

# Usporedba transdermalne i oralne primjene hormonskoga nadomjesnog liječenja žena u postmenopauzi

Marina Šprem Goldštajn, Zrinka Polančec

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb

**SAŽETAK** Strategija u propisivanju hormonskoga nadomjesnog liječenja (HNL) danas slijedi primjenu minimalne doze, a time i smanjenja potencijalnih nuspojava, što omogućuje maksimalnu učinkovitost i suradljivost korisnica. Transdermalni način primjene sve više dobiva na značenju zbog manjeg rizika za razvoj kratkotrajnih nuspojava oralne terapije poput vaginalnoga krvarenja i napetosti dojki. Prijenosom bioaktivnoga hormona izravno u supkutanu cirkulaciju znatno se umanjuje rizik za razvoj venske tromboembolije zbog izbjegavanja učinka prvoga prolaska kroz jetru koji pokazuju oralni estrogeni. Primjenom preko kože znatno se manji dio estradiola metabolizira u estron i estron-sulfat, u odnosu na oralni put primjene te se tako postiže cirkulirajući omjer estradiol/estron koji je sličniji fiziološkom. Osim toga, zbog veće bioraspodjelivosti pri uporabi transdermalnih estrogena, potrebne su manje koncentracije nego kod oralnih pripravaka te je, stoga, terapijska cirkulirajuća razina estrogena potrebna za vazomotorne simptome, znatno manja nego oralna.

**KLJUČNE RIJEČI** hormonsko nadomjesno liječenje; metabolički profil; oralni pristup; transdermalni pristup; vazomotorni simptomi; venska tromboembolija

Ljudski se životni vijek sve više produljuje. U Europi se, u posljednjih 50 godina, očekivani životni vijek žena produljio za čak deset godina te danas, u većini zemalja zapadnoga svijeta, iznosi 78 do 86 godina.<sup>1</sup> Uzme li se u obzir da se prvi znakovi menopauze pojavljuju između 42. i 45. godine života, može se zaključiti da žena provodi gotovo polovinu svoga života u razdoblju perimenopauze i postmenopauze, koje su karakterizirane fluktuacijama u razini spolnih hormona s posljedičnim postupnim poremećajima menstrualnoga ciklusa, neurednim krvarenjima, vazomotornim tegobama, kao što su valovi vrućine i noćna znojenja, smanjenjem koncentracije i depresijom, umorom i poremećajima spavanja, prekomjernom tjelesnom masom, padom libida i urogenitalnim poremećajima. I dok u ranoj postmenopauzi prevladavaju navedeni simptomi, u kasnoj se postmenopauzi pojavljuju dugoročne posljedice manjka estrogena, kao što su povećan rizik za razvoj osteoporoze, povećana incidencija kardiovaskularnih bolesti, kognitivnih smetnji i demencije, inzulinske rezistencije i rizika za razvoj dijabetesa tipa 2.<sup>2,3</sup> Sve navedene promjene znatno umanjuju zdravlje i kvalitetu života žena u postmenopauzi.

Liječenje menopauzalnih tegoba provodi se nefarmakološkim intervencijama, kao što je promjena životnoga stila uvođenjem redovite tjelesne aktivnosti, pravilne prehrane i izbjegavanjem pušenja i konzumiranja alkohola te hormonskim nadomjesnim liječenjem

(HNL). HNL se primjenjuje u žena u perimenopauzi i postmenopauzi s ciljem ublaživanja simptoma i prevencije kasnih posljedica manjka estrogena.<sup>4</sup>

Kroz povijest HNL-a mijenjala se doza, način primjene kao i trajanje terapije s ciljem individualizacije liječenja primjenom najmanje učinkovite doze u najkraćem vremenu.<sup>4,5</sup>

HNL se može primijeniti oralno, transdermalno (u obliku gela, naljepka ili spreja), nazalno i vaginalno. Oralni pripravci su najistraživaniji i najdostupniji, jer se i najdulje primjenjuju. Do 2002. godine oralni HNL bio je najzastupljeniji u liječenju menopauzalnih tegoba. U SAD-u se njime koristilo oko 22% žena u postmenopauzi. Tada su objavljeni rezultati istraživanja *Women's Health Initiative* (WHI) koje je pokazalo u korisnica HNL-a povećan rizik za razvoj ne samo venske tromboembolije (VTE) već i karcinoma dojke te kardiovaskularnih bolesti.<sup>6</sup>

Nakon što su rizici liječenja nadmašili dobrobiti, istraživanje je prekinuto. Nakon toga, došlo je do znatnoga pada primjene HNL-a pa je tako prevalencija uporabe u SAD-u 2004. godine bila 12%, a 2010. je pala na samo 5%. Iako postoje brojne primjedbe u izvedbi WHI-istraživanja (heterogena skupina ispitanica, kasniji početak primjene HNL-a nakon 65. godine, doza i način primjene estrogena i sl.) te unatoč činjenici da su reanaliza WHI-istraživanja, kao i brojna druga istraživanja i metaanalize dokazali dobrobit HNL-a, posebice u žena

s ranim početkom uzimanja HNL-a, gdje dobiti nadmašuju potencijalne rizike primjene, trend propisivanja ostao je nepromijenjen.<sup>7,8</sup> I dalje se bilježi kontinuirani pad primjene oralnoga HNL-a.

No, budući da su vazomotorni simptomi (VMS) i dalje jedan od najčešćih razloga za odlazak žena srednje životne dobi k liječniku, da znatno umanjuju kvalitetu života žena u perimenopauzi, a da nadomjesna terapija estrogenima znači najučinkovitiju terapiju za tu indikaciju, nastavilo se tragati za povoljnijim oblikom liječenja koje će smanjiti rizik za pojavu neželjenih nuspojava.<sup>9</sup>

Danas, strategija u propisivanju HNL-a slijedi primjenu minimalne doze, a time i izostanak potencijalnih nuspojava, što omogućuje maksimalnu učinkovitost i suradljivost korisnica. U posljednjih se 15-ak godina istražuju niske i ultraniske doze estrogena, koje se mogu primjenjivati oralno i transdermalno. Transdermalni način primjene sve više dobiva na značenju zbog manjeg rizika za razvoj kratkotrajnih nuspojava oralne terapije poput vaginalnoga krvarenja i napetosti dojki.<sup>8-10</sup>

Prijenosom bioaktivnoga hormona izravno u supkutanu cirkulaciju znatno se umanjuje rizik za razvoj VTE-a zbog izbjegavanja učinka prvoga prolaska kroz jetru, koji pokazuju oralni estrogeni. Primjenom preko kože znatno se manji dio estradiola metabolizira u estron i estron-sulfat, u odnosu na oralni put primjene te se tako postiže cirkulirajući omjer estradiol/estron, koji je sličniji fiziološkom, uz bolju simulaciju cirkulirajuće razine estrogena, točnije kao u folikularnoj fazi premenopauzalne žene. Osim toga, zbog veće biorasploživosti pri uporabi transdermalnih estrogena potrebne su manje koncentracije nego kod oralnih pripravaka te je, stoga, terapijska cirkulirajuća razina estrogena za VMS znatno manja nego oralna.<sup>11</sup>

#### TRANSDERMALNI ESTROGENI

Svi su transdermalni estrogeni prirodni estrogeni sintetizirani iz biljnih sterola. Transdermalna primjena uključuje naljepke koji se primjenjuju jednom ili dva puta tjedno te gelove i sprejeve, koji se utrljavaju u kožu jednom dnevno. Transdermalni naljepci primjenjuju se jednom do dva puta tjedno, što može poboljšati suradljivost bolesnica. Njihova najčešća nuspojava, učestalost koje je 40%, jest iritacija kože na mjestu primjene, uz pojavu crvenila, svrbeža i edema.<sup>11,12</sup>

Također, neki priljepci lošije prijanjaju na kožu i mogu otpasti, što dovodi do pada estradiola u cirkulaciji i smanjenja terapijskog učinka. Neke se žene žale i na estetski aspekt naljepka. Dio kože na kojemu je naljepak ne bi se smio izlagati povišenoj temperaturi, kao što je izravna Sunčeva svjetlost, no pokazalo se da to ne bi trebalo utjecati na apsorpciju lijeka, kao ni vježbanje ili kupanje u bazenu.

Transdermalni se gel primjenjuje jednom na dan i znatno manje iritira kožu nego transdermalni flaster (u 3% ispitanica). 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 nanijela, ili na odjeću. Budući da je za apsorpciju potrebna suha koža, ne savjetuje se tuširanje ni kupanje neko vrijeme nakon primjene gela.<sup>13</sup>

Transdermalni sprej primjenjuje se potiskom na čistu i suhu kožu podlaktice, tako da se počne s jednim potiskom, a ukoliko ta doza tijekom četiri tjedna nema učinka, moguće je povećanje doze povećanim brojem potisaka. Prednosti transdermalnoga spreja su manja iritacija kože (1,3%) i brzo sušenje, što omogućuje veću slobodu nakon primjene u usporedbi s gelom.<sup>14</sup>

#### METABOLIZAM ESTROGENA U HNL-u

Postoje znatne razlike u metabolizmu između oralno i transdermalno primijenjenoga estrogena. Dok oralni estrogeni imaju izražen učinak prvoga prolaska kroz jetru, čime uzrokuju indukciju jetre i proizvodnju nekih jetrenih proteina, ponajviše upalnih biljega (CRP), biljega koagulacije i fibrinolize, te SHBG-a (engl. *sex hormone binding globulin*), transdermalnim putem primjene prvi se prolazak kroz jetru zaobilazi te nema indukcije jetre. Biorasploživost oralnih estrogena zbog prvoga prolaska kroz jetru je svega 2–10% te se oni moraju dati u visokoj dozi da bi se postigao željeni učinak.<sup>15</sup>

Današnje su preporuke da se oralni estrogeni uzimaju u najmanjoj mogućoj dozi koja ima pozitivan učinak na olakšavanje menopauzalnih simptoma, kako bi se izbjegli neželjeni učinci na kardiovaskularni sustav.

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 znatno manjom koncentracijom estrona. Za usporedbu, davanjem 0,1 mg/dan transdermalnog estradiola postiže se srednja koncentracija estradiola od 331 pmol/L te estrona 305 pmol/L, a davanjem 1 mg/dan oralnog estradiola 187 pmol/L estradiola i estrona 746 pmol/L. Budući da je koncentracija estrona znatno smanjena, omjer estradiol/estron približava se fiziološkom omjeru.<sup>15,16</sup>

Najčešće primjenjivani estrogeni u standardnim dozama i izmjerene vrijednosti estradiola i estrona nakon njihove primjene prikazani su u tablici 1.

Budući da se transdermalni estrogeni ne metaboliziraju kao oralni, potrebna je znatno manja doza kako

**TABLICA 1.** Najčešći estrogeni u HNL-u i razine estradiola i estrona

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

Modificirano prema Selby i sur., 1989.

bi se izazvao željeni učinak, ponajprije smanjenje vazomotornih poremećaja.

Zbog različita učinka prvoga prolaska kroz jetru i drukčijeg omjera estradiol/estron, oralni i transdermalni estrogeni imaju različite učinke na produkciju proteina i drugih molekula u tijelu. Neki od značajnijih učinaka prikazani su u tablici 2.

#### VAZOMOTORNI SIMPTOMI

Vazomotorni simptomi čine niz poremećaja i tegoba koje se pojavljuju zbog manjka estrogena u perimenopauzi i postmenopauzi. Oni obuhvaćaju valove vrućine i pojačano znojenje te noćno znojenje, što dovodi do poremećaja sna i razdražljivosti. Valovi vrućine mogu se pojavljivati više puta na dan ili rjeđe, a traju 3 do 10 minuta. Iako su VMS sigurno povezani s padom u koncentraciji estrogena, točni patofiziološki mehanizmi još se istražuju.

Pretpostavlja se da zbog promijenjene koncentracije neurotransmitora dolazi do poremećaja u

termoregulacijskom centru hipotalamusa, što rezultira nestabilnošću tjelesne temperature.<sup>17,18</sup> Čak 60 do 80% menopauzalnih žena žali se na VMS različita intenziteta, što znatno 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 dulje. VMS ovisi o genetičkim i okolišnim čimbenicima, kao što su prehrana, tjelesna aktivnost i kulturalne značajke pojedinoga dijela svijeta.<sup>19</sup>

Povećana tjelesna masa, pretjerana konzumacija alkohola i pušenje, povezani su s većom učestalošću VMS-a. Do danas je najučinkovitiji način liječenja valova vrućine nadomjesna terapija estrogenima i ni jedan drugi način liječenja, medikamentni ili alternativni, nije dao bolje rezultate od njega.<sup>20</sup>

Sustavna analiza iz 2004. pokazala je da je učinkovitost oralno primijenjenoga HNL-a u liječenju valova vrućine nesporna – učestalost i težina VMS-a smanjuje se za 90% pri primjeni kombiniranoga liječenja, za 75% pri primjeni samo ENL-a. Najveće smanjenje tegoba bilo je unutar prva 3 mjeseca primjene, a s vremenom se nije puno mijenjalo. No, ne smije se zanemariti ni učinkovitost placeba, budući da se njegovom uporabom smanjila učestalost VMS-a za prosječno 58%, što bi se moglo objasniti fluktuacijama u endogenoj razini estrogena ili prirodnim smanjenjem učestalosti VMS-a s vremenom.<sup>21</sup>

Pokazalo se da estrogeni imaju jednak utjecaj na smanjenje VMS-a neovisno o vrsti (CEE, 17 $\beta$ -estradiol) i načinu primjene (oralno ili transdermalno) 6 mjeseci nakon početka primjene (tablica 3).<sup>22</sup>

Unatoč tome, u početku primjene, veće doze estrogena djeluju brže od niskih doza. Tako je u prvih 12 tjedana od početka terapije brzina smanjenja VMS-a 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. Zbog nuspojava poput vaginalnoga krvarenja, napetosti dojki, glavobolja i dobivanja na tjelesnoj masi 48% žena mlađih od 60 godina, koje uzimaju HNL ponajprije radi olakšanja VMS-a, odustaje od uzimanja HNL-a. Najčešće se odustaje zbog vaginalnoga krvarenja. Iako značajno za pacijentice, pokazalo se da dobivanje na tjelesnoj masi nije posljedica HNL-a, već procesa starenja pa se ono ne smatra nuspojavom uzimanja HNL-a. Nižim dozama estrogena učestalost nuspojava smanjuje se za 50%, a učinkovitost smanjenja simptoma VMS-a slična je učinkovitosti viših doza (tablica 4).<sup>23</sup>

Iz tablice 4 može se vidjeti da je učestalost nuspojava HNL-a znatno manja kod estrogena primijenjenih u malim dozama, kako oralno tako i transdermalno, zbog čega je racionalnije propisivati takve doze kako bi se spriječilo odustajanje od terapije zbog neželjenih učinaka.

#### OSTEOPOROZA I FRAKTURA KUKA

Osteoporozna je sustavna bolest obilježena progresivnim smanjenjem koštane mase i kvalitete kosti, što dovodi do povećana rizika za frakture. Najznačajnije

**TABLICA 2.** Učinci oralnih i transdermalnih estrogena

	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	↓	↑
GH	↑	/
Inzulin	↓	↓
IL-6	↑	↑
Prolaktin	↑	↓

Modificirano prema Vehkavaara i sur. 2001., Stanosz i sur. 2009., Yilmazer i sur. 2003., Stomati i sur. 1996., Eilertsen i sur. 2005., Goodman 2012., Saucedo 2001.

**TABLICA 3.** Srednja razlika utjecaja na smanjenje VMS-a drukčijih vrsta estrogena

Vrsta estrogena	Smanjenje VMS-a*
Oralno - CEE	-19,1 (-33 do -5,1)
Oralno - 17--estradiol	-16,8 (-23,4 do -10,2)
Transdermalno - 17--estradiol	-22,4 (-35,9 do -10,4)

\*u odnosu na placebo, prilagođeno prema Nelson 2004.<sup>22</sup>

**TABLICA 4.** Usporedba različitih doza i puteva primjene estrogena na nuspojave

	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 (0,0125 mg/d)	4,4%	6,6%
Transdermalni gel (0,0375 mg/d)	9,2%	7,7%

osteoporotične frakture su fraktura kuka, podlaktice i kralježaka. Gotovo 70% fraktura kuka događa se u žena, pretežno starije dobi.<sup>24</sup>

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 životne 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 vitamin D 1,25(OH)2D3, čimbenik 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 se način u reproduktivnom razdoblju održava adekvatna izgradnja, pregradnja i gustoća kostiju.<sup>25</sup>

Estrogeni u HNL-u pozitivno utječu na pregradnju kostiju te se stoga preporučuju u žena koje su pod povećanim rizikom za razvoj osteoporoze. To je pokazalo i istraživanje WHI-ja: u 5 godina koliko je trajalo istraživanje, 8,6% žena koje su uzimale HNL imalo je frakturu, naspram 11,1% u skupini koja je primala placebo. Poslije tri godine primjene gustoća kostiju (engl. *bone mass density*, BMD) povećala se za 3,7% u HNL-skupini, naspram 0,14% u placebo skupini.<sup>26</sup> No, zbog rizika koji prate uzimanje oralnoga HNL-a, ta se terapija preporučuje samo ženama koje su pod povišenim rizikom za razvoj osteoporoze i u kojih dobrobit nadjačava rizike.

Niže doze estrogena, pa čak i ultraniske doze, pokazale su se korisnima u povećanju BMD-a. Čak je i doza od 0,25 mg/dan 17β-estradiola pokazala povećanje BMD-a kralježnice za 2,8%.<sup>26</sup>

Transdermalni estrogeni, također su se pokazali korisnima u liječenju osteoporoze. U metaanalizi iz 2017. godine pokazano je da je BMD lumbalne kralježnice porastao za 3,4% nakon godine dana te 3,7% nakon 2 godine uzimanja terapije.<sup>27</sup> Navedene vrijednosti odgovaraju vrijednostima iz WHI-istraživanja, gdje se primjenjivao oralni CEE. Stoga je u postmenopauzalnih žena u svrhu prevencije osteoporoze korisno razmisliti o primjeni transdermalnih estrogena zbog njihova podjednagog učinka na povećanje koštane gustoće, a zbog manje zastupljenih neželjenih učinaka.

## VULVOVAGINALNA ATROFIJA

Vulvovaginalna atrofiya (VVA) zahvaća oko 50% postmenopauzalnih žena. Ona znatno umanjuje kvalitetu života žene zbog simptoma koji uključuju vaginalnu suhoću, iscjedak, učestalo mokrenje, peckanje, dispareuniju i česte infekcije.<sup>28</sup> Ona se uspješno liječi lokalnom primjenom estrogena u obliku gela, kreme, prstena ili tablete, koji su pokazali bolji učinak u usporedbi s nehormonskim gelovima i placebo.<sup>29</sup> Takvi lokalno primijenjeni estrogeni minimalno dopijevaju u cirkulaciju i zato su sigurniji u odnosu na sustavne estrogene, iako treba biti oprezan u žena koje su preboljele ili imaju karcinom dojke.<sup>30</sup> Ukoliko je udružena s drugim simptomima, poput VMS-a, može se liječiti oralnim ili transdermalnim estrogenima, ali tada je u žena s uterusom potrebno dati i gestagene, što nije potrebno pri lokalnoj primjeni estrogena. Osim toga, u nekih je žena VVA refraktarna na sustavnu terapiju te je, uz nju, potrebno dati i lokalne estrogene.<sup>31</sup>

## KARDIOVASKULARNI UČINCI HNL-a

Kardiovaskularne bolesti (KVB) vodeći su uzrok smrti muškaraca i žena nakon 50. godine života. Poznato je da žene imaju manji rizik za pojavu kardiovaskularnih bolesti od muškaraca do ulaska u menopauzu, nakon čega se incidencija KVB-a povećava i u žena. To se pripisuje prestanku sinteze estrogena i prestankom njihova protektivnog djelovanja na kardiovaskularni sustav. Analiza znanstvenih članaka objavljenih do 1990. pokazala je da terapija estrogenima u postmenopauzi smanjuje rizik za pojavu koronarne srčane bolesti. U analiziranim epidemiološkim istraživanjima većina je ispitanica uzimala samo estrogene, bez gestagenske komponente.<sup>32</sup>

Jedan od načina na koji estrogeni djeluju jest smanjenje LDL-kolesterola i povećanje HDL-kolesterola, što je izravno povezano sa smanjenim rizikom za pojavu KVB-a. U WHI-istraživanju pokazalo se da se primjenom kombinirane terapije, nakon godinu dana uzimanja, razina LDL-kolesterola smanjila za 12,7%, a razina HDL-kolesterola povećala za 7,3%. Također se povišila 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 bila je dvostruko veća nego u kontrolnoj skupini.<sup>6</sup>

Druga grana WHI-istraživanja, koja je obuhvaćala histerektomirane žene koje su uzimale samo ENL zaustavljena je dvije godine poslije, jer se i u njoj pokazala povećana incidencija moždanog udara, koronarne bolesti i VTE-a. No, analizom podataka 2012. godine pokazano je da se incidencija KVB-a u žena koje su nastavile uzimati terapiju smanjila u odnosu na žene koje nisu uzimale terapiju.<sup>33</sup> Nekoliko godina prije obustave WHI-ja, objavljeni su rezultati HERS istraživanja, u kojemu su ženama koje su preboljele koronarni incident, davani također CEE i MPA. U tom istraživanju nije zamijećena razlika u smrtnosti od KVB-a, unatoč

tome što je zamijećeno sniženje LDL-kolesterola od 11%, te povišenje HDL-kolesterola od 10% u odnosu na kontrolnu skupinu. Unatoč tomu što nije zamijećena 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 KVB-a. No, osim primjene HNL-a, trebalo bi uzeti u obzir i životne navike korisnica, prije svega pušenje, jer ono može poništiti moguće korisne učinke HNL-a na prevenciju kardiovaskularnih bolesti.

Kombiniranom analizom provedenih istraživanja, u relativno zdravih postmenopausalnih žena, kombinirani kontinuirani HNL povisio je rizik za koronarnu bolest 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 tri godine primjene.

S druge strane, iako je kod ENL-a 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 znatnije povećan rizik za VTE s 3/1000 na 3–29/1000 nakon jedne godine uporabe.<sup>34</sup>

Istraživanje provedeno na više od 70.000 žena u Danskoj pokazalo je da, u usporedbi sa ženama koje su uzimale HNL manje od 6 mjeseci, žene koje su uzimale terapiju dulje od 3 godine imale su manji rizik za oboljevanje od KVB-a. Štoviše rizik je bio manji u žena koje su primjenjivale transdermalnu naspram oralne terapije. Ponovnom analizom WHI-istraživanja pronađeno je da transdermalni estrogene ne utječu bitno na pojavu ukupnih KVB-a, iako je postojao manji rizik za pojavu većih koronarnih incidenata i moždanog udara. Postoje razlike u utjecaju oralnih i transdermalnih estrogena 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.<sup>35</sup> Osim na profil lipida, oralni i transdermalni estrogene različito utječu na koncentraciju vaskularnih upalnih parametara. Dok su oralni estrogene povezani s povišenjem razine CRP-a (C-reaktivni protein) i MMP-9 (matriks-metaloproteinaza 9), kod transdermalnih estrogena nije primijećen takav učinak.<sup>36</sup>

Najnovije istraživanje u području efekta estrogena na rizik za koronarnu bolest jest *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS). Ono je proučavalo utjecaj niske doze (0,45 mg) CE-a i transdermalnog estradiola na čimbenike kardiovaskularnog rizika. Ni u jednom načinu primjene nije nađen znatan utjecaj na progresiju ateroskleroze ni na sniženje arterijskoga tlaka. Iako je doza oralnih estrogena bila manja nego u WHI-istraživanju, ona je bila dovoljna za olakšavanje vazomotornih tegoba.<sup>36</sup>

Zbog svega navedenog može se reći da se HNL, u bilo kojoj formulaciji, dozi ni načinu primjene, ne bi trebao primjenjivati isključivo u svrhu primarne ni sekundarne prevencije kardiovaskularnih bolesti. Pitanje

prednosti transdermalne primjene u odnosu na oralnu ostaje otvoreno, budući da su neka istraživanja pokazala malo smanjen rizik za pojavu KVB-a pri primjeni transdermalnog HNL-a, ali za to je potrebno više dokaza.

#### VENSKA TROMBOEMBOLIJA

Venska tromboembolija (VTE) je pojam koji obuhvaća duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE). Ona čini trećinu negativnih posljedica uzimanja HNL-a i zbog toga je jedna od značajnijih prepreka koristima od HNL-a. U WHI-istraživanju pokazalo se da je rizik za VTE u žena koje uzimaju HNL dva 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 79–79 godina 7 puta veći. Rizik se povećavao i s povećanjem tjelesne mase: žene s pretjeranom tjelesnom masom imale su gotovo 4 puta veći, a pretila žene gotovo šest puta veći rizik u odnosu na placebo.

Odgovor na pitanje zašto HNL povećava rizik za razvoj VTE-a nalazi se u metabolizmu oralnih estrogena, točnije u prvom prolasku kroz jetru. Metaboliziranjem estrogena potiče se indukcija jetrenih enzima i pojačana proizvodnja čimbenika koagulacije i ostalih prokoagulacijskih molekula, dok se istodobno inhibira fibroliza. Taj je učinak izražen kod oralnih estrogena i oralnih estrogena u kombinaciji s gestagenima, dok kod transdermalnih estrogena nisu zamijećene znatnije promjene u koagulacijskim čimbenicima. Oralni HNL povezan je s povećanim plazmatskim koncentracijama čimbenika IX, aktiviranoga proteina C (APC), C-reaktivnoga proteina (CRP) i sa sniženim vrijednostima t-PA i PAI, 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 proizvodnju koagulacijskih čimbenika.<sup>37</sup>

Metaanaliza iz 2008. godine, koja je uključila 8 opservacijskih i 9 randomiziranih kontroliranih istraživanja o primjeni HNL-a, došla je do ovih rezultata: u usporedbi sa ženama koje nisu uzimale terapiju, u žena koje su uzimale oralni estrogen OR je bio 2,5 (1,9–3,4), dok je u žena koje su uzimale transdermalni estrogen OR bio 1,2 (0,9–1,7).

No, druga su istraživanja pokazala da se dodatkom gestagena estrogenskoj terapiji rizik za razvoj VTE-a povećao te bi stoga gestageni mogli biti zasebni čimbenik rizika za razvoj VTE-a.<sup>38</sup>

ESTHER istraživanje provedeno između 1999. i 2004. u Francuskoj, analiziralo je rizik za VTE u oralnom i transdermalnom putu primjene HNL-a te utjecaj protrombotičkih mutacija (čimbenik V Leyden i protrombin G20210A) na rizik za razvoj VTE-a (tablica 5). U istraživanju je pokazano da je rizik za razvoj VTE-a 4 puta veći u žena koje uzimaju oralnu terapiju u odnosu na žene koje ju ne uzimaju, dok transdermalna terapija nije znatno utjecala na rizik. U žena koje su imale jednu od protrombotičkih mutacija i koje su uzimale HNL oralno, rizik za pojavu VTE-a bio je čak 25 puta veći nego u

kontrolnoj skupini. Transdermalni put primjene u tih žena nije imao utjecaja na povećanje rizika u odnosu na žene s jednom od mutacija, a koje nisu uzimale HNL.<sup>39</sup>

#### PRETILOST, METABOLIČKI SINDROM I DIJABETES

Pretilost je znatan zdravstveni problem u zapadnome svijetu, pa tako i u Hrvatskoj – 2014. godine 20% stanovništva bilo je pretilo. Učestalost pretilosti raste sa starenjem, pa je tako u dobi od 45. do 54. godine, dakle u dobi perimenopauze i rane postmenopauze prevalencija debljine u žena u Hrvatskoj 32%. 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 masnoga tkiva zbog smanjene oksidacije masnih kiselina. Količina potkožnog abdominalnog masnoga tkiva sa starenjem se pove-

ćava, što dovodi do povećanja omjera struk-bokovi, a u postmenopauzalnih žena dolazi i do povećanja količine visceralnoga masnog tkiva, što dovodi do povećana rizika za razvoj KVB-a.<sup>40</sup>

Primjenom estrogena u postmenopauzi nastoji se postići smanjenje tjelesne mase i spriječiti raspodjela masnoga tkiva. Također, estrogeni bi trebali imati pozitivan utjecaj na smanjenje inzulinske rezistencije i pojavu dijabetesa.

Neizravnim djelovanjem estrogena preko GH-IGF-a smanjuje se gubitak mišićne mase.<sup>41</sup> Djelovanje na GH-IGF sustav razlikuje se kod oralnih i transdermalnih estrogena. Kod oralnoga puta primjene dolazi do povećanja GH-a i smanjenja IGF-1, te do povećanja proteina koji veže hormone rasta (GHBG), što se ne događa kod transdermalne primjene estrogena.<sup>42</sup> Zbog svog efekta prvoga prolaska kroz jetru, oralni estrogeni smanjuju lipidnu oksidaciju, što rezultira nakupljanjem masnoga tkiva, a to rezultira povećanom razinom leptina koji je jedan od čimbenika nastanka povećane inzulinske rezistencije. Takav učinak nije zamijećen kod transdermalne primjene estrogena.

U žena koje već imaju znakove metaboličkoga sindroma, oralni su estrogeni povisili razinu leptina i omjer leptin/adiponektin te su povećali inzulinsku rezistenciju, dok transdermalni estrogeni nisu povećali inzulinsku rezistenciju i smanjili su koncentraciju adiponektina, što bi moglo imati utjecaj na preraspodjelu masnoga tkiva (tablica 6).<sup>43</sup> Zbog svog efekta prvoga prolaska kroz jetru oralni estrogeni povećavaju i serumske razine globulina koji vežu tiroksin i kortizol. To bi također moglo dovesti do smanjenja bazalnoga metabolizma i povećana tjelesne mase u žena koje oralno uzimaju HNL, iako za sada ne postoje istraživanja koja bi to potvrdila.<sup>43</sup>

U WHI-istraživanju nađeno je smanjenje glukoze u krvi (GUK) natašte i koncentracije inzulina te smanjen rizik za nastanak inzulinske rezistencije. Nakon 5 godina zamijećeno je smanjenje incidencije za 20% u odnosu na kontrolnu skupinu. To se objašnjava efektom prvoga prolaska kroz jetru, čime se smanjuje proizvodnja glukoze u jetri. Rezultati E3N kohortnog istraživanja govore tome u prilog budući da je rizik za pojavu dijabetesa bio više smanjen kod oralne, nego kod transdermalne primjene HNL-a, iako su oba puta primjene pokazala smanjen rizik za razvoj DM-a u odnosu na žene koje nisu uzimale HNL.<sup>44</sup> Suprotno tome, istraživanje KEEPS našlo je da oralno primijenjeni CEE ima manji utjecaj na smanjenje inzulinske rezistencije od transdermalno primijenjenog estradiola.<sup>45</sup> No, u tom su istraživanju primjenjivane niže doze CEE-a (0,45), a poznato je da su učinci estrogena na smanjenje inzulinske rezistencije ovisni o dozi. 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 primjenjivati oralni estrogeni ako se procijeni da rizik za VTE nije znatno povećan.

U mladih žena normalne tjelesne mase s dijabetesom tipa 2 preporučuje se dati prednost oralnim estrogenima zbog povoljnijeg utjecaja na smanjenje

**TABLICA 5. ESTHER studija – prilagođeni OR prema dobi, centru i BMI za VTE**

	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)
Čimbenik 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)	/	(0,1–2,2)***

\* u usporedbi sa ženama bez mutacije i bez liječenja

\*\* u usporedbi sa ženama koje imaju čimbenik V mutaciju i nisu primjenjivale HNL

\*\*\* u usporedbi sa ženama koje imaju protrombin mutaciju i nisu primjenjivale HNL. Iz svega navedenog može se zaključiti da je transdermalni put primjene najsigurniji u žena koje imaju povećan rizik za razvoj VTE-a. Zbog toga što on ne nosi povećan rizik za razvoj VTE-a, transdermalni put je također preporučljiv i u žena koje nisu pod povećanim rizikom.

**TABLICA 6. Učinak oralnih i transdermalnih estrogena na neke parametre za razvoj metaboličkoga sindroma u postmenopauzalnih žena**

	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

inzulinske rezistencije i povoljnijeg utjecaja na lipidni profil. Naravno, i u njih treba procijeniti rizik za razvoj VTE-a i prema tome odrediti koji bi tip terapije bio prikladniji.

potvrdilo i E3N kohortno istraživanje koje je pokazalo da je rizik za kolelitijazu znatno veći u žena koje uzimaju oralne estrogene u usporedbi sa ženama koje primjenjuju transdermalne.<sup>48</sup>

#### KOLELITIJAZA

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

Metaanaliza iz 2013. godine pokazala je da je relativni rizik (RR) u postmenopausalnih žena koje uzimaju HNL bio 1,79 u odnosu na žene koje ga ne uzimaju. Dakle, HNL povećava rizik za razvoj kolelitijaze.<sup>46</sup>

Neka su istraživanja pokazala da transdermalni estrogene imaju manji utjecaj na razvoj kolelitijaze. Tako je istraživanje iz 1991. godine pokazalo da transdermalni estrogen ne utječe na indeks saturacije bilijarnoga kolesterola, dok ga je oralni estrogen povećao u žena koje su imale povećanu koncentraciju estrona.<sup>47</sup> To ide u prilog činjenici da je omjer estradiol/estron u oralnom HNL-u manji nego u transdermalnom HNL-u. To je

#### SEKSUALNA FUNKCIJA

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%.<sup>49</sup> Budući da SHBG veže testosteron, njegovo povećanje dovodi do još većeg smanjenja cirkulirajućega testosterona te bi to moglo imati utjecaj na smanjenje libida u žena koje uzimaju oralne estrogene. Transdermalni estrogene imaju minimalan učinak na povećanje SHBG-a, te su stoga preporučljivi u žena sa simptomima manjka androgena.<sup>50</sup>

#### ZAKLJUČAK

U skladu s dosadašnjim spoznajama, transdermalna primjena hormonskoga nadomjesnog liječenja u većini je indikacija sigurnija od oralne te ima znatno manje nuspojave. Međutim, odluku o konačnom izboru vrste liječenja treba donijeti osoba koja terapiju uzima, u suradnji s nadležnim liječnikom i to ovisi o njezinim željama i preferencijama.

## Comparison of transdermal and oral hormone replacement therapy for postmenopausal women

Marina Šprem Goldštajn, Zrinka Polančec

University of Zagreb School of Medicine, Clinic for Gynecology and Obstetrics Petrova, University Hospital Center Zagreb, Zagreb, Croatia

**SUMMARY** *The recent strategy in the prescription of hormone replacement therapy (HRT) follows the application of a minimum dose, thereby reducing the potential side effects and enabling for maximum efficiency and compliance. A transdermal route of administration has been increasing, due to a lower risk of short-term side effects such as vaginal bleeding and breast tension which are attributed to oral therapy. Transfer of bioactive hormones directly into subcutaneous circulation significantly reduces the risk of venous thromboembolism due to avoidance of the oral estrogens' effect of the first passage through the liver. Skin administration allows for a much smaller portion of estradiol being metabolised to estrone and estrone-sulphate compared to the oral route of administration, thus achieving a circulating estradiol / estrone ratio more similar to the physiological one. In addition, due to the higher bioavailability of transdermal estrogen, lower concentrations are required compared to the oral administration. Therefore, therapeutic circulating levels of estrogen required for vasomotor symptoms are significantly lower when compared to the oral administration.*

**KEY WORDS** *metabolic profile; oral administration; replacement therapy, hormones; thromboembolism; transdermal administration*

#### LITERATURA

1. Tsai SA, Stefanick ML, Stafford RS. Trends in menopausal hormone therapy use of US office-based physicians, 2000–2009. *Menopause*. 2011 Apr;18(4):385–92.
2. Kronenberg F. Menopausal hot flashes: a review of physiology and biosociocultural perspective on methods of assessment. *J Nutr*. 2010 Jul;140(7):1380S–5S.
3. Palacios S, Henderson VW, Siseles N, et al. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric*. 2010 Oct;13(5):419–28.
4. Davey DA. Update: estrogen and estrogen plus progestin therapy in the care of women at and after the menopause. *Womens Health (Lond)*. 2012 Mar;8(2):169–89.
5. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al.; International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2013 Jun;16(3):316–37.
6. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, 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.
7. Goodman NF, Cobin RH, Ginzburg SB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause: executive summary of recommendations. *Endocr Pract*. 2011 Nov–Dec;17 Suppl 6:949–54.
8. Iversen L, Delaney EK, Hannaford PC, Black C. Menopause-related workload in general practice 1996–2005: a retrospective study in the UK. *Fam Pract*. 2010 Oct;27(5):499–506.
9. Modena MG, Sismondi P, Mueck AO, et al.; TREAT. New evidence regarding hormone replacement therapies is urgently required transdermal postmenopausal hormone therapy differs from oral hormone therapy in risks and benefits. *Maturitas*. 2005 Sep 16;52(1):1–10.
10. Stanosz S, Zochowska E, Safranow K, et al. In-

ence of modified transdermal hormone replacement therapy on the concentrations of hormones, growth factors, and bone mineral density in women with osteopenia. *Metabolism*. 2009 Jan;58(1):1-7.

11. Owen CM, Pal L, Mumford SL, et al. Effects of hormones on skin wrinkles and rigidity vary by race/ethnicity: four-year follow-up from the ancillary skin study of the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Fertil Steril*. 2016 Oct;106(5):1170-1175.e3.
12. Eilertsen AL, Høibraaten E, Os I, et al. 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 Oct 16;52(2):111-8.
13. Shufelt CL, Merz CN, Prentice RL, 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*. 2014 Mar;21(3):260-6.
14. Zegura B, Zuzic-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*. 2006 Jul-Aug;13(4):643-50.
15. Goodman MP. Are all estrogens created equal? A review of oral vs. transdermal therapy. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012 Feb;21(2):161-9.
16. Selby PL, McCarrigle HHG, 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. *Clin Endocrinol* 1989;30:241-9.
17. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al.; **International Menopause Society**. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2013 Jun;16(3):316-37.
18. Herber-Gast GC, Mishra GD, van der Schouw YT, et al. Risk factors for night sweats and hot flushes in midlife: results from a prospective cohort study. *Menopause*. 2013 Sep;20(9):953-9.
19. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA*. 2004 Apr 7;291(13):1610-20.
20. Jacobs A, Wegewitz U, Sommerfeld C, et al. Efficacy of isoflavones in relieving vasomotor menopausal symptoms - A systematic review. *Mol Nutr Food Res*. 2009 Sep;53(9):1084-97.
21. Sarri G, Pedder H, Dias S, et al. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. *BJOG*. 2017 Mar 9.
22. Hill DA, Crider M, Hill SR. Hormone Therapy and Other Treatments for Symptoms of Menopause. *Am Fam Physician*. 2016 Dec 1;94(11):884-9.
23. Mattsson LA, Skouby S, Rees M, et al.; **Indivina 321 Study Group**. Efficacy and tolerability of continuous combined hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *Menopause Int*. 2007

Sep;13(3):124-31.

24. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006 Dec;17(12):1726-33.
25. Almeida M, Laurent MR, Dubois V, et al. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev*. 2017 Jan;97(1):135-87.
26. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al.; **Women's Health Initiative Investigators**. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2002 Oct 1;290(13):1729-38.
27. Abdi F, Mobedi H, Bayat F, et al. The Effects of Transdermal Estrogen Delivery on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Meta-analysis. *Iran J Pharm Res*. 2017 Winter; 16(1):380-9.
28. 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.
29. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD001500.
30. Labrie F, Cusan L, Gomez JL, et al. Effect of one-week treatment with vaginal estrogen preparations on serum estrogen levels in postmenopausal women. *Menopause*. 2009 Jan-Feb;16(1):30-6.
31. Notelovitz M. Urogenital aging: solutions in clinical practice. *Int J Gynaecol Obstet*. 1997 Oct;59 Suppl 1:S35-9.
32. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med*. 1991 Jan;20(1):47-63.
33. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al.; **Women's Health Initiative Steering Committee**. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14):1701-12.
34. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 17;1:CD004143.
35. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietilä T, et al. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost*. 2001 Apr;85(4):619-25.
36. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, 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.
37. Lowe GD, Upton MN, Rumley A, et al. 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.

*Thromb Haemost*. 2001 Aug;86(2):550-6.

38. Douketis JD, Julian JA, Kearon C, et al. Does the type of hormone replacement therapy influence the risk of deep vein thrombosis? A prospective case-control study. *J Thromb Haemost*. 2005 May;3(5):943-8.
39. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonica MB, et al.; **Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group**. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation*. 2005 Nov 29;112(22):3495-500.
40. Lovejoy J, Champagne C, de Jonge L, et al. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Jun; 32(6):949-58.
41. Šimunić V, Pavičić Baldani D, Šprem Goldštajn M, Škrkatić L. Hormonsko nadomjesno liječenje: dobrobiti i rizici. *Gynaecol Perinatol* 2013;22(2):116-23.
42. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Feb;72(2):374-81.
43. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab*. 2006 Sep;8(5):538-54.
44. de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, et al. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia*. 2009 Oct; 52(10):2092-100.
45. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;161:249-60.
46. 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 (Baltimore)*. 2017 Apr; 96(14):e6556.
47. Van Erpecum KJ, Van Berge Henegouwen GP, Verschoor L, et al. Different hepatobiliary effects of oral and transdermal estradiol in postmenopausal women. *Gastroenterology*. 1991 Feb;100(2):482-8.
48. Racine A, Bijon A, Fournier A, et al. Menopausal hormone therapy and risk of cholecystectomy: a prospective study based on the French E3N cohort. *CMAJ*. 2013 Apr 16;185(7):555-61.
49. Nachtigall LE, Raju U, Banerjee S, et al. Serum estradiol-binding profiles in postmenopausal women undergoing three common estrogen replacement therapies: associations with sex hormone-binding globulin, estradiol, and estrone levels. *Menopause*. 2000 Jul-Aug;7(4):243-50.
50. Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual functioning (CME). *J Sex Med*. 2009 Mar;6(3):603-16; quiz 618-9.

#### ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prof. dr. sc. Marina Šprem Goldštajn, dr. med.

Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Petrova 13, 10000 Zagreb

E-mail: marina.goldstajn@gmail.com

Telefon: +385 1 4604 742