksualni odnosi, socijalna podrška
Cervantes Scale	specifičan	31	Psihološko, seksualno, odnosi s partnerom
Cervantes Scale	specifičan	10	Psihološko, seksualno, odnosi s partnerom
Cervantes Short Form Scale	specifičan	16	Psihološko, seksualno, odnosi s partnerom
Menopause Rating Scale (MRS)	specifičan	11	Somatsko, psihološko, urogenitalno

2.1. MENQOL

Upitnik o kvaliteti života u postmenopauzi (eng. Menopause Quality of Life Questionairre, MENQOL) je kao instrument procjene zdravstvene kvalitete života žena u ranoj menopauzi i postmenopauzi uveden 1996. Inherentna pretpostavka MENQOL-a je da stanje menopauze, koje dovodi do raznih simptoma, može poremetiti emocionalne, fizičke i društvene aspekte života pojedinca, što se jednostavno mora uzimati u obzir prilikom donošenja odluka u liječenju. Također, važno je naglasiti da ispitanice mogu biti žene koje nisu histerektomirane te one koje ne uzimaju HNL. MENQOL je samostalno primjenjiv. Sastoji se od 29 stavaka, a svaka od njih ispituje učinak menopauzalnih simptoma na jedno od ukupno četiri područja koji su se pojavljivali u posljednjih mjesec dana: vazomotorni (stavke 1-3), psihosocijalno (stavke 4-10), fizičko (stavke 11-26) te seksualno (stavke 27-29). Stavke se najprije označavaju kao postojeće ili nepostojeće, a potom ih se ocjenjuje od nula do 6, stupnjujući njihovu jačinu i negativan utjecaj. Kvaliteta MENQOL-a ispitana je određenim instrumentima te je potvrđena njegova pouzdanost i valjanost, specifičnost, razvijenost temeljena na kvantitativnim i kvalitativnim izvješćima žena te uključenost svih relevantnih područja važnih za menopauzu i postmenopauzu. (12) 2005.godine u izvorni upitnik dodate su tri stavke vezane za područje fizičkih i vazomotornih simptoma, čime je dobiven poboljšani MENQOL-Intervention upitnik, koji ima blago poboljšana psihometrična svojstva, no bez obzira na to, i izvorni MENQOL test ostaje validan i dovoljno pouzdan za uporabu. (13) Premda je prvenstveno dizajniran i osmišljen te ocijenjen kao pouzdan test za ispitivanje QOL u ranoj postmenopauzi, pokazano je da se MENQOL dovoljno pouzdano može koristiti i u žena u kasnoj postmenopauzi, iako posebnu pažnju treba pridodati rezultatima vezanim uz pitanja i fizičkom i psihosocijalnom stanju, pošto depresija i pad kognitivne funkcije, specifični za upravo kasnu životnu dob, mogu utjecati na rezultat. (14)

2.2. SF-36/ 36-Item Short Form Survey

Osamdesetih godina 20.stoljeća, Medical Outcome Trust (MOT) pokrenuo je projekt stvaranja univerzalnog upitnika o generalnoj QOL koji bi bio primjenjiv bez obzira na dob ispitanika, postojanje određene bolesti ili vrstu eventualno primjenjivanog liječenja. Utoliko je upitnik koristan u usporedbi općih i specifičnih populacija, pri čemu se dobiva relativno opterećenje bolešću, diferencijacija ishoda liječenja i zdravstvene koristi različitim metodama te rana procjena individualnih potencijalnih pacijenata. U sklopu International Quality of Life Assessment (IQOLA) projekta je upitnik preveden na više od 40 jezika, uključujući i hrvatski jezik. (15) SF 36 koristi se u Republici Hrvatskoj. (16) Ovaj upitnik jedan je od najkorištenijih instrumenata procjene QOL povezane sa zdravljem. (17) Mjere su općenite, koherentne i jednostavne za ispitanike te se oslanjaju se na vlastitu procjenu pacijenta. U velikoj se mjeri koristi za rutinsko praćenje i procjenu ishoda njege u odraslih pacijenata**.** (18) Obuhvaća osam zdravstvenih domena: fizičko funkcioniranje, tjelesna bol, ograničenja uloga zbog tjelesnih zdravstvenih problema, ograničenja uloga zbog osobnih ili emocionalnih problema, emocionalno blagostanje, socijalno funkcioniranje, energija/ umor i opća zdravstvena percepcija. Također, uključena je stavka koja daje informaciju o percipiranoj promjeni u zdravlju opaženu u posljednjih godinu dana. (17–19)

2.3. MRS (eng. Menopause Rating Scale)

Ovaj specifični upitnik u upotrebi je od 1990. Sadrži 11 stavaka koje su raspoređene u 3 dimenzije- psihološku, somato-vegetativnu i urgenitalno disfunkcionalnu, a ispunjava ga pacijentica sama. Preveden je na hrvatski jezik. (20) U usporedbi s SF36 dao je vrlo zadovoljavajuće rezultate, što ga čini adekvatnih dijagnostičkim instrumentom menstrualnih tegoba, njihove težine te učinka terapije. Njegova distribucija je široka i koristi se u mnogim kliničkim istraživanjima kao zadovoljavajući instrument procjene QOL žena.(21) Primjer MRS upitnika na engleskom jeziku prikazan je Slikom 1.

Menopause Rating Scale (MRS)

Which of the following symptoms apply to you at this time? Please, mark the appropriate box for each symptom. For symptoms that do not apply, please mark 'none'.

Symptoms:	**none**	**mild**	**moderate**	**severe**	**very severe**
Score =	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
1. Hot flushes, sweating (episodes of sweating)	☐	☐	☐	☐	☐
2. Heart discomfort (unusual awareness of heart beat, heart skipping, heart racing, tightness)	☐	☐	☐	☐	☐
3. Sleep problems (difficulty in falling asleep, difficulty in sleeping through, waking up early)	☐	☐	☐	☐	☐
4. Depressive mood (feeling down, sad, on the verge of tears, lack of drive, mood swings)	☐	☐	☐	☐	☐
5. Irritability (feeling nervous, inner tension, feeling aggressive)	☐	☐	☐	☐	☐
6. Anxiety (inner restlessness, feeling panicky)	☐	☐	☐	☐	☐
7. Physical and mental exhaustion (general decrease in performance, impaired memory, decrease in concentration, forgetfulness)	☐	☐	☐	☐	☐
8. Sexual problems (change in sexual desire, in sexual activity and satisfaction)	☐	☐	☐	☐	☐
9. Bladder problems (difficulty in urinating, increased need to urinate, bladder incontinence)	☐	☐	☐	☐	☐
10. Dryness of vagina (sensation of dryness or burning in the vagina, difficulty with sexual intercourse)	☐	☐	☐	☐	☐
11. Joint and muscular discomfort (pain in the joints, rheumatoid complaints)	☐	☐	☐	☐	☐

Slika 1. Primjer MRS upitnika na engleskome jeziku. Preuzeto s (22)

2.4. WHQ

The Woman's Health Questionairre (WHQ)- Upitnik o ženskome zdravlju- jedan je od najupotrebljvanih mjernih metoda u procjeni QOL u žena srednje i starije dobi. WHQ je originalno dizajniran u potrebe procjene percepcije simptoma u menopauzalnoj tranziciji i za starije žene, u postmenopauzi. Standardiziran je za žene dobi od 45 do 65 godina, dakle, u razdoblju prevalencije nabrojanih simptoma uvjetovanih hormonalnim promjenama, a koji dovode do značajnog sniženja kvalitete života povezane sa zdravljem. (11) Mnogim studijama potvrđena je njegova vjerodostojnost i relevantnost. (23)

WHQ je upitnik koji sadrži u kraćoj formi 23 stavke, a u dužoj 37 stavaka koje procjenjuju 9 područja fizičkog i emocionalnog zdravlja. Bodovna ljestvica se sastoji od 4 moguća odgovora, a odgovori se trebaju odnositi na stanje u posljednih nekoliko dana.(11,24) Područja pokrivena upitnikom su: somatski simptomi (7 stavaka), vazomotorni simptomi (2 stavke), depresivno raspoloženje (6 stavaka), anksioznost/strah (4 stavke), problemi sa spavanjem (3 stavke), seksualno ponašanje (3 stavke), menstrualni simptomi (4 stavke), pamćenje/koncentracija (3 stavke), privlačnost (3 stavke). Osim za samu procjenu QOL, ovaj se upitnik koristi i za evaluaciju medicinskih i nemedicinskih režima liječenja te preventivnih intervencija. (11)

2.5. UQOL

Utian Quality Of Life Scale je generalni upitnik o kvaliteti života, što znači da ne sadrži stavke o konkretnim menopauzalnim simptomima, nego stavke o općenitoj QOL. Razvijen je prema stajalištu da se kvaliteta života ponajprije odnosi na subjektivni doživljaj dobrog osjećanja i blagostanja. Ovaj upitnik je baziran isključivo na percepciji vlastitoga zdravlja i osjećanja, razlikujući ove pojmove od samih simptoma menopauze. UQOL sadrži 23 stavke koje obuhvaćaju 4 područja, a odnose se na stanja i osjećanje posljednjih mjesec dana. Daje rezultate o radnoj, zdravstvenoj, emocionalnoj i seksualnoj kvaliteti života. (25) Iako generalan, dokazano je da je pouzdan i primjenjiv za procjenu QOL u žena između 41 i 60 godina. (26)

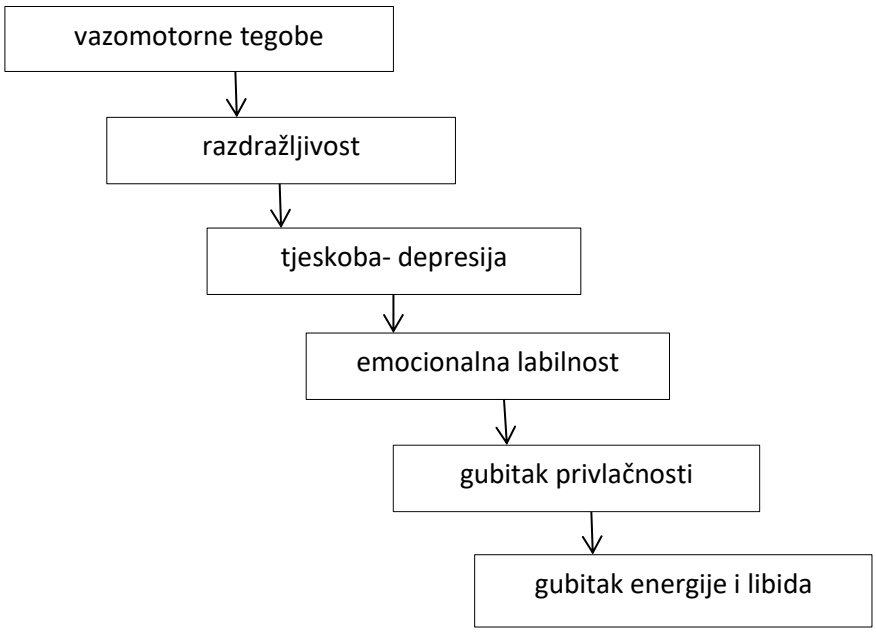
2.6. WHOQOL BREF

Svjetska Zdravstvena Organizacija (WHO) razvila je dva upitnika procjene QOL-WHOQOL100 i dotični WHOQOL BREF, kao skraćenu verziju prvoga. Mogu se koristiti u raznolikim kulturološkim i okolišnim sredinama i populacijama. Primjena rezultata je široka, od medicinske prakse, istraživanja do planiranja politike. WHOQOL BREF sadrži 26 stavaka koje mjere šira podučja: fizičko i psihičko zdravlje, socijalne odnose i okolišne prilike. Ovaj upitnik provodi se i u Zagrebu u Republici Hrvatskoj. (10)

Osim navedenih, u procjeni kvalitete života koriste se i mnogi drugi instrumenti, poglavito u vidu anketa kojima se procjenjuju uži ili širi aspekti utjecaja klimakterija i menopauze. Neke od njih će biti dalje spomenute i pojašnjene dalje u ovome radu.

3. SIMPTOMI POSTMENOPAUZE

Glavne tegobe u ranoj postmenopauzi su vazomotorni simptomi (valovi vrućine, noćno znojenje) i nesanice, a s njima udružene i psihičke smetnje koje ruše kvalitetu života takozvanim „domino-efektom“. Naime, noćno znojenje kao uzrok buđenja svake druge noći navodi 45% žena, a dvije trećine njih zbog toga pati od kronične neispavanosti koja rezultira razdražljivošću i posljedično drugim psihičkim smetnjama. Poremećaji raspoloženja mogu rezultirati i gubitkom libida i seksualnom disfunkcijom (slika 2).



Slika 2. Domino efekt tegoba u ranoj postmenopauzi. Prilagođeno prema Šimunić, 2001. (1)

Isto tako, nesanica i drugi poremećaji spavanja ne moraju direktno imati veze s noćnim znojenjem, nego se javljaju i neovisno o njima (27), kao što se depresivni simptomi i simptomi anksioznosti mogu javljati potpuno neovisno (28), a seksualna disfunkcija može biti rezultatom pada razine androgena koji ima reperkusiju na funkciju središnjeg živčanog sustava. (1)

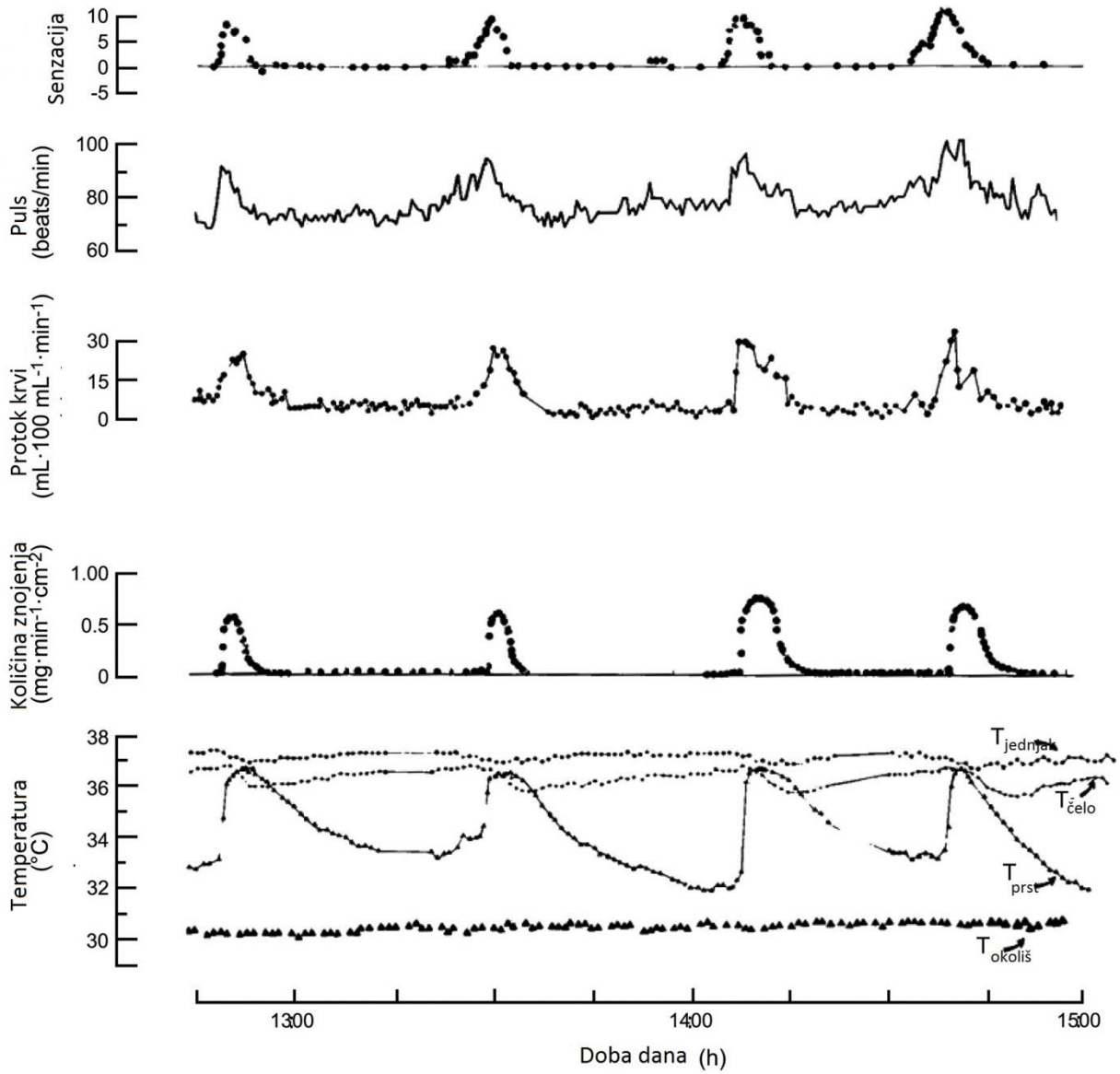
Seksualna disfunkcija uzrokovana je ne samo padom androgena, nego i lokalnim promjenama spolnih organa koji se postupno zbog manjka estrogena mijenjaju te

uzrokuju dispareuniju i ostale neugodne simptome koji smanjuju seksunalno zadovoljstvo. (29) Odnos je pobliže opisan u zasebnim odlomcima.

Osim navedenih tegoba, dugoročno djelovanje pada razine estrogena ima važnu ulogu u nastanku kroničnih bolesti poput osteoporoze, koja ima jaku reperkusiju na kvalitetu života, u nastanku kardiovaskularnih bolesti te u promjeni kognicije koja može rezultirati demencijom. (1)

3.1. VAZOMOTORNE TEGOBE

Vazomotorni simptomi (VMS) su među najčešćim simptomima menopauze koji značajno smanjuju kvalitetu života. (6,27,30) VMS najčešći su razlog traženja liječničke pomoći među menopauzalnim tegobama.(31) Javljaju se u 70-80% žena u ranoj postmenopauzi i traju u prosjeku dvije do pet godina, a mogu i duže. U vazomotorne simptome ubrajaju se valovi vrućine, noćna znojenja, palpitacije, glavobolje. (1) Valovi vrućine opisuju se kao iznenadni osjećaj vrućine praćen crvenilom kože radi vazodilatacije, pretežito u gornjem dijelu tijela, izraženim znojenjem ubrzanjem pulsa, a nakon tih senzacija uslijedi zimica. Javljaju se više puta dnevno ili rjeđe, a u prosjeku traju 3 do 10 minuta. Mogu započinjati sasvim spontano ili pak biti provocirani stresnim situacijama, kofeinom, alkoholom ili povišenom temperaturom okoliša. Točan patofiziološki mehanizam nastanka VMS još uvijek nije poznat, ali se pretpostavlja su glavni uzrok promijenjene koncentracije neurotransmitera zbog kojih dolazi do poremećaja u termoregulacijskom centru hipotalamusa, što rezultira nestabilnošću tjelesne temperature. (32) Približan prikaz fiziologije vala vrućine prikazan je na slici 3.



Slika 3. Multipli vrući valovi- fiziološke promjene. Modificirano prema Kronenberg et al. 2010 (32)

Postoje različitosti u pojavljivanju VMS među ženama u različitim dijelovima svijeta, pa tako ono iznosi 74% u Europi, 36-50% u Sjevernoj Americi, 45-69% u Južnoj Americi te najmanje u Aziji, oko 22%. Smatra se da bi tomu uzrok mogla biti relativno veća konzumacija soje, namirnice bogate fitoestrogenima, koji bi donekle mogli imitirati endogeni estrogenski učinak. (33) Osim geografskih, genetički i okolišni faktori, kao što su prehrana, tjelesna aktivnost i kulturalne značajke. (34)

2013.godine Dibonaventura i suradnici proveli su presječno istraživanje u pet zapadnoeuropskih zemalja- Danskoj, Njemačkoj, Italiji, Španjolskoj i Francuskoj. Svrha istraživanja bila je kvantificirati utjecaj vazomotornih simptoma na kvalitetu

života povezanu sa zdravljem u tranzicijskom menopauzalnom razdoblju života žena Zapadne Europe te ekonomski utjecaj u smislu smanjene radne produktivnosti i troškova kroz broj posjeta liječniku ginekologu zbog istih. Ispitanica je bilo 3801 nakon odabira uzorka i provedenih metoda isključivanja. Način odabira uzorka bio je slučajan među ženskom populacijom starosti od 40 do 75 godina koja je ispunila online anketu NHWS (National Health and Wellness Survey). Uvjet je bio da su žene ušle u postmenopauzu, odnosno da nisu u zadnjih 12 mjeseci imale menstrualno krvarenje. Vazomotorni simptomi ocjenjivani su putem MRS upitnika kojim se ocjenjivalo postojanje i težina 11 simptoma stupnjevima „nema“, „blago“, „osrednje“, „teško“, „izrazito teško“. Kako mnogi drugi faktori mogu utjecati na ispitivane komponente (kvalitetu života, smanjenu produktivnost i broj posjeta liječniku) (8), osim VMS u obzir su uzeti i brojni drugi faktori koji bi mogli utjecati na vjerodostojnost rezultata te su uvršteni u statističke analize. Demografski faktori uključivali su zemlju, dob, bračni status, razinu edukacije, zaposlenje, godišnje prihode i vrstu zdravstvenog osiguranja. Od zdravstvenih karakteristika uvršteni su trenutne navike tjelovježbe, pušenje, konzumacija alkohola, BMI i Charlsonov indeks komorbiditeta. Zdravstveni status ocijenjen je EQ-5D-3L instrumentom koji ocjenjuje mobilnost, sposobnost brige o samome sebi, mogućnost izvođenja uobičajenih aktivnosti, postojanje boli/nelagode i postojanje anksioznosti/depresije. Smanjenje radne produktivnosti procijenjeno je upitnikom Work Productivity and Activity Impairment questionnaire specific to VMS (Upitnik o smanjenju radne produktivnosti i aktivnosti zbog VMS) preko postotaka odsustva s posla, prisutnosti, ali sa smanjenom učinkovitošću, smanjene aktivosti tijekom dana i ukupno smanjenje učinkovitosti. Slijedeći faktor bilo je korištenje zdravstvenih usluga procijenjeno brojem posjeta liječniku u posljednjih šest mjeseci zbog simptoma povezanih s menopauzom. Rezultati su pokazali da preko 50% žena ima VMS, i to blage 24,6%, srednje 17,6% i teške 8,1%. Prekomjerne tjelesne težine ili pretilih je bilo 53,5%, Charlsonov indeks komorbiditeta je bio veći od 1 za skoro četvrtinu. Probleme sa spavanjem navelo je gotovo 73%, urogenitalne simptome 71,3%, 59,2% psihološke probleme i 18,3% imalo je dijagnosticiranu osteoporozu. Utjecaj VMS na zdravstveno stanje i zadovoljstvo pokazao se očekivano različitim u skupinama s različitom jakosti VMS, pa tako blagi VMS gotovo pa nemaju statistički značajan utjecaj za razliku od teških VMS čiji je utjecaj velik.

Posjeti liječniku vezani uz menopauzalne simptome bili su učestaliji u žena koje imaju VMS, ali učestalost se nije statistički značajno mijenjala s težinom VMS, osim u Španjolskoj i Francuskoj gdje je ona bila daleko viša za žene s teškim VMS.

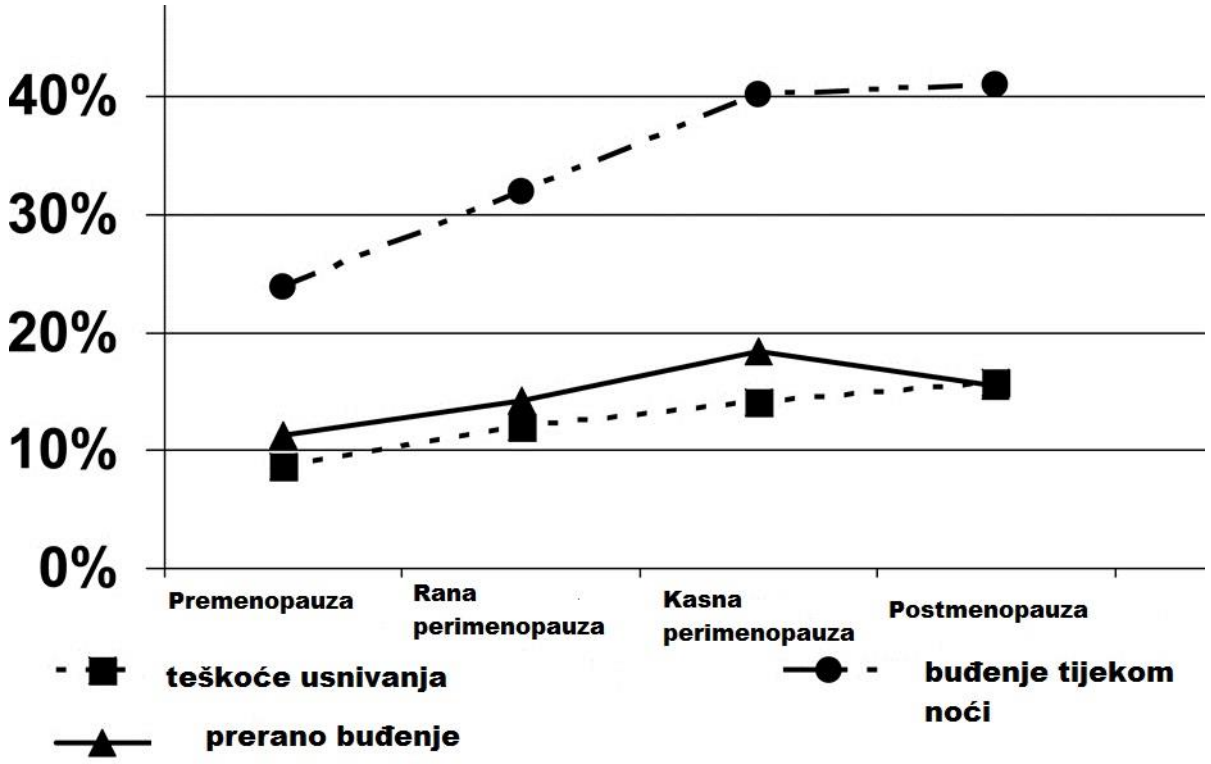
Među ženama koje su bile trenutno zaposlene i patile od VMS je postotak radne oštećenosti rastao konkomitantno s težinom simptoma. Teški i srednji VMS su bili značajno povezani s odsustvom s posla ili slabijom produktivnošću na poslu; daleko više nego blagi VMS. Ukupno je pogoršanje produktivnosti iznosilo 12-27%. Među zemljama se pokazalo da na rad žena u Španjolskoj VMS utječu značajno manje nego u Njemačkoj i Francuskoj. Pokazano je i ukupno smanjenje mogućnosti obavljanja uobičajenih aktivnosti, 13-26%, a povezanost s VMS je rasla s porastom jačine simptoma.

Zaključno, bez obzira na zemlju, s uključenim sociodemografskim i komorbiditetnim varijablama, žene sa srednjim i teškim VMS pokazale su statistički i klinički značajnu povezanost sa zdravstvenim stanjem i korištenjem zdravstvenih usluga. Ovim istraživanjem ukazano je na znatan teret postmenopauzalnih žena s, posebno teškim, VMS, a zdravstvene usluge među njima su značajno manje nego među pacijentima s, primjerice, hipertenzijom, pretilošću, depresijom, boli u koljenu/kuku itd. (35)

3.2. POREMEĆAJI SPAVANJA I NESANICA

Kvaliteta sna općenito starenjem opada, a menopauza, čini se, akutno pridonosi kompleksnosti ovoga procesa. Poremećaji spavanja rastu s dobi, ali su značajno viši u žena. Prevalencija poremećaja spavanja se mijenja kroz klimakterij. Raste od 16 do 42% u premenopauzi preko 39-47% u perimenopauzi pa čak do 60% u postmenopauzi. U poremećaje spavanja, između ostalih, ubrajaju se: teškoće usnivanja, prerano buđenje i buđenje nekoliko puta tijekom noći. Njihova prevalencija se razlikuje pri čemu dominira buđenje nekoliko puta tijekom noći (slika 3). (36) Hormonske promjene same po sebi vjerojatno nisu objašnjenje za poremećaje spavanja, što je potkrijepljeno činjenicom da hormonska nadomjesna terapija nije uvijek uspješna u kontroli ovih tegoba. (37) S druge strane, HNL može pomoći ženama koje svoje poremećaje spavanja vežu s VMS u vidu noćnih znojenja. Već spomenutim „domino-efektom“ ili bez njega, dolazimo do poremećaja raspoloženja, točnije anksioznosti i depresije, koji također remete spavanje. S poteškoćama

spavanja povezani su i niži socioekonomski status, faktori načina života, bijela rasa i niže bračno zadovoljstvo.(36) Potrebno je dodatno se posvetiti ovome području i razrješavanju mogućih uzroka, a time i smanjenju prevalencije poremećaja spavanja u žena od perimenopauze do kasne postmenopauze jer su jedan od većih faktora snižavanja kvalitete života, radne sposobnosti te povišenja zdravstvenih troškova. (36)



Slika 3. Prevalencija poremećaja spavanja kroz menopauzalnu tranziciju. Prilagođeno prema Kravitz et al. 2008 (36)

3.3. PROMJENE RASPOLOŽENJA

Perimenopauza predstavlja jedno od razdoblja ugroženosti za pojavu depresije. Nekoliko velikih studija je pokazalo povišen rizik za depresivno raspoloženje tijekom menopauzalnog prijelaza i otprilike tri puta viši rizik za razvoj velike depresivne epizode tijekom perimenopauze u usporedbi s postmenopauzom.(28)(38)(39) Iako je prijašnja depresivna epizoda zasigurno faktor rizika, i žene bez nje su i dalje 2 do 4 puta izloženije istoj. Simptomi anksioznosti su se u nekim slučajevima pokazali prethodećima depresivnoj epizodi, odnosno povisivali rizik za njenu pojavu. (40) Postoje mnogi drugi neovisni čimbenici rizika za razvoj depresivnog raspoloženja tijekom klimakterija. Jedan od glavnih je neispavanost, koja može, ali ne mora biti posljedica navedenog „domino efekta“ koji kreće od VMS. Nadalje, u poznate faktore rizika ubrajaju se stresni ili negativni životni događaji, nezaposlenost, viši BMI, pušenje, mlađa dob ulaska u perimenopauzu i rasa- Afroamerikanci imaju dva puta viši rizik. K tome, dokazano je da menopauzalne hormonalne promjene igraju ulogu. Povišen rizik za depresiju povezan je s varijabilnošću razine estradiola, povišenjem FSH, kirurški induciranom menopauzom, pojavnošću VMS i anamnestičkim predmenstrualnim simptomima. (41) Općepoznato je da je depresija uzrokovana disregulacijom monoaminergičkih puteva u središnjem živčanom sustavu. Promjene razine estrogena mogu dovesti do promjena serotonergičkog i noradrenergičnog sustava. Dodavanje estrogena može inducirati promjene u serotoninskoj neurotransmisiji u amigdalama, hipokampusu i hipotalamusu na životinjskim modelima. Klinička istraživanja na ženama koje su bile liječene estrogenom su pokazala promjene raspoloženja kao i serotoninsku transmisiju, koja je povezana s hormonskim statusom. (42)

Cijeli proces menopauzalne tranzicije obilježen je značajnom nestabilnošću i varijabilnošću razina estrogena. Studije su pokazale da je upravo ta nestabilnost razine estrogena odgovorna za povišenje rizika za depresiju, koja je najzamjetljivija u ranoj do srednjoj perimenopauzi. Apsolutna razina estrogena nije povezana s rizikom. Dokazano je da je rizik u ranoj menopauzi viši nego u kasnoj. Ovu tezu potvrđuje i kliničko istraživaje u kojem su žene s dijagnozom depresije u perimenopauzi imale u 80% slučajeva remisiju bolesti nakon aplikacije 17betaestradiola transdermalno (43,44), dok aplikacija estrogena ženama u

postmenopauzi s dijagnosticiranom depresijom nije dao nikakve rezultate ili se nije pokazao boljim od uobičajene terapije (SSRI). (45)

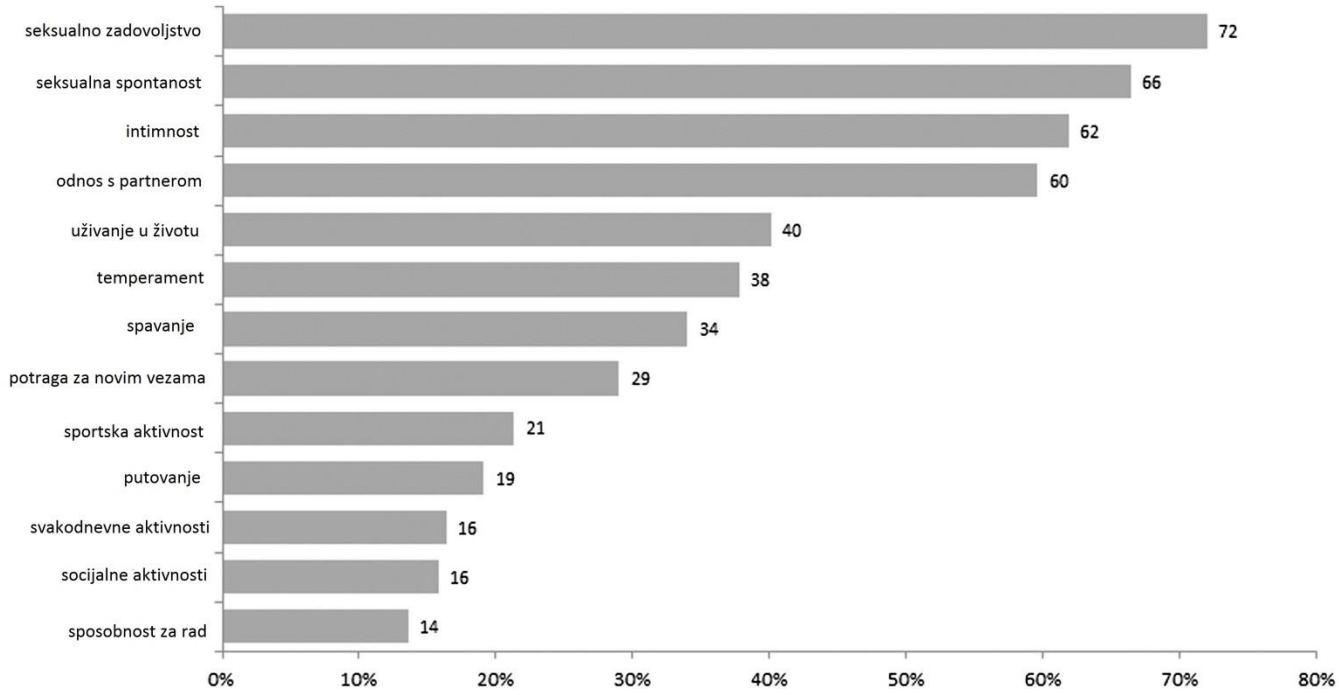
3.4. SEKSUALNA DISFUNKCIJA

Seksualna disfunkcija označava skup simptoma koji smanjuju zadovoljstvo seksualnim aspektom života. Simptomi na koje se žene najčešće žale su smanjen libido, suhoća rodnice i dispareunija, smanjeno uzbuđenje, nedostatak orgazama i smanjeno seksualno zadovoljstvo.
Procjena promjene seksualne funkcije se u kliničkim istraživanjima najčešće provodi Indeksom ženske seksualne funkcije FSFI (Female Sexual Function Index). Ne koristi se kao dijagnostički instrument, nego kao mjera procjene raznih domena seksualnosti (libido, uzbuđenje, orgazam, zadovoljstvo, bol). Može biti pokazatelj ishoda liječenja. (46)

Porast dobi i sniženje razine spolnih hormona imaju značajan utjecaj na seksualnu funkciju, želju i odgovor (uzbuđenje, orgazam). U posebnu skupinu se svrštava hipoaktivni poremećaj seksualne želje (HSDD- hypoactive sexual desire disorder) koji je rezultat snižene razine androgena. (47) Snižena razina androgena, koja se javlja u 80% postmenopauzalnih žena, dovodi do smanjenja mišićne mase, umora slabe koncentracije i pada libida, a ubrzava procese osteoporoze i urogenitalne atrofije. (2)
Pad libida ima dvostruku podlogu- osim lokalnih uzroka, koje zahvaljujemo padu estrogena (suhoća rodnice, kasnije atrofične promjene i posljedična dispareunija), postoji i interakcija s raspoloženjem (navedeni domino-efekt) i kognitivnim, neurofiziološkim i biokemijskim funkcijama. Androgeni, estrogeni i dopaminergički sustav djeluju pozitivno na libido, a negativan utjecaj imaju prolaktin, progesteron i hipotireoza. (1)
Dokazano je da tjelesna aktivnost pozitivno djeluje na seksualnu funkciju žena starosti od 40 do 65 godina. (48) Serija istraživanja pokazala je da postoji veća razlika među ženama srednje i starije dobi, što je povezano s temeljnim stanjima poput općenitog blagostanja, fizičkog i mentalnog zdravlja, životne situacije i kvalitete emocionalne veze pa i samom osobnošću ispitanica u smislu samopouzdanja. (49)

3.5. UROGENITALNA ATROFIJA

Urogenitalna atrofija (UGA) ili vulvovaginalna atrofija (VVA) se pojavljuje u oko 50% postmenopauzalnih žena. Značajno se negativno odražava na kvalitetu života, što je razumljivo s obzirom na najčešće simptome koji su vaginalna suhoća i posljedična dispareunija, učestalo mokrenje, peckanje pri mokrenju, inkontinencija mokraće. (50) Ovi simptomi se u novijoj literaturi nazivaju i genitourinarnim sindromom (GSM). (51) 55%-78% žena prijavljuje vaginalnu suhoću, 44-76% dispareuniju i 37% iritaciju. Neminovan je utjecaj UGA na seksualnu funkciju, koja je u 60% žena negativno promijenjena. (50,52) Sve nabrojane promjene dovode do osjetno smanjene kvalitete života. Neraskidiva je povezanost lokalnih poremećaja i seksualne disfunkcije, koje se očituje ne samo na isključivo seksualno zadovoljstvo, nego i na ukupnu intimu, odnos s partnerom, osjećaj životnog zadovoljstva itd. Odnos je prikazan grafikonom na slici 4.



Slika 4. Odnos simptoma VVA i seksualnog zadovoljstva te drugih životnih aktivnosti. Prilagođeno prema Nappi et al. 2016 (29)

Uz to, postoji i velika diskrepancija između dijagnoze ovog kroničnog stanja i njegove prevalencije, čemu se razlog nalazi u nelagodi i needuciranosti pacijentica, ali i davatelja zdravstvenih usluga. Takva situacija pridonosi progresivnosti i komplikacijama vaginalne atrofije. (29)

Urogenitalno tkivo (rodnica, mokraćna cijev, mjehur, trigonum mjehura, mišići dna zdjelice) je posebno osjetljivo na estrogen, što je razumljivo s obzirom na zajedničko podrijetlo iz primitivnog urogenitalnog sinusa, i prisutnost estrogenskih receptora. Promjenjivost razine estrogena praćena konstantnim snižavanjem može ova tkiva oslabiti i uzrokovati sindrome distresa. Epitel postaje tanji, mišići gube tonus. Tome u prilog ide činjenica da 70% žena odmicanjem vremena navodi pogoršanje starih ili pojavu novih simptoma. (1,53) Mijenja se kemijski sastav rodnice koji dovodi do povećane podložnosti upalama, ozljedama i ulceracijama, koja može dovesti do vrlo rezistentnog senilnog kolpitisa. Gubi se elastičnost funkcionalno važnih dijelova mokraćnog sustava što dovodi do niza nabrojanih tegoba od strane mokraćnog sustava. Atrofične promjene i slabljenje elastičnog i mišićnog tkiva dovodi do prolapsa rodnice i maternice, skraćenja i suženja rodnice koji dodatno mogu utjecati na seksualnu disfunkciju. (1,29)

Na vaginalnu atrofiju može utjecati i sama seksualna aktivnost. Tako žene koje su seksualno aktivne (tri ili više odnosa mjesečno) imaju manje atrofiran vaginalni epitel i više razine androgena, androstendiona i testosterona, te gonadotropina od žena koje su seksualno inaktivne (manje od 10 odnosa godišnje). (54)

3.6. OSTEOPOROZA

Osteoporoza je sustavna bolest obilježena progresivnim smanjenjem gustoće koštane mase (bone mass density- BMD), poremećajem mikroarhitektonike u građi i smanjenjem kvalitete kosti, što dovodi do povišenog rizika od prijeloma. (55) Uz rame kardiovaskularnim bolestima, po Šimuniću (1), smatra se „najozbiljnijom posljedicom postmenopauze, jer duboko narušava zdravlje i često dovodi do staračke nemoći“. Estrogeni djeluju na osteoblaste i osteoklaste preko svojih receptora. Na osteoblastima stimuliraju promotore rasta kosti i inhibiraju proizvodnju molekula koje potiču reapsorpciju. Na osteoklastima estrogeni inhibiraju njihov rast i stvaranje te djelovanje enzima koji promiču apoptozu. Tako se održava adekvatna izgradnja, pregradnja i gustoća kostiju. (56)

U postmenopauzi pada razina estrogena, smanjuje se njegova pozitivna funkcija na izgradnju kosti i njenu strukturu te s vremenom dolazi do smanjenja gustoće kostiju, a ona do povećane incidencije prijeloma. Najznačajnije frakture u osteoporozi su fraktura kuka, podlaktice (radijusa) i kralježaka. 70% fraktura kuka se događa u žena

starije dobi. (55) Frakture, vertebralne ili nevertebralne, simptomatske ili asimptomatske, radiografski identificirane, su najvažnija komplikacija osteoporoze u postmenopauzi. Etiološki su značajan čimbenik morbiditeta i mortaliteta, kronične boli u leđima i sniženja kvalitete života povezane sa zdravljem (HRQoL). Osteoporoza čak i bez frakturnih komplikacija je povezana s nepoželjnim posljedicama poput boli u leđima, smanjenom fizičkom snagom i mogućnostima, sniženom socijalnom aktivnošću, sniženim blagostanjem i depresivnim raspoloženjem, što značajno snižava ukupnu kvalitetu života. (57,58) Teška osteoporoza udružena je i s povišenom gubitkom zubi i oba se poremećaja mogu zaustaviti jednako, korištenjem HNL. Estrogeni smanjuju gubitak zubi i resorpciju ruba alveole te do smanjenja suhoće usta i boljih antimikrobnih svojstava sline, što je bitno za zdravlje zubi. (1)

3.7. PROMJENA TJELESNE TEŽINE

Pretilost je značajan javnozdravstveni problem, kako u svijetu, tako i u Hrvatskoj- 20% stanovništva je pretilo prema podacima iz 2014. Učestalost pretilosti raste s dobi, pa je tako 32% žena u Hrvatskoj u dobi od 45 do 54 godine pretilo. (59) U postmenopauzi ta brojka raste na čak 60%. Zbog manjka estrogena, ženama u postmenopauzi opada bazalni metabolizam, smanjena je potrošnja energije. Smanjuje se mišićna masa i povećava potkožno masno tkivo zbog smanjene oksidacije masnih kiselina. Količina potkožnog abdominalnog masnog tkiva se povećava, dakle dolazi do androidne pretilosti, djelomično i zbog preraspodjele iz gluteofemorlanog područja (ginoidna pretilost). Povećan omjer struk-bokovi, povećana količina visceralnog masnog tkiva te ubrzanje ateroskleroze dovode do povišenja rizika za oboljenje od kardiovaskularnih bolesti. (1,60)

U menopauzi raste otpornost na inzulin, smanjena je lipoliza i dolazi do porasta lipogeneze zbog povišenja razina inzulina i kortizola. (1) Pretilost, intolerancija glukoze, inzulinska rezistencija, hipertenzija, povećane koncentracije triglicerida, kolesterola niske gustoće (LDL) i sniženje koncentracije kolesterola visoke gustoće (HDL) su metabolički poremećaji koji svi zajedno čine metabolički sindrom. Zasebno i kumulativno ovi poremećaji povisuju rizik za pojavu KVB i dijabetesa tipa 2. (61) Dokazano je da pretilost, kumulativno sa svojim komplikacijama u vidu metaboličkog

sindroma i dijabetesa tipa 2 imaju značajno smanjenu kvalitetu života povezanu sa zdravljem (HRQoL), ponajviše u domenama općenitog zdravlja i fizičkog funkcioniranja u smislu mobilnosti, a oštećeno je i mentalno stanje, ali u manjoj mjeri. (62) Također, dokazana je povezanost metaboličkih bolesti s depresijom, anksioznošću i psihičkim distresom, što neminovno smanjuje kvalitetu života. (63) Isto tako, dokazana je i povezanost u drugome smjeru, gdje su kronični stres, posljedično anksioznost i/ili depresija je jedan od rizičnih faktora obolijevanja od metaboličkog sindroma. (64)

3.8. KARDIOVASKULARNI UČINCI

Kardiovaskularne bolesti (KVB) glavni su uzrok smrtnosti u žena u postmenopauzi. KVB su rijetke u žena u premenopauzi, čak 6-7 puta rjeđe nego u muškaraca te dobi. Nakon 65.godine kardiovaskularne bolesti su češći u žena nego u muškaraca te dobi i učestalost raste jer ateroskleroza počinje ubrzano napredovati zbog nedostatka estrogena. Nepotpuno je razjašnjen mehanizam na koji estrogeni smanjuju opasnost od nastanka ateroskleroze, a tome u prilog ide i činjenica da dugotrajna primjena estrogena (5 do 7 godina) u postmenopauzi smanjuje opasnost od kardiovaskularnih oboljenja za do 50%. Bez estrogena dolazi do postupnih promjena. Povisuju se ukupni kolesterol, posebno lipoproteini niske gustoće (LDL), raste trombogeneza, povisuje se ukupni otpor, a smanjuje se frakcija lipoproteina visoke gustoće (HDL). Zato pedesetogodišnjakinja ima vjerojatnost od 46% da će oboljeti od KVB, a 31% da će od nje umrijeti. Od KVB umire 33-50% žena. Važno je spomenuti da je opasnost od smrtnog ishoda od KVB ukupno 12 do 15 puta veća nego u oboljelih od raka dojke. (1,65) Osim što je i veliki javnozdravstveni teret, oboljenje od KVB je neovisni faktor sniženja kvalitete života povezane sa zdravljem (HRQoL), što je dokazalo više studija. (66)

3.9. SENILNA DEMENCIJA

Kognitivna funkcija od menopauzalne tranzicije do duboke starosti postupno opada. U ranom periodu tranzicije čak 72% žena ukazuje na pad kognitivnih sposobnosti, ali se u ovoj ranijoj fazi oni više povezuju sa stresom i simptomima depresije. Osim što su smetnja, ovi simptomi zabrinjavaju žene zbog rizika za demenciju, a povezanost nije razjašnjena. Provedena SWAN studija pokazala je blago pogoršanje rezultata testiranja verbalne memorije i brzine procesuiranja informacija u žena u kasnoj menopauzi. Postepeni pad nekih kognitivnih funkcija je očekivan sa starenjem, započinje u pedesetima. Često je smanjena brzina procesuiranja informacija i blage promjene memorije za novonaučene podatke i izvršnu funkciju. Postoje određene vrste kognitivnih poremećaja koji se zajednički zovu blagi kognitivni poremećaj (mild cognitive impairment, MCI) koji se smatraju znakom rane demencije. Neki od zabrinjavajućih simptoma su gubitak vokabulara i jezičnih vještina, smanjeno razumijevanje pročitanog, gubitak starih uspomena ili naučenog znanja, nemogućnost izvođenja svakodnevnih radnji (kupovina, skrb o financijama, korištenje telefona) i dizorijentacija. (53)

Demencija je općenito češća u žena nego u muškaraca, neovisno o duljem životnom vijeku. Došlo se do zaključaka da estrogen igra važnu ulogu. Estrogen interreagira sa serotoninergičkim i kolinergičkim sustavima u moždanim areama važnima za normalnu kognitivnu funkciju. Blagotvorno djelovanje estrogena na kogniciju pokazano je u žena u postmenopauzi, ali i u premenopauzi. Naime, žene su imale bolje rezultate kognitivnih testova u dijelovima menstrualnog ciklusa kad je razina estrogena viša. Dodatno, skupina žena koje su histerektomirane i obostano ooforektomirane često imaju pritužbe na smanjenje kognitivne funkcije. (67)

4. POBOLJŠANJE KVALITETE ŽIVOTA HORMONSKIM NADOMJESNIM LIJEČENJEM

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) se koristi u žena u perimenopauzi i postmenopauzi za ublažavanje tegoba i prevenciju kasnih posljedica nedostatka estrogena. Odabir vrste terapije vrši se individualno, ovisno o zdravstvenom stanju pacijentica. Liječenje može biti provedeno samo estrogenima, estrogenima u kombinaciji s gestagenima i androgenima.

Estrogeni se mogu davati samostalno, pa govorimo o estrogenskoj nadomjesnoj terapiji (ENL) ili u kombinaciji s gestagenima kod žena koje nisu histerektomirane, što se zove estrogensko-progesteronsko nadomjesno liječenje (EPNL) ili HNL. Kod potonjeg razlikujemo sekvencijsku terapiju i kontinuirano-kombinirano liječenje. Sekvencijska terapija pokušava imitirati prirodni menstrualni ciklus dok se kontinuiranom primjenom izbjegava mjesečno krvarenje. (2)

HNL se može primijeniti oralno, transdermalno u obliku gela, naljepka ili spreja, intranazalno ili vaginalno. Oralni pripravci su najdostupniji i najrašireniji, ali je zbog naknadno dokazanog upitnog omjera koristi i rizika došlo do sve manje uporabe oralnih, a sve više upotrebe transdermalnih pripravaka. (68) Dobivaju sve više na važnosti jer smanjuju razvoj kratkotrajnih nuspojava, poput napetosti dojki i vaginalnog krvarenja. Također, značajno se smanjuje rizik za razvoj venske tromboembolije (VTE) zbog izbjegavanja prvog prolaska kroz jetru, za razliku od oralnih. (69) Osim toga, zbog veće bioraspoloživosti potrebne su manje koncentracije nego kod oralnih, što je značajno s obzirom na uporne pokušaje primjene niskih i ultraniskih doza estrogena, čime se značajno smanjuju njegove nuspojave. (70)

Egzogeno primijenjeni estrogeni mogu biti prirodni ili sintetski. Sintetski, npr.etinilestradiol i mestranol, su se pokazali nepreporučljivima zbog svog nepovoljnog učinka na koagulabilnost krvi i metabolizam ugljikohidrata. Danas se stoga pretežito koriste prirodni, od kojih 17β-estradiol najčešće, plus estron i estriol. 17β-estradiol bude ili esterificiran u estradiol-valerat ili estradiol-benzoat ili mikroniziran. (2) Izvan Europe koristili su se konjugirani konjski estrogeni (CEE, eng.

Conjugated equine estrogen), no danas se sve manje koriste zbog rezultata studija koje su pokazale njegovo negativno djelovanje na kardiovaskularni sustav. (71)

Gestageni su sintetski progesteroni koji se koriste u HNL prvenstveno zbog oponirajućeg djelovanja estrogenu na endometrij, čime se sprječava nastanak hiperplazije endometrija. Mogu se podijeliti u derivate progesterona (mikronizirani, didrogesteron, medroksiprogesteron acetat- MPA, ciproteron acetat), derivate nortestosterona (noretisteron acetat- NETA, levonorgestrel i megestrol acetat) te derivate spironolaktona (drospirenon). (72) Ovisno o vrsti gestagena primjećeni su raznoliki učinci na kardiovaskularni sustav. Primjenom MPA postavljena je sumnja da je smanjeno zaštitno djelovanje estrogena i potencirana pojava VTE, dok kod nekih drugih gestagena (mikronizirani, didrogesteron, drospirenon) taj negativni učinak nije primijećen. (73) Utjecaj MPA u kombinaciji s CEE dokazano značajno povisuje rizik od pojave karcinoma dojke, dok utjecaj drugih gestagena nije dovoljno istražen. (74)

Gestageni se mogu primjenjivati peroralno, transdermalno te intravaginalno ili kao intrauterini uložak. Peroralni mogu uzrokovati nuspojave nalik predmenstrualnom sindromu (umor, razdražljivost, akne, porast apetita). Intravaginalna upotreba ima vrlo malu, a intrauterini uložak gotovo nikakvu učestalost navedenih nuspojava. (2) Transdermalno se kombiniraju s estrogenima, kako je već navedeno.

Androgeni su indicirani u slučaju simptoma hipoandrogenizma- gubitak libida, letargija, umor. Koriste se prirodni i sinteetski testosteron (metiltestosteron). Prirodni testosteron se daje intramuskularno ili kao implantat ili flaster. Savjetuje se oprez radi njihovog djelovanja na povišenje inzulinske rezistencije. (2)

Što se tiče VMS, najučinkovitiji liječenja je nadomjesna terapija estrogenima. Niti jedan drugi način liječenja, alternativni ili medikamentozni, nije dao bolje rezultate. (75) Olakšanje vazomotornih simptoma je dokazano praćeno poboljšanjem kvalitete života. (76) Učinkovitost oralno primijenjenog HNL u liječenju valova vrućine je neosporna, učestalost i težina VMS smanjuje se za 90% kod korištenja kombiniranog liječenja te za 75% kod korištenja samo ENL. Unutar prva tri mjeseca korištenja zamijećen je najveće poboljšanje simptoma, koje se s vremenom ne bi puno mijenjalo. S druge strane, nije zanemariva učinkovitost placeba koji bi doveo do smanjenja učestalosti VMS za čak 58%. Ova činjenica može se objasniti fluktuacijama u endogenoj razini estrogena kao i prirodnim smanjenjem VMS s

vremenom. (77) Utjecaj vrste korištenog estrogena ili put primjene nisu pokazali značajnu ulogu u prvih 6 mjeseci korištenja (78), ali veće doze estrogena su se pokazale učinkovitijima, brže su djelovale. Tako su se VMS kroz 12 tjedana smanjili oko 40% za placebo, 63% za niske i 83% za visoke doze estrogena. (79)

Poremećaji spavanja povezani su s promjenama razine estrogena , što ukazuje na mogućnost koristi hormonske terapije, koja se pokazala učinkovitom u žena koje su u prirodnoj ili kirurški induciranoj postmenopauzi, ali beznačajan učinak za one u pre- i perimenopauzi. (36) HNL smanjuje učestalost i težinu poremećaja spavanja konkretno smanjujući broj buđenja noću, ali i smanjenjem težine VMS i poremećaja raspoloženja, što sve skupa čini HNL preporučljivim u poboljšanju poremećaja spavanja i ukupne kvalitete života u postmenopauzi. (80)

Urogenitalna atrofija se uspješno liječi lokalnom primjenom estrogena u obliku gela, prstena ili tablete. Pokazan je bolji učinak od nehormonskih pripravaka i placeba. (81) Tako primijenjeni estrogeni u najmanjoj mjeri dospijevaju u cirkulaciju, čime su sigurniji u odnosu na sistemsko nadomjesno liječenje. (82) Ukoliko je udružena s drugim simptomima, poput VMS, potrebno je dati sistemske hormone. (83) Lokalno primijenjeni estrogeni poboljšavaju simptome, posebice vaginalnu suhoću i posljedičnu dispareuniju, što pozitivno utječe na kvalitetu života. (84)

Seksualnoj disfunkciji ponajprije uzrok leži u smanjenju razine androgena, što je prisutno u 80% žena u postmenopauzi. Budući da estrogeni dodatno suprimiraju djelovanje androgena, treba posebno imati na oprezu njihovo korištenje u žena s hipoandrogenim simptomima. (2) Naime, oni povisuju razinu globulina koji veže spolne hormone (SHBG), od transdermalnog estradiola koji ga diže za 12% do CEE koji ga diže za 100%. Povišenje SHGB dovodi do smanjenja cirkulacije slobodne, aktivne frakcije testosterona. (85) Pošto transdermalno primijenjeni estrogeni imaju minimalan učinak na razinu SHBG, preporučaju se ženama s ovim tegobama. (86) U usporedbi s placebom, hormonska nadomjesna terapija koja se sastojala od estrogena i metil-testosterona značajno je poboljšavala simptome seksualne disfunkcije i dovela do poboljšanja kvalitete života. (87)

Studije su pokazale poboljšanje kvalitete života korištenjem HNL-a u pacijentica s postmenopauzalnom osteoporozom. (88) Estrogeni su lijek prvog izbora u prevenciji i terapiji osteoporoze. (1) Pozitivno utječu na pregradnju kostiju antiresorptivnim

djelovanjem na osteoklaste. Gestageni imaju samostalan učinak na kost- MPA se veže za progesteronske receptore na osteoblastima. Ostali gestageni djeluju preko glukokortikoidnih i androgenih receptora i tako potenciraju estrogenski učinak. (74) Preporučuju se svim ženama koje su pod povišenim rizikom od nastanka osteoporoze. Dokazano je smanjenje incidencije prijeloma i povišenje gustoće kostiju nakon 5, pa i nakon 3 godine korištenja HNL. (89)
Smanjenje napredovanja ili prevencija osteoporoze može se provoditi i drugim mjerama, primjerice tjelovježbom, uzimanjem kalcija, kalcitonina, fluorida itd., ali sve se smatraju sekundarnima. (72)

Dokazano studijama do 1990., terapija estrogenima u postmenopauzi smanjuje rizik od pojave koronarne srčane bolesti. (90) Naime, između ostaloga, estrogeni djeluju na smanjenje LDL kolesterola i povećanje HDL kolesterola, što smanjuje vjerojatnost nastanka ateroskleroze. (91) Međutim, pojavom novih studija došlo je do oprečnih zaključaka. Unatoč smanjenju LDL-a i povišenja HDL-a, rizik za pojavu koronarne bolesti srca, moždanog udara i VTE bio je viši nego u žena koje nisu uzimale HNL. (92), no daljnjom analizom se pokazalo da se incidencija KVB smanjila u onih koje su nastavile uzimati terapiju. (93) Može se reći da HNL ne bi trebalo koristiti isključivo u svrhu primarne ili sekundarne prevencije KVB (94), a zbog kontroverznih studija i nedovoljno statistički potkrijepljenih zaključaka potrebna su daljnja istraživanja i u procjeni koristi HNL-a u poboljšanju same kvalitete života. (95)

Gubitak tjelesne težine dokazano poboljšava kvalitetu života povezanu sa zdravljem. (96) Smanjenje tjelesne težine i sprječavanje raspodjele masnog tkiva nastoji se postići primjenom estrogena u postmenopauzi. Također, trebali bi pomoći su sniženju inzulinske rezistencije i pojavi DM. Preko GH-IGF smanjuje se gubitak mišićne mase. (72) Put primjene estrogena čini razliku. Oba smanjuju rezistenciju na inzulin, ali oralni nešto više. Oralni estrogeni također imaju utjecaj na preraspodjelu masti zbog smanjenja lipidne oksidacije koja dovodi do povišenja udjela masnoog tkkiva. To nije zamijećeno u transdermalnoj primjeni. (97) Također, doza čini razliku. Estrogeni smanjuju inzulinsku rezistenciju ako su primijenjeni do doze od 1.25mg, u višim imaju suprotan učinak. Dodatak gestagena može smanjiti ovaj pozitivan utjecaj estrogena. (98)

Djelovanje estrogena dokazano je pozitivno povezano s kognicijom i memorijom. Na životinjskim, ali i ljudskim modelima, estrogen ima pozitivan učinak na kolinergički sistem, interreagira s trofičkim faktorima neuronske plastičnosti i razvoja. Žene koje su dobivale HNL u usporedbi s onima koje nisu su imale bolje riješene kognitivne testove, povišen protok krvi kroz mozak i smanjenu atrofiju u hipokampusu i korteksu povezanu s Alzheimerovom demencijom te smanjenje rizika razvoja Alzheimerove demencije. (99) Kako i serotoninergički sustav igra ulogu, dokazano je da deplecijom triptofana (manipulacijom koja brzo smanjuje razinu njega i serotonina u mozgu) pokazuje pogoršanje memorije, te postoje novi dokazi da estrogenska terapija djeluje protektivno djelujući na razine ovih supstanci, iako na i dalje nerazjašnjen način. (42) Istraživanja utjecaja HNL-a jesu pokazala poboljšanja nekih simptoma kognitivne disfunkcije, ali je također pokazano da HNL nije učinkovito u žena starijih od 65 godina. Potrebno je provesti daljnja istraživanja i usporediti dobrobiti i rizike HNL-a u prevenciji, poboljšanju simptoma i liječenju demencije. (27,100,101)

5. ZAHVALE

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

Zahvaljujem članovima povjerenstva na evaluaciji diplomskog rada.

Hvala svim članovima moje obitelji, svim dragim prijateljima i kolegama koji su bili uz mene.

Najveće hvala mojim roditeljima Darku i Arjani. Bez njihove ljubavi i potpore ništa od ovog ne bi bilo moguće.

6. LITERATURA

1. Šimunić V. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.
2. Šimunić V, Ciglar S PBD. Klimakterij i postmenopauza hormonsko i nadomjesno liječenje. Zagreb: Fotosoft; 2002.
3. Mortality and life expectancy statistics - Statistics Explained [Internet]. [cited 2018 Jan 5]. Available from: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Mortality_and_life_expectancy_statistics
4. Budakoğlu İİ, Özcan C, Eroğlu D, Yanik F. Quality of life and postmenopausal symptoms among women in a rural district of the capital city of Turkey. Gynecol Endocrinol. 2007 Jan 7;23(7):404–9.
5. Chedraui P, San Miguel G, Avila C. Quality of life impairment during the female menopausal transition is related to personal and partner factors. Gynecol Endocrinol. 2009 Jan 7;25(2):130–5.
6. Chedraui P, Aguirre W, Hidalgo L, Fayad L. Assessing menopausal symptoms among healthy middle aged women with the Menopause Rating Scale. Maturitas. 2007 Jul 20;57(3):271–8.
7. Chedraui P, Pérez-López FR, San Miguel G, Avila C. Assessment of sexuality among middle-aged women using the Female Sexual Function Index. Climacteric. 2009 Jan 3;12(3):213–21.
8. Williams RE, Levine KB, Kalilani L, Lewis J, Clark R V. Menopause-specific questionnaire assessment in US population-based study shows negative impact on health-related quality of life. Maturitas. 2009 Feb 20;62(2):153–9.
9. Jenabi E, Shobeiri F, Hazavehei SMM, Roshanaei G. Assessment of Questionnaire Measuring Quality of Life in Menopausal Women: A Systematic Review. Oman Med J. 2015 May;30(3):151–6.
10. WHO | WHOQOL: Measuring Quality of Life. WHO. 2014;
11. Hunter M. The women's health questionnaire: A measure of mid-aged women's perceptions of their emotional and physical health. Psychol Health. 1992 Oct;7(1):45–54.
12. Hilditch JR, Lewis J, Peter A, van Maris B, Ross A, Franssen E, et al. A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. Maturitas. 1996 Jul;24(3):161–75.
13. Lewis JE, Hilditch JR, Wong CJ. Further psychometric property development of the Menopause-Specific Quality of Life questionnaire and development of a modified version, MENQOL-Intervention questionnaire. Maturitas. 2005 Mar 14;50(3):209–21.
14. Kulasingam S, Moineddin R, Lewis JE, Tierney MC. The validity of the Menopause Specific Quality of Life Questionnaire in older women. Maturitas. 2008 Jul;60(3–4):239–43.
15. Ware JE. SF-36 health survey update. Spine (Phila Pa 1976). 2000 Dec 15;25(24):3130–9.
16. Hrvatsko antropološko društvo. V, School of Biological Anthropology. D, Vuletić G, Babić-Banaszak A, Srček I, Mastilica M, et al. Collegium antropologicum. Vol. 24, Collegium antropologicum. [School of Biological Anthropology]; 2000. 69-78 p.
17. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. SAGE open Med. 2016;4:2050312116671725.

18. 36-Item Short Form Survey (SF-36) Scoring Instructions | RAND [Internet]. [cited 2018 Jan 26]. Available from: https://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/36-item-short-form/scoring.html
19. 36-Item Short Form Survey (SF-36) | RAND [Internet]. [cited 2018 Jan 26]. Available from: https://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html
20. MRS - Menopause Rating Scale.
21. Schneider HP, Heinemann LA, Rosemeier HP, Potthoff P, Behre HM. The Menopause Rating Scale (MRS): comparison with Kupperman index and quality-of-life scale SF-36. Climacteric. 2000 Mar;3(1):50–8.
22. Heinemann LAJ, Potthoff P, Schneider HPG. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). Health Qual Life Outcomes. 2003 Jul 30;1:28.
23. BORUD EK, MARTINUSSEN M, EGGEN AE, GRIMSGAARD S. The Women's Health Questionnaire (WHQ): A psychometric evaluation of the 36-item Norwegian version. Scand J Psychol. 2009 Apr;50(2):183–9.
24. Girod I, de la Loge C, Keininger D, Hunter MS. Development of a revised version of the Women's Health Questionnaire. Climacteric. 2006 Jan 3;9(1):4–12.
25. Utian WH, Janata JW, Kingsberg SA, Schluchter M, Hamilton JC. The Utian Quality of Life (UQOL) Scale: development and validation of an instrument to quantify quality of life through and beyond menopause. Menopause. 9(6):402–10.
26. Chen P-L, Chao H-T, Chou K-R, Huang H-M, Cheng S-Y, Utian WH, et al. The Chinese Utian Quality of Life Scale for women around menopause. Menopause. 2012 Apr;19(4):438–47.
27. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015 Sep;44(3):497–515.
28. Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL, Brockwell S, Avis NE, Kravitz HM, et al. Depressive symptoms during the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). J Affect Disord. 2007 Nov;103(1–3):267–72.
29. Nappi RE, Palacios S, Panay N, Particco M, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the European REVIVE Survey. Climacteric. 2016 Mar 3;19(2):188–97.
30. Gharaibeh M, Al-Obeisat S, Hattab J. Severity of menopausal symptoms of Jordanian women. Climacteric. 2010 Aug 19;13(4):385–94.
31. Williams RE, Kalilani L, DiBenedetti DB, Zhou X, Fehnel SE, Clark R V. Healthcare seeking and treatment for menopausal symptoms in the United States. Maturitas. 2007 Dec 20;58(4):348–58.
32. Kronenberg F. Menopausal Hot Flashes: A Review of Physiology and Biosociocultural Perspective on Methods of Assessment1,2. J Nutr. 2010 Jul 1;140(7):1380S–1385S.
33. Jacobs A, Wegewitz U, Sommerfeld C, Grossklaus R, Lampen A. Efficacy of isoflavones in relieving vasomotor menopausal symptoms - A systematic review. Mol Nutr Food Res. 2009 Sep;53(9):1084–97.
34. Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. Climacteric. 2010 Oct 7;13(5):419–28.
35. Dibonaventura MD, Chandran A, Hsu M-A, Bushmakin A. Burden of vasomotor symptoms in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. Int J

Womens Health. 2013;5:261–9.
36. Kravitz HM, Joffe H. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. Obstet Gynecol Clin North Am. 2011 Sep;38(3):567–86.
37. Alexander JL, Neylan T, Kotz K, Dennerstein L, Richardson G, Rosenbaum R. Assessment and treatment for insomnia and fatigue in the symptomatic menopausal woman with psychiatric comorbidity. Expert Rev Neurother. 2007 Nov 9;7(sup1):S139–55.
38. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of Hormones and Menopausal Status With Depressed Mood in Women With No History of Depression. Arch Gen Psychiatry. 2006 Apr 1;63(4):375.
39. Schmidt PJ, Haq N, Rubinow DR. A Longitudinal Evaluation of the Relationship Between Reproductive Status and Mood in Perimenopausal Women. Am J Psychiatry. 2004 Dec;161(12):2238–44.
40. Kravitz HM, Schott LL, Joffe H, Cyranowski JM, Bromberger JT. Do anxiety symptoms predict major depressive disorder in midlife women? The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Mental Health Study (MHS). Psychol Med. 2014 Sep;44(12):2593–602.
41. Freeman EW, Sammel MD, Lin H. Temporal associations of hot flashes and depression in the transition to menopause. Menopause. 2009;16(4):728–34.
42. Amin Z, Canli T, Epperson CN. Effect of Estrogen-Serotonin Interactions on Mood and Cognition. Behav Cogn Neurosci Rev. 2005 Mar 18;4(1):43–58.
43. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: A preliminary report. Am J Obstet Gynecol. 2000 Aug;183(2):414–20.
44. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal Therapies for Menopausal Hot Flashes. JAMA. 2006 May 3;295(17):2057.
45. Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, Katz I, Tweedy K, Battistini M. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. Biol Psychiatry. 2004 Feb 15;55(4):406–12.
46. Welcome to FSFI Website [Internet]. [cited 2018 Mar 3]. Available from: http://www.fsfiquestionnaire.com/
47. Nappi RE, Lachowsky M. Menopause and sexuality: Prevalence of symptoms and impact on quality of life. Maturitas. 2009 Jun 20;63(2):138–41.
48. Cabral PUL, Canário ACGMD, Spyrides MHC, Uchôa SA da C, Eleutério Júnior J, Giraldo PC, et al. Physical activity and sexual function in middle-aged women. Rev Assoc Med Bras. 60(1):47–52.
49. Hartmann U, Philippsohn S, Heiser K, Rüffer-Hesse C. Low sexual desire in midlife and older women: personality factors, psychosocial development, present sexuality. Menopause. 11(6 Pt 2):726–40.
50. 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. J Sex Med. 2013 Jul;10(7):1790–9.
51. Portman DJ, Gass MLS, Panel on behalf of the VATCC. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. Climacteric. 2014 Oct 25;17(5):557–63.
52. Nappi RE, Particco M, Biglia N, Cagnacci A, Di Carlo C, Luisi S, et al. Attitudes and perceptions towards vulvar and vaginal atrophy in Italian post-menopausal women: Evidence from the European REVIVE survey. Maturitas. 2016

Sep;91:74–80.
53. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015 Sep;44(3):497–515.
54. Leiblum S, Bachmann G, Kemmann E, Colburn D, Swartzman L. Vaginal atrophy in the postmenopausal woman. The importance of sexual activity and hormones. JAMA. 249(16):2195–8.
55. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2006 Oct 19;17(12):1726–33.
56. Laurent M, Antonio L, Sinnesael M, Dubois V, Gielen E, Classens F, et al. Androgens and estrogens in skeletal sexual dimorphism. Asian J Androl. 2014;16(2):213–22.
57. Aloumanis K, Karras D, Drossinos V, Korelis E, Polydorakis A. Fracture Incidence, Quality of Life, and Back Pain during 18-Months Treatment with Teriparatide in Greek Postmenopausal Women with Osteoporosis: Results from the European Forsteo Observational Study. J Osteoporos. 2011;2011:510398.
58. Sanfélix-Genovés J, Hurtado I, Sanfélix-Gimeno G, Reig-Molla B, Peiró S. Impact of osteoporosis and vertebral fractures on quality-of-life. a population-based study in Valencia, Spain (The FRAVO Study). Health Qual Life Outcomes. 2011 Apr 6;9:20.
59. Milanović SM, Uhernik AI, Fister K, Mihel S, Kovac A, Ivanković D. Five-year cumulative incidence of obesity in adults in Croatia: the CroHort study. Coll Antropol. 2012 Jan;36 Suppl 1:71–6.
60. Lovejoy JC, Champagne CM, de Jonge L, Xie H, Smith SR. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. Int J Obes. 2008 Jun 11;32(6):949–58.
61. Laaksonen DE, Lakka H-M, 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. Am J Epidemiol. 2002 Dec 1;156(11):1070–7.
62. Slagter SN, van Vliet-Ostaptchouk J V., van Beek AP, Keers JC, Lutgers HL, van der Klauw MM, et al. Health-Related Quality of Life in Relation to Obesity Grade, Type 2 Diabetes, Metabolic Syndrome and Inflammation. Ahmad R, editor. PLoS One. 2015 Oct 16;10(10):e0140599.
63. Roohafza H, Sadeghi M, Talaei M, Pourmoghaddas Z, Sarrafzadegan N. Psychological status and quality of life in relation to the metabolic syndrome: Isfahan Cohort Study. Int J Endocrinol. 2012;2012:380902.
64. Chandola T, Brunner E, Marmot M. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. BMJ. 2006 Mar 4;332(7540):521–5.
65. La Vecchia C. Sex hormones and cardiovascular risk. Hum Reprod. 1992 Feb;7(2):162–7.
66. Ko H-Y, Lee J-K, Shin J-Y, Jo E. Health-Related Quality of Life and Cardiovascular Disease Risk in Korean Adults. Korean J Fam Med. 2015 Nov;36(6):349–56.
67. Phillips SM, Sherwin BB. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. Psychoneuroendocrinology. 1992 Oct;17(5):485–95.
68. 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 Sep;120(3):595–603.

69. 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 Mar;109(3):588–96.
70. O'Connell MB. Pharmacokinetic and pharmacologic variation between different estrogen products. J Clin Pharmacol. 1995 Sep;35(9 Suppl):18S–24S.
71. 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 Aug 19;280(7):605–13.
72. Šimunić V, Pavičić Baldani D, Šprem Goldštajn M, Škrgatić L. Hormonsko nadomjesno liječenje: Dobrobiti i rizici. Gynaecol Perinatol J Gynaecol Perinatol Reprod Med Ultrason diagnostics. 2013 Dec 30;22(2):116–23.
73. Nath A, Sitruk-Ware R. Different cardiovascular effects of progestins according to structure and activity. Climacteric. 2009;12 Suppl 1:96–101.
74. Prior JC. Progesterone or progestin as menopausal ovarian hormone therapy. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2015 Dec;22(6):495–501.
75. MacLennan AH. Evidence-based review of therapies at the menopause. Int J Evid Based Healthc. 2009 Jun;7(2):112–23.
76. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, Ford D, Lawton BA, MacLennan AH, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. BMJ. 2008 Aug 21;337(aug21 2):a1190–a1190.
77. Maclennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. Cochrane database Syst Rev. 2004 Oct 18;(4):CD002978.
78. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. JAMA. 2004 Apr 7;291(13):1610–20.
79. Ettinger B. Vasomotor symptom relief versus unwanted effects: role of estrogen dosage. Am J Med. 2005 Dec 19;118(12):74–8.
80. Jehan S, Masters-Isarilov A, Salifu I, Zizi F, Jean-Louis G, Pandi-Perumal SR, et al. Sleep Disorders in Postmenopausal Women. J sleep Disord Ther. 2015 Aug;4(5).
81. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. In: Suckling J, editor. The Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003. p. CD001500.
82. Labrie F, Cusan L, Gomez J-L, Côté I, Bérubé R, Bélanger P, et al. Effect of one-week treatment with vaginal estrogen preparations on serum estrogen levels in postmenopausal women. Menopause. 2009 Jan;16(1):30–6.
83. Notelovitz M. Urogenital aging: solutions in clinical practice. Int J Gynaecol Obstet. 1997 Oct;59 Suppl 1:S35-9.
84. Setty P, Redekal L, Warren MP. Vaginal estrogen use and effects on quality of life and urogenital morbidity in postmenopausal women after publication of the Women's Health Initiative in New York City.
85. 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. 7(4):243–50.
86. Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual functioning

(CME). J Sex Med. 2009 Mar;6(3):603-16-9.
87. Blümel JE, Del Pino M, Aprikian D, Vallejo S, Sarrá S, Castelo-Branco C. Effect of androgens combined with hormone therapy on quality of life in post-menopausal women with sexual dysfunction. Gynecol Endocrinol. 2008 Jan 7;24(12):691–5.
88. Hu Y-F, Sun Z-Q. [Quality of life in the treatment assessment of postmenopausal osteoporosis]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2005 Jun;30(3):299–303.
89. 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<SUBTITLE>The Women's Health Initiative Randomized Trial</SUBTITLE> JAMA. 2003 Oct 1;290(13):1729.
90. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. Prev Med (Baltim). 1991 Jan;20(1):47–63.
91. Sacks FM, Expert Group on HDL Cholesterol. The role of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: expert group recommendations. Am J Cardiol. 2002 Jul 15;90(2):139–43.
92. 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 Jul 17;288(3):321–33.
93. 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 placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2012 May;13(5):476–86.
94. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. In: Farquhar C, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012. p. CD004143.
95. Yang X-P, Reckelhoff JF. Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2011 Mar;20(2):133–8.
96. Blissmer B, Riebe D, Dye G, Ruggiero L, Greene G, Caldwell M. Health-related quality of life following a clinical weight loss intervention among overweight and obese adults: intervention and 24 month follow-up effects. Health Qual Life Outcomes. 2006 Jul 17;4:43.
97. 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. 11(4):466–73.
98. 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. Fertil Steril. 1993 Oct;60(4):664–7.
99. Gibbs RB. Estrogen therapy and cognition: a review of the cholinergic hypothesis. Endocr Rev. 2010 Apr;31(2):224–53.
100. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, et al. Conjugated Equine Estrogens and Global Cognitive Function in Postmenopausal Women<SUBTITLE>Women's Health Initiative Memory

Study</SUBTITLE> JAMA. 2004 Jun 23;291(24):2959.
101. Greendale GA, Huang M-H, Wight RG, Seeman T, Luetters C, Avis NE, et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. Neurology. 2009 May 26;72(21):1850–7.

7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 22. svibnja 1994. u Zagrebu, gdje sam završila Osnovnu školu Dragutina Tadijanovića i potom Gimnaziju Lucijana Vranjanina, opći smjer. Maturirala sam 2012. Za vrijeme regularnog osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja, pohađala sam škole stranih jezika te škole ritmike, tenisa i košarke.

2012. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Akademske godine 2013./2014. i 2014./2015. bila sam demonstratorica na kolegiju Anatomija, a 2017./2018. na kolegijima Pedijatrija i Kirurgija. Dobitnica sam Dekanove nagrade za najboljeg studenta godine u akademskoj godini 2016./2017. Kao članica Studentske sportske sekcije i dio njenog košarkaškog tima ostvarila sam brojne uspjehe. Tijekom studija sudjelovala sam na brojnim stručnim tečajevima, radionicama i kongresima te se aktivno uključivala u volontersko djelovanje raznih studentskih organizacija. Osim toga, jedno vrijeme sam volontirala u udruzi za terapijsko jahanje i promicanje socijalne osjetljivost i kvalitete života.
Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom, a španjolskim jezikom na razini osnovnog sporazumijevanja.