

MÃN KINH VÀ NGUY CƠ BỆNH LÝ TIM MẠCH

BS. Nguyễn Thiện Phương¹, BS. Nguyễn Hoàng Long²

¹Đại học Y Dược Huế, ²The Chinese University of Hong Kong

Bệnh tim mạch (Cardiovascular diseases – CVDs) là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở phụ nữ trên toàn cầu, chiếm khoảng một phần ba trường hợp tử vong ở nữ giới¹. Tuổi trung bình mắc bệnh mạch vành ở nữ giới muộn hơn nam giới². Kết quả này gợi ý rằng mãn kinh có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh mạch vành. Một số nghiên cứu được thực hiện và ghi nhận sự thay đổi các hormone, cũng như những thay đổi bất lợi trong cơ thể, lipid và lipoprotein sau mãn kinh có thể làm tăng nguy cơ phát triển bệnh tim mạch ở phụ nữ giai đoạn này. Từ đó cho thấy tầm quan trọng của việc theo dõi sức khỏe phụ nữ trong độ tuổi trung niên, một cửa sổ quan trọng để thực hiện các chiến lược can thiệp sớm nhằm giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch.

TỔNG QUAN MÃN KINH

Mãn kinh là tình trạng chấm dứt vĩnh viễn kinh nguyệt, được xác định hồi cứu sau 12 tháng vô kinh ở phụ nữ, không do các tác nhân bệnh học hay sinh học nào khác. Tiền mãn kinh là thời gian trước mãn kinh, trung bình khoảng 4 năm, do sự thay đổi nội tiết tố trong trục dưới đồi, tuyến yên buồng trứng. Thời kỳ mãn kinh đánh dấu sự kết thúc của độ tuổi sinh sản tự nhiên của phụ nữ. Khoảng 90% phụ nữ trải qua thời kỳ mãn kinh trong độ tuổi 45 – 55 tuổi. Tuổi mãn kinh trung bình của phụ nữ Việt Nam là 48 – 50 tuổi. Mãn kinh trước 40 tuổi gọi là mãn kinh sớm, và sau 55 tuổi gọi là mãn kinh muộn.

Thời kỳ mãn kinh được đặc trưng bởi những thay đổi về nội tiết. Hormone inhibin được sản

xuất bởi buồng trứng có tác dụng phản hồi âm lên sự chế tiết hormone kích thích nang trứng (Follicle Stimulating Hormone – FSH) từ tuyến yên. Trong giai đoạn mãn kinh, chức năng nội tiết của buồng trứng suy giảm làm giảm nồng độ inhibin, tạo ra feedback âm lên tuyến yên. Nồng độ FSH tăng 10 – 20 lần so với giai đoạn tiền mãn kinh, đạt đỉnh từ 1 – 3 năm sau mãn kinh, sau đó giảm dần. Nồng độ hormone hoàng thể hóa (Luteinizing Hormone – LH) tăng gấp 2 – 3 lần sau mãn kinh, đạt đến đỉnh trong 1 – 3 năm, sau đó giảm dần do mất tác dụng feedback âm của estradiol. Estrogen giảm rõ rệt, đặc biệt là estradiol (E2). Nồng độ estradiol trung bình xuống thấp còn khoảng 12 pg/ml, với mức dao động từ 5 – 25 pg/ml. Nồng độ estradiol ở phụ nữ dưới 21 pg/ml có ý nghĩa trong việc chẩn đoán mãn kinh cũng như sự suy giảm estrogen là sự thay đổi nội tiết cuối cùng có liên quan đến mất chức năng buồng trứng. Progesterone được cung cấp chủ yếu từ hoàng thể, ở phụ nữ sau mãn kinh, nồng độ progesterone chỉ còn khoảng 30% so với nồng độ này trong thời kỳ nang noãn của phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. Ngoài ra, testosterone và globulin liên kết hormone sinh dục (Sex Hormone Binding Globulin – SHBG) cũng giảm sau mãn kinh.

NGUY CƠ BỆNH LÝ TIM MẠCH Ở PHỤ NỮ MÃN KINH

Bệnh lý tim mạch

Bệnh lý tim mạch là những tổn thương trên tim và mạch máu bao gồm bệnh mạch vành,

bệnh lý mạch máu não (đột quỵ), tăng huyết áp... Hiện nay bệnh tim mạch là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong cho phụ nữ trên toàn thế giới. Phụ nữ thường phát triển bệnh tim mạch muộn hơn nam giới vài năm, mặc dù sự chênh lệch này dần biến mất về sau, đặc biệt là sau thời kỳ mãn kinh, khi các yếu tố nguy cơ tim mạch chuyển hóa tích tụ. Những thay đổi diễn ra trong các giai đoạn sinh sản khác nhau của phụ nữ, như bắt đầu hành kinh sớm, các rối loạn trong thai kỳ, sinh non và kết quả thai kỳ bất lợi, mãn kinh sớm và mãn kinh là các yếu tố liên quan đến nguy cơ mắc bệnh tim mạch³.

Các yếu tố nguy cơ gồm hút thuốc lá, tăng huyết áp, tăng LDL-C (Low – Density Lipoprotein Cholesterol), đái tháo đường, béo phì cùng với giảm HDL –C (High – Density Lipoprotein Cholesterol) và lớn tuổi được xem là những yếu tố nguy cơ chính và độc lập đối với bệnh động mạch vành⁴. Đây là các yếu tố nguy cơ tham gia vào các mô hình ước tính nguy cơ tim mạch của mỗi cá nhân để từ đó lập kế hoạch điều trị nhằm giảm nguy cơ phát triển các biến cố tim mạch cấp tính. Ít hoạt động thể chất cũng là một yếu tố nguy cơ quan trọng. Những nghiên cứu gần đây đã cho thấy đây là một yếu tố nguy cơ chính đối với bệnh tim mạch và nhiều bệnh khác như ung thư, đái tháo đường hay loãng xương. Với các bằng chứng mạnh mẽ về tác động xấu đối với nguy cơ mắc các bệnh tim mạch, thiếu hoạt động thể chất đã được đưa vào danh sách các yếu tố nguy cơ tim mạch chính cần phải thay đổi để ngăn ngừa các biến cố tim mạch. Toàn bộ sáu yếu tố nguy cơ này (tăng huyết áp, tăng LDL-C, tiểu đường, béo phì, hút thuốc lá và lười vận động) cũng đã được xác định là các yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng nhất, có thể thay đổi được và là nền tảng của việc dự đoán nguy cơ và phòng ngừa bệnh tim mạch.

Mãn kinh và các yếu tố nguy cơ của bệnh lý tim mạch

Quá trình mãn kinh liên quan đến gia tăng các yếu tố nguy cơ của bệnh lý tim mạch như béo

phì trung tâm, rối loạn dung nạp glucose, tăng huyết áp, rối loạn lipid so với giai đoạn tiền mãn kinh. Cụ thể, trong giai đoạn mãn kinh, oxy hóa chất béo giảm và giảm tiêu hao năng lượng dẫn đến sự phân phối lại chất béo trong cơ thể theo mô hình béo phì nội tạng⁵. Trong các nghiên cứu sử dụng chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ phụ nữ sau mãn kinh có lượng mỡ ở ngực nhiều hơn 36% và vùng mỡ trong ổ bụng nhiều hơn 49% so với phụ nữ chưa mãn kinh, sự khác biệt này không phụ thuộc vào tuổi và tổng khối lượng chất béo cơ thể⁶. Ngoài ra, các nghiên cứu sinh thiết ở phụ nữ mãn kinh cho thấy sự phì đại của tế bào mỡ cả ở mô mỡ dưới da và nội tạng, cũng như tăng viêm và xơ hóa, so với phụ nữ tiền mãn kinh. Những thay đổi trong mô mỡ có thể dẫn đến tăng đề kháng insulin (lên đến 50%) ở phụ nữ sau mãn kinh so với phụ nữ tiền mãn kinh. Thụ thể estrogen type α (estrogen receptor α – ER α) và type β (estrogen receptor β – ER β) thúc đẩy sự bài tiết của tế bào β , do đó tiết insulin của tuyến tụy cũng giảm 50% ở phụ nữ sau mãn kinh so với phụ nữ tiền mãn kinh, bất kể chỉ số khối cơ thể và tuổi tác⁷.

Các bằng chứng dịch tễ học cho thấy sự gia tăng huyết áp khi bắt đầu mãn kinh⁸. Tuy nhiên, vẫn chưa rõ đây là hậu quả của những thay đổi giai đoạn mãn kinh hay do quá trình lão hóa, giảm tính đàn hồi của mạch máu và tăng tỷ lệ xơ vữa động mạch ở người lớn tuổi. Tuy nhiên, một phân tích tổng hợp gần đây cho thấy huyết áp tăng nhẹ nhưng có ý nghĩa ở phụ nữ mãn kinh sớm so với những người ở độ tuổi mãn kinh >45 tuổi (Odd Ratio (OR)=1,10, KTC 95%, 1,01 – 1,19)⁹. Các cơ chế bệnh sinh bao gồm tăng sản xuất các yếu tố co mạch như endothelin và angiotensinogen do sự suy giảm nồng độ estrogen và tỷ lệ estrogen – androgen thấp hơn trong thời kỳ mãn kinh. Một yếu tố khác liên quan đến nguy cơ mắc bệnh tim mạch là những thay đổi về cấu hình lipid trong quá trình chuyển sang thời kỳ mãn kinh, bao gồm tăng cholesterol toàn phần (Total cholesterol – TC), LDL-C, triglyceride và giảm nồng độ HDL-C¹⁰.

Mãn kinh và nguy cơ mắc các bệnh lý tim mạch

Mặc dù các bằng chứng cho thấy sự gia tăng các yếu tố nguy cơ của bệnh lý tim mạch trong giai đoạn mãn kinh, nhưng mối liên quan giữa mãn kinh và nguy cơ mắc bệnh lý tim mạch vẫn chưa được khẳng định. Tuy nhiên các trường hợp mãn kinh sớm và suy buồng trứng sớm đều liên quan đến tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do bệnh tim mạch. Theo một tổng quan hệ thống phân tích trên 15 nghiên cứu quan sát 301.438 phụ nữ, tiền sử mãn kinh sớm liên quan đến tăng nguy cơ mắc bệnh mạch vành 1,5 lần (Risk Ratio (RR)=1,5, KTC 95%, 1,28 – 1,76) so với phụ nữ có tuổi mãn kinh bình thường (>45 tuổi). Các nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch nói chung, tử vong do bệnh mạch vành cũng tăng lên với nguy cơ tương đối lần lượt là 1,19 (KTC 95%, 1,08 – 1,31) và 1,11 (KTC 95%, 1,03 – 1,20)¹¹. Một phân tích tổng hợp khác cũng cho kết quả phụ nữ có tiền sử suy buồng trứng sớm có nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân tăng 39% (RR=1,39, KTC 95%, 1,10 – 1,77) và nguy cơ tử vong do bệnh mạch vành tăng 48% (RR=1,48, 95% KTC, 1,02 – 2,16)¹². Kết quả này tương tự một tổng quan hệ thống khác, suy buồng trứng sớm liên quan đến tăng nguy cơ mắc và tử vong do bệnh mạch vành (HR=1,69, KTC 95%, 1,29 – 2,21) và bệnh tim mạch nói chung (HR=1,61, KTC 95%, 1,22 – 2,12)¹³.

Đến năm 2020, Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (American Heart Association – AHA) ủng hộ quan điểm bản thân các thay đổi trong quá trình mãn kinh, không phụ thuộc vào quá trình lão hóa, dẫn đến tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch và tử vong. Các hướng dẫn trước đây của AHA về phòng ngừa bệnh lý tim mạch đã khuyến cáo phụ nữ ở độ tuổi trung niên nên được đánh giá về các yếu tố có thể góp phần gây ra tình trạng sức khỏe tim mạch kém (như hút thuốc lá, thừa cân hoặc béo phì, tăng huyết áp, đái tháo đường...), được phân tầng nguy cơ (sức khỏe tim mạch lý tưởng, có nguy cơ và nguy cơ cao), sau đó được tư vấn phù hợp. Mặc dù các nghiên

cứu trước đây đã lưu ý rằng mãn kinh sớm (<45 tuổi) có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch, nhưng các bác sĩ lâm sàng hiện nay cũng nên công nhận mãn kinh nói chung là một yếu tố nguy cơ¹⁴.

LIỆU PHÁP HORMONE MÃN KINH VÀ NGUY CƠ TIM MẠCH

Nhiều bằng chứng ủng hộ quan điểm liệu pháp hormone mãn kinh (Menopausal hormone therapy – MHT) có thể cải thiện hầu hết các yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch, như mỡ nội tạng, rối loạn lipid máu và cân bằng nội môi glucose ở các mức độ khác nhau, tùy thuộc thuốc được sử dụng (loại estrogen, liều lượng, đường dùng và loại progestogen). Tuy nhiên, vấn đề liệu pháp hormone mãn kinh có tác dụng bảo vệ tim mạch hay không vẫn đang được tranh luận. Một số nghiên cứu quan sát, đặc biệt là trong giai đoạn 1980 – 2000, đã gợi ý những phụ nữ sử dụng liệu pháp estrogen phối hợp progestin hoặc liệu pháp estrogen đơn thuần được bảo vệ chống lại bệnh mạch vành (Coronary Heart Disease – CHD)¹⁵.

Tuy nhiên, để khẳng định vai trò dự phòng bệnh tim mạch của liệu pháp hormone mãn kinh cần dựa trên các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (Randomized Controlled clinical Trials – RCT). Một RCT tiêu biểu được thiết kế để điều tra tác động của liệu pháp hormone mãn kinh đối với bệnh mạch vành (với bệnh mạch vành là kết quả chính) là nghiên cứu Women's Health Initiative (WHI). Nghiên cứu này có hai nhánh; nghiên cứu đầu tiên (WHI-1) so sánh tác dụng của estrogen liên hợp (conjugated equine estrogen – CEE) 0,625 mg/ngày kết hợp Medroxyprogesterone acetate 2,5 mg/ngày và hiệu quả của giả dược ở phụ nữ sau mãn kinh và còn tử cung (50 – 79 tuổi). Nghiên cứu này đã bị chấm dứt sớm sau 5,2 năm do có bằng chứng về tăng nguy cơ ung thư vú xâm lấn (HR=1,26, KTC 95%, 1,00 – 1,59). Kết quả sơ bộ từ nghiên cứu cho thấy HR ước tính của bệnh tim thiếu máu cục bộ, tổng bệnh tim mạch, đột quỵ và thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch

tương ứng là 1,29 (KTC 95%, 1,02 – 1,63), 1,22 (KTC 95%, 1,09 – 1,36), 1,41 (KTC 95%, 1,07 – 1,85) và 2,11 (KTC 95%, 1,58 – 2,82), nguy cơ bệnh mạch vành không có ý nghĩa thống kê (HR=1,24, KTC 95%, 0,97 – 1,60)¹⁶. Nhánh thứ hai (WHI-2) nghiên cứu trên 10.739 phụ nữ sau mãn kinh, tuổi từ 50 – 79, có tiền sử cắt tử cung, những người này được chọn ngẫu nhiên để dùng CEE 0,625 mg/ngày hoặc giả dược. Kết quả liệu pháp hormone mãn kinh làm tăng nguy cơ đột quỵ (HR 1,39, KTC 95%, 1,10 – 1,77) và thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (1,33, KTC 95%, 0,99 – 1,7)¹⁷.

Tuy nhiên, trong nghiên cứu WHI, khi phân tầng theo độ tuổi, nguy cơ bệnh mạch vành giảm nhẹ không đáng kể khi dùng CEE được quan sát thấy ở nhóm tuổi 50 – 59 (HR 0,56, KTC 95%, 0,3 – 1,03), so với không ảnh hưởng trong các nhóm tuổi khác (60 – 69 và 70 – 79 tuổi)¹⁷. Ngoài ra, một phân tích tổng hợp Cochrane công bố năm 2015, cho thấy giảm nguy cơ mắc bệnh mạch vành (RR=0,52, KTC 95%, 0,29 – 0,96) và tử vong do mọi nguyên nhân (RR=0,70, KTC 95%, 0,52 – 0,95) nếu liệu pháp hormone mãn kinh được bắt đầu trong vòng 10 năm kể từ khi mãn kinh¹⁸, từ đó đặt ra vấn đề “cửa sổ cơ hội” của liệu pháp hormone mãn kinh. Giả thuyết về thời gian cũng được xác nhận trong một số RCT sau đó. Nghiên cứu thử nghiệm can thiệp sớm và muộn với estradiol báo cáo kết quả estrogen phối hợp với vi hạt làm giảm nguy cơ xơ vữa động mạch dưới lâm sàng (giảm tốc độ tiến triển độ dày trung bình lớp áo giữa động mạch cảnh) hơn so với giả dược khi bắt đầu điều trị trong 6 năm đầu mãn kinh nhưng nếu bắt đầu điều trị sau 10 năm mãn kinh thì không hiệu quả¹⁹.

Dựa trên các bằng chứng được trình bày ở trên, một số hiệp hội đưa ra khuyến cáo sử dụng liệu pháp hormone mãn kinh cho các trường hợp mãn kinh sớm hoặc suy buồng trứng sớm, phụ nữ sau mãn kinh dưới 60 tuổi hoặc trong vòng 10 năm tính từ chu kỳ kinh cuối và có nguy cơ bệnh tim mạch từ thấp đến trung bình nhằm giảm các triệu chứng mãn kinh, vì lợi

ích lớn hơn nguy cơ. Liệu pháp hormone mãn kinh chống chỉ định ở những phụ nữ có nguy cơ bệnh tim mạch cao hoặc với mục đích duy nhất là phòng ngừa bệnh mạch vành tiên phát hoặc thứ phát²⁰⁻²². Trong những trường hợp có nguy cơ mắc bệnh tim mạch ở mức trung bình và nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, ưu tiên sử dụng estradiol qua da là phương pháp điều trị đầu tay, dùng đơn độc cho phụ nữ không có tử cung hoặc kết hợp với progesterone hay dydrogesterone dạng vi hạt, do tác dụng trung tính của chúng đối với các yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch và các chỉ số đông máu²⁰.

KẾT LUẬN

- Dựa trên các bằng chứng quá trình mãn kinh liên quan đến gia tăng các yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch, bên cạnh mãn kinh sớm và suy buồng trứng sớm, các thay đổi trong quá trình mãn kinh nói chung nên được cân nhắc là một trong các yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch.
- Liệu pháp hormone mãn kinh không được chỉ định với mục đích duy nhất là phòng ngừa tiên phát hoặc thứ phát bệnh tim mạch.
- Khuyến cáo sử dụng liệu pháp hormone cho các trường hợp mãn kinh sớm hoặc suy buồng trứng sớm, phụ nữ sau mãn kinh dưới 60 tuổi hoặc trong vòng 10 năm từ chu kỳ kinh cuối và có nguy cơ bệnh tim mạch từ thấp đến trung bình nhằm giảm các triệu chứng mãn kinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Stawek-Szmyt S, Kawka-Paciorkowska K, Cieptucha A, Lesiak M & Ropacka -Lesiak M. Preeclampsia and Fetal Growth Restriction as Risk Factors of Future Maternal Cardiovascular Disease – A Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(20), 6048.
2. Okunrintemi V, Tibuakuu M, Virani SS, Sperling LS, Volgman AS, Gulati M, ... & Michos ED. Sex differences in the age of diagnosis for cardiovascular disease and its risk factors among US adults: trends from 2008 to 2017, the Medical Expenditure Panel Survey. *Journal of the American Heart Association*. 2020; 9(24), e018764.
3. Iyer TK & Hirsch H. Clinical impact of 2020. American Heart Association statement on menopause and cardiovascular disease risk. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2022; 89(1), 13 – 17
4. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, ... & Ziaeian B. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 140(11), e596 – e646.
5. Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC & Fonseca VA. Menopausal hormone therapy and type 2 diabetes prevention: evidence, mechanisms, and clinical implications. *Endocrine reviews*. 2017; 38(3), 173 – 188.

Mời xem tiếp
ở trang 31



MÃN KINH VÀ NGUY CƠ BỆNH LÝ TIM MẠCH

- Toth MJ, Tchernof A, Sites CK & Poehlman ET. Menopause related changes in body fat distribution. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000; 904(1), 502 – 506.
- Walton C, Godsland IF, Proudlar AJ, Wynn V, & Stevenson JC. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women. *European journal of clinical investigation*. 1993; 23(8), 466–473.
- Reckelhoff JF & Fortepiani LA. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Hypertension*. 2004; 43(5), 918 – 923.
- Anagnostis P, Theocharis P, Lallas K, Konstantis G, Mastrogiannis K, Bosdou JK, ... & Goulis DG. Early menopause is associated with increased risk of arterial hypertension: a systematic review and meta – analysis. *Maturitas*. 2020; 135, 74 – 79.
- Anagnostis P, Stevenson JC, Crook D, Johnston, DG & Godsland IF. Effects of menopause, gender and age on lipids and high – density lipoprotein cholesterol subfractions. *Maturitas*. 2015; 81(1), 62 – 68.
- Muka, T, Oliver – Williams, C, Kunutsor, S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury, R, ... & Franco, OH. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all – cause mortality: a systematic review and meta – analysis. *JAMA cardiology*. 2016; 1(7), 767 – 776.
- Tao XY, Zuo AZ, Wang JQ, & Tao, FB. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta – analysis. *Climacteric*. 2016; 19(1), 27 – 36.
- Roeters van Lennep, JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A & collaborators of the Dutch Multidisciplinary Guideline Development Group on Cardiovascular Risk Management after Reproductive Disorders. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta – analysis. *European journal of preventive cardiology*. 2016; 23(2), 178 – 186.
- El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis, H. N., Johnson, A. E., Langer, R. D., ... & American Heart Association Prevention Science Committee of the Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 142(25), e506 – e532.
- Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion No. 565: hormone therapy and heart disease. *Obstet Gynecol*. 2013; 121, 1407 – 10.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, ... & Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama*. 2002; 288(3), 321 – 333.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, ... & 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; 291(14), 1701 – 1712.
- Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, i Figuls MR, Cosp XB ... & Knight, B. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane database of systematic reviews*. 2015; (3).
- Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang – Levine J ... & Azen SP. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *New England Journal of Medicine*. 2016; 374(13), 1221 – 1231.
- Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV & Santen RJ. Treatment of symptoms of the menopause: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015; 100(11), 3975 – 4011.
- Panay N, Hamoda H, Arya R, Savvas M. The 2013 British Menopause Society & Women's Health Concern recommendations on hormone replacement therapy. *Menopause International: The Integrated Journal of Postreproductive Health*. 2013; 19(2), 59 – 68.
- Karin Schenck–Gustafsson, Mark Brincat, C. Tamer Erel, Marco Gambacciani, Irene Lambrinoudaki, Mette H Moen, Florence Tremolieres, Svetlana Vujovic Serge Rozenberg, Margaret Rees. EMAS position statement: Managing the menopause in the context of coronary heart disease. 2011; 68(1), 0 – 97.