

แนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย
เรื่อง การใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดูที่มีความเสี่ยงสูง:
RTCOG Clinical Practice Guideline
Management of Menopausal Hormone Therapy in High-Risk Population:



เอกสารหมายเลข GY 68 – 037

จัดทำโดย คณะกรรมการอนุสาขาเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ พ.ศ. 2568 - 2570
 คณะอนุกรรมการมาตรฐานวิชาชีพ พ.ศ. 2568 - 2570

วันที่อนุมัติต้นฉบับ 20 มิถุนายน พ.ศ. 2568

คำนำ

แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้ จัดทำขึ้นเพื่อใช้เป็นข้อพิจารณาสำหรับแพทย์และผู้รับบริการทางการแพทย์ ในการตัดสินใจเลือกวิธีการดูแลรักษาที่เหมาะสมต่อสถานการณ์ การจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้อาศัยหลักฐานทางการแพทย์ที่เชื่อถือได้ในปัจจุบันเป็นส่วนประกอบ แนวทางเวชปฏิบัติไม่ได้มีวัตถุประสงค์เพื่อบังคับแพทย์ ปฏิบัติหรือยกเลิกการปฏิบัติวิธีการดูแลรักษาผู้รับบริการทางการแพทย์ใดๆ การปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้รับบริการทางการแพทย์อาจมีการปรับเปลี่ยนตามบริบท ทรัพยากร ข้อจำกัดของสถานที่ให้บริการ สภาพของผู้รับบริการทางการแพทย์ รวมทั้งความต้องการของผู้รับบริการทางการแพทย์และผู้ที่เกี่ยวข้องในการดูแลรักษา หรือผู้เกี่ยวข้องกับความเจ็บป่วย ดังนั้นการไม่ปฏิบัติตามแนวทางนี้มิได้ถือเป็นการทำเวชปฏิบัติที่ไม่ถูกต้อง แต่อย่างไร แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้ มิได้มีวัตถุประสงค์ในการใช้เป็นหลักฐานในการดำเนินการทางกฎหมาย

การลดลงของฮอร์โมนเอสโตรเจนในสตรีวัยหมดระดู ส่งผลให้เกิดอาการและอาการแสดงในหลายระบบทั่วร่างกาย เช่น การเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทและสมองส่วนที่ควบคุมอุณหภูมิ การเปลี่ยนแปลงทางด้านอารมณ์ ความจำ การนอนหลับ การเกิดการฝ่อลีบของเยื่อบุช่องคลอด และทางเดินปัสสาวะ เจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์ เนื่องจากช่องคลอดฝ่อลีบ การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักร่างกาย การเพิ่มของไขมันในช่องท้อง อันนำไปสู่ความเสี่ยงต่อโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด ความหนาแน่นของกระดูกลดลงและเพิ่มความเสี่ยงต่อ

ภาวะกระดูกพรุน เป็นต้น ความชุกและความรุนแรงของอาการในสตรีวัยหมดระดูแต่ละรายมีความแตกต่างกันไป แม้ว่าพยาธิสภาพหลายอย่างเกิดจากระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ลดลง แต่การพิจารณาใช้ฮอร์โมนเพื่อรักษาในสตรีวัยหมดระดู (menopausal hormone therapy; MHT) ควรอยู่ภายใต้ข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ โดยประเมินความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ฮอร์โมนและประโยชน์ที่ได้รับจากการใช้ฮอร์โมนเป็นสำคัญ การเลือกใช้ยาควรเป็นการตัดสินใจร่วมกันระหว่างแพทย์และผู้รับบริการภายใต้หลักฐานเชิงประจักษ์

การใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดูที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ

บทนำ

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism, VTE) หมายรวมถึงภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (venous thrombosis, VT) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำที่ปอด (pulmonary embolism, PE) สตรีที่มีความเสี่ยงหรือมีประวัติหรือมีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำถูกจัดเป็นข้อห้ามของการใช้ฮอร์โมนเพื่อรักษาในสตรีวัยหมดระดู (menopausal hormonal therapy, MHT) อย่างไรก็ตาม สตรีบางรายที่มีประวัติของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำหรือลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำที่ปอด หรือสตรีที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคนี้ อาจมีอาการแสดงของวัยหมดระดูอย่างรุนแรง ซึ่งรักษาด้วยยาที่ไม่ใช่ฮอร์โมน (non-hormonal treatment) หรือวิธีอื่นแล้วไม่ได้ผล จึงมีความจำเป็นต้องรักษาด้วย MHT ดังนั้นแพทย์ผู้ทำการรักษาจำเป็นต้องพิจารณาเลือกใช้ฮอร์โมนอย่างเหมาะสม การเลือกชนิดของฮอร์โมน การบริหารยา ขนาดและระยะเวลาที่ใช้ฮอร์โมน โดยประเมินจากความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นและตัดสินใจร่วมกันระหว่างแพทย์และผู้ป่วย

อุบัติการณ์ของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำจากการใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดู

การได้รับเอสโตรเจน เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด VTE ด้วยหลายกลไก เช่น เพิ่มระดับของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของระบบไหลเวียนโลหิต ลดการทำงานของระบบยับยั้งการแข็งตัวของเลือด อย่างไรก็ตาม ยังไม่พบกลไกที่แน่ชัดของการเกิด VTE ที่สัมพันธ์กับการใช้ฮอร์โมน¹ การศึกษาส่วนใหญ่พบความเสี่ยงของ VTE จากการใช้ฮอร์โมนชนิดรับประทานสูงขึ้น 2-3 เท่า² การใช้เอสโตรเจนเพียงอย่างเดียว

ในสตรีที่ตัดมดลูกแล้วพบมีความเสี่ยงในการเกิด VTE ต่ำกว่าการใช้เอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสติน และการใช้เอสโตรเจนเพียงตัวเดียวไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงของ VTE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับยาหลอก³

การใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดูที่เคยมีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ

ในสตรีวัยหมดระดูที่เคยมี VTE ควรพิจารณาใช้การรักษาด้วย non-hormone เป็นลำดับแรก เนื่องจากเป็นทางเลือกที่ลดโอกาสการเกิด VTE ซ้ำ อย่างไรก็ตาม หากการรักษาไม่ได้ผล และมีความจำเป็นต้องใช้ MHT ควรมีการประเมินอย่างรอบด้าน ทั้งความรุนแรงของอาการวัยหมดระดู การรบกวนคุณภาพชีวิต และความเสี่ยงต่อการเกิด VTE ในแต่ละคน เช่น ปัจจัยกระตุ้นในการเกิด VTE ในอดีต ภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (thrombophilia) และให้ข้อมูลตามหลักฐานเชิงประจักษ์ร่วมกับปรึกษาอายุรแพทย์ โดยให้เป็น การตัดสินใจร่วมกันระหว่างแพทย์และผู้ป่วยก่อนพิจารณาให้การรักษาด้วย MHT

หากจำเป็นต้องใช้ MHT การเลือกเอสโตรเจน ควรใช้ขนาดยาต่ำที่สุดเท่าที่รักษาอาการได้ และเลือกการบริหารยาเป็นเอสโตรเจนชนิดผ่านทางผิวหนัง⁴ เนื่องจากการใช้ผ่านทางผิวหนังจะไม่รบกวนการทำงานของตับ ต่างจากการใช้ฮอร์โมนแบบรับประทานที่จะเกิดการกระตุ้นการทำงานของตับที่เรียกว่า first pass hepatic effects ทำให้ไม่เพิ่มการกลับเป็นซ้ำของ VTE⁵

ประเภทของฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดูต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ

การบริหารยา MHT โดยเฉพาะในกลุ่มเอสโตรเจน มีผลต่อความเสี่ยงในการเกิด VTE แม้ว่าในปัจจุบัน ยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมขนาดใหญ่ (randomized controlled trial) ที่พิสูจน์ความแตกต่างของการใช้เอสโตรเจนชนิดผ่านทางผิวหนังเทียบกับชนิดรับประทาน แต่ข้อมูลจากการศึกษาเชิงสังเกตหลายการศึกษาพบว่า ความเสี่ยงของ VTE จากการใช้เอสโตรเจนชนิดผ่านทางผิวหนังต่ำกว่าความเสี่ยงจากการใช้ชนิดรับประทาน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁶⁻⁹ ขนาดยาฮอร์โมนเอสโตรเจน ส่งผลต่อความเสี่ยงของ VTE โดยฮอร์โมนเอสโตรเจน ที่มีขนาดต่ำ มีความเสี่ยงต่อ VTE น้อยกว่าการใช้ฮอร์โมนที่มีขนาดสูง¹⁰ ชนิดของเอสโตรเจนยังส่งผลต่อความเสี่ยงด้วยเช่นกัน โดยพบว่า estradiol มีความเสี่ยงต่อการเกิด VTE ต่ำกว่า conjugated equine estrogens (CEE)¹¹ อีกทั้งชนิดของโปรเจสตินที่ใช้ในกรณีที่มีมดลูก ส่งผลต่อความเสี่ยงของ VTE แตกต่างกัน โดย micronized progesterone และ dydrogesterone มีความเสี่ยงต่อ VTE ต่ำกว่าโปรเจสตินชนิดอื่น¹¹⁻¹² อย่างไรก็ตามข้อมูลเหล่านี้ ส่วนใหญ่มาจากการศึกษาเชิงสังเกต ดังนั้นการแปลผลข้อมูลและการนำไปใช้ในทางปฏิบัติ ควรตระหนักถึงข้อจำกัดและให้ข้อมูลกับผู้ป่วยอย่างรอบด้าน

การใช้เอสโตรเจนทางช่องคลอดกับการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ

ในสตรีวัยหมดระดูที่มีอาการฝ่อลีบของเยื่อบุช่องคลอดและท่อปัสสาวะ กลุ่มอาการของอวัยวะเพศและระบบขับถ่ายทางปัสสาวะ (genitourinary syndrome of menopause, GSM) การเลือกใช้เอสโตรเจนทางช่องคลอด นับเป็นทางเลือกที่มีผลการรักษาดีที่สุด ผลการศึกษาเชิงสังเกตพบว่า การใช้เอสโตรเจนทางช่องคลอด มีความเสี่ยงในการเกิด VTE ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับการใช้เอสโตรเจนแบบรับประทาน¹³ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบชนิดการบริหารยา ระหว่างเอสโตรเจนทางช่องคลอดกับการใช้เอสโตรเจนแบบรับประทานต่อความเสี่ยง VTE ที่ชัดเจน ดังนั้นจึงยังคงปรากฏค่าเตือนถึงความเสี่ยงของ VTE ในเอกสารกำกับยาเอสโตรเจนทางช่องคลอด

ในทางปฏิบัติ สตรีวัยหมดระดูที่มีอาการของ GSM รุนแรงร่วมกับมีความเสี่ยงสูงต่อ VTE เช่น เคยมีหรือกำลังมีภาวะ VTE และไม่ตอบสนองต่อการรักษา GSM ด้วย non-hormone อาจพิจารณาเลือกใช้เอสโตรเจนทางช่องคลอดได้ โดยต้องอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์อย่างใกล้ชิด

แนวทางการพิจารณาฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดูที่มีความเสี่ยงต่อลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ

- ประเมินว่ากำลังมี VTE อยู่หรือไม่ หากมีความเสี่ยงการใช้ฮอร์โมน
- ประเมินข้อบ่งชี้และความจำเป็นว่าต้องใช้ MHT หรือไม่ โดยข้อบ่งชี้ในการใช้ MHT มีดังนี้¹⁴
 - อาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดระดู (vasomotor symptoms)
 - อาการฝ่อลีบของเยื่อบุช่องคลอดและท่อปัสสาวะ (genitourinary symptoms)
 - ภาวะขาดเอสโตรเจนเร็วกว่าวัยอันควร (premature hypoestrogenism)
 - ป้องกันการสูญเสียมวลกระดูก (prevention of bone loss)
- ประเมินปัจจัยเสี่ยงของ VTE ได้แก่¹⁵
 - มีประวัติของ VTE
 - มีประวัติครอบครัวเป็น VTE
 - ได้รับการวินิจฉัยหรือกำลังรักษามะเร็ง
 - ดัชนีมวลกาย ≥ 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร

- ความเสี่ยงอื่น เช่น หลังการผ่าตัดใหญ่ มีการบาดเจ็บต่อหลอดเลือด ไม่สามารถเคลื่อนไหวร่างกาย หรือมีภาวะ thrombotic mutation
- หากพบความเสี่ยงในการเกิด VTE และมีทางเลือกอื่น แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ MHT และใช้การรักษาแบบ non-hormone แทน
- หากการรักษาแบบ non-hormone ไม่ได้ผล กล่าวคือ มีอาการของวัยหมดระดูรุนแรง ควรให้คำปรึกษาเรื่องความเสี่ยงของ VTE และข้อจำกัดของข้อมูลทางการแพทย์ อาจพิจารณาปรึกษาอายุรแพทย์ หากจำเป็นต้องใช้ MHT
 - หลังการให้คำปรึกษา ประโยชน์ ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นแล้วผู้ป่วยยืนยันที่จะใช้ MHT ควรพิจารณาการใช้ยา ดังนี้ (แผนภูมิที่ 1)¹⁶⁻¹⁷

ทางเลือกหลัก

- เอสโตรเจน: ใช้ชนิดผ่านผิวหนัง ขนาดยาต่ำที่สุดที่รักษาอาการวัยหมดระดูได้ผล ชนิดยาควรเป็น estradiol และใช้นานเท่าที่จำเป็น
- โปรเจสโตเจน: ใช้เฉพาะในสตรีที่ยังมีมดลูก เลือกใช้ micronized progesterone dydrogesterone หรือ levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS)

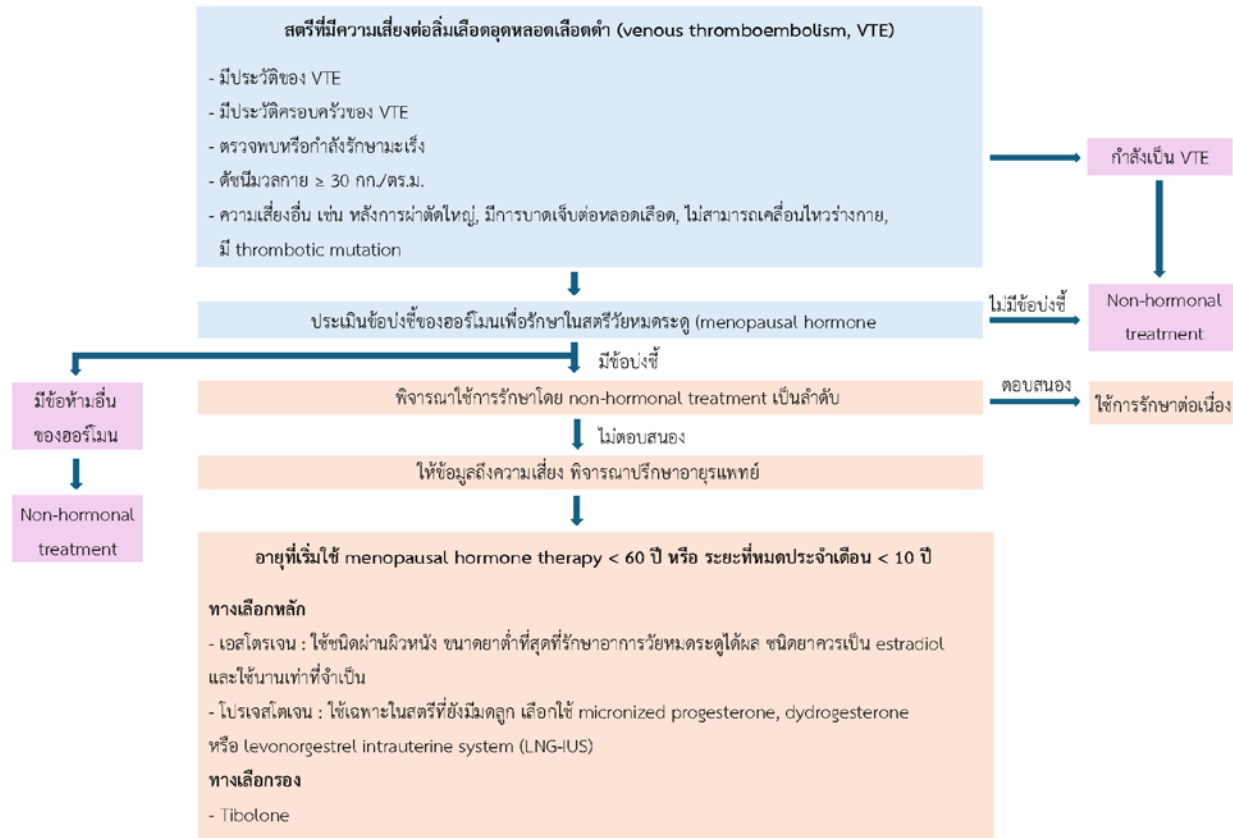
กรณีที่ยังมีมดลูก ต้องเลือกใช้เอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสโตเจน โดยมีการเลือกใช้ continuous regimen (ใช้เอสโตรเจนและโปรเจสโตเจนทุกวัน) หรือ sequential regimen (ใช้เอสโตรเจน 21 วัน หรือทุกวัน ร่วมกับโปรเจสโตเจนอย่างน้อย 12 วันต่อเดือน) ให้พิจารณาเป็นราย ๆ ไป โดยทั่วไปมักเลือกใช้ continuous regimen ในรายที่หมดประจำเดือนมาแล้ว 1 - 2 ปี และเลือกใช้ sequential regimen ในรายที่หมดประจำเดือนมาแล้วน้อยกว่า 1 - 2 ปี

กรณีที่ไม่มีมดลูก ให้เลือกใช้เอสโตรเจนเพียงตัวเดียว

ทางเลือกรอง

- Tibolone¹⁸
- ตรวจสอบติดตามอาการและอาการแสดงของ VTE หลังการใช้ MHT อย่างใกล้ชิด และพิจารณาหยุดยาเมื่อหมดความจำเป็น

แผนภูมิที่ 1 การพิจารณาการใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดูที่มีความเสี่ยงต่อลิ่มเลือด อุดตันหลอดเลือดดำ



หมายเหตุ: ข้อบ่งห้ามของการใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดู^{14, 19} ได้แก่ เลือดออกทางช่องคลอดที่ยังไม่ทราบสาเหตุ มีประวัติหรือสงสัยว่าเป็นมะเร็งที่ถูกกระตุ้นด้วยเอสโตรเจน คือ มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก มะเร็งเต้านมกำลังมีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำหรือลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำที่ปอด หรือมีประวัติเป็นโรคเหล่านี้ กำลังเป็นโรคหลอดเลือดแดง เช่น หลอดเลือดหัวใจ หลอดเลือดสมอง หรือมีประวัติเป็นโรคเหล่านี้ เคยมีประวัติแพ้รุนแรงต่อส่วนผสมที่มีอยู่ในยาฮอร์โมน มีโรคตับรุนแรง เป็นโรคขาด protein C, protein S หรือ antithrombin deficiency หรือโรคที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ ทราบหรือสงสัยว่าตั้งครรภ์

การใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดูที่มีก้อนหรือถุงน้ำในเต้านมชนิดไม่ร้ายแรง

บทนำ

โรคของเต้านมชนิดไม่ร้ายแรง (benign breast disease) เป็นภาวะที่พบบ่อยในสตรีทุกช่วงวัย รวมถึงสตรีวัยหมดระดู ซึ่งในที่นี้จะขอกกล่าวถึงเฉพาะก้อนหรือถุงน้ำในเต้านมชนิดไม่ร้ายแรงโดยไม่รวมถึงการอักเสบหรือติดเชื้อที่เต้านม

อุบัติการณ์และชนิดของก้อนหรือถุงน้ำในเต้านมชนิดไม่ร้ายแรง (benign breast disease)

ก้อนหรือถุงน้ำในเต้านมส่วนใหญ่เป็นชนิดไม่ร้ายแรง พบเพียงร้อยละ 13-27 ที่เป็นมะเร็ง²⁰⁻²¹ ส่วนมากเป็นเนื้องอกชนิด simple cyst, fibroadenoma และ fibrocystic change²⁰⁻²¹ สามารถแบ่งได้เป็น 3 กลุ่มหลักได้แก่

1. กลุ่ม non-proliferative breast disease ที่พบบ่อย ได้แก่²¹
 - 1.1 Simple cyst โดยมีลักษณะดังนี้ เป็นถุงน้ำใส ไม่มีตะกอนหรือเม็ดเลือดแดง ผนังบางเรียบ และไม่มีผนังกั้น (septation) เมื่อเจาะดูดน้ำ ก้อนสามารถยุบหายไป มักไม่สัมพันธ์กับมะเร็ง
 - 1.2 Benign apocrine cyst หากไม่พบลักษณะ atypia จะไม่สัมพันธ์กับมะเร็ง
2. กลุ่ม proliferative without atypia ที่พบบ่อย ได้แก่
 - 2.1 Fibroadenoma พบได้บ่อยในหญิงวัยเจริญพันธุ์ อาจพบหลายก้อน แต่พบเพียงร้อยละ 12 ในสตรีวัยหมดระดู²¹ ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้พบก้อนชนิดนี้ในสตรีอายุน้อยกว่า 45 ปี ได้แก่ การไม่มีบุตร ไม่เคยให้นมบุตรหรือเคยมีโรคเกี่ยวกับฮอร์โมนผิดปกติ²² แม้วก้อนดังกล่าวมีตัวรับเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรน²³⁻²⁴ แต่สตรีอายุน้อยกว่า 45 ปี ที่รับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดมีโอกาสมีเนื้องอกชนิดนี้ไม่ต่างจากสตรีทั่วไป²² fibroadenoma มีความสัมพันธ์กับมะเร็งน้อยมาก ยกเว้นก้อนที่มีขอบเขตขรุขระหรือมีเลือดมาเลี้ยงมาก (high vascularity)^{21, 24}
 - 2.2 Intraductal papilloma สตรีที่มีภาวะนี้ส่วนใหญ่มีสารคัดหลั่งออกจากหัวนม ก้อนชนิดนี้มีความเสี่ยงต่ำในการเป็นมะเร็ง ยกเว้นก้อนที่มีขนาดใหญ่กว่า 1 เซนติเมตร และหรืออยู่ห่างจากหัวนมเกิน 3 เซนติเมตร โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสตรีอายุมากกว่า 50 ปี²¹
 - 2.3 Phyllodes tumor เป็นก้อนโตเร็ว ตัวก้อนมีตัวรับเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรน²³⁻²⁴ มีลักษณะเป็นได้ทั้ง benign, borderline และ malignant²¹

3. กลุ่ม atypical hyperplasia มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็ง (ได้แก่ atypical ductal hyperplasia, atypical lobular hyperplasia, ductal carcinoma in situ และ lobular carcinoma in situ)^{21, 25}

ประเภทของฮอร์โมนต่อการเปลี่ยนแปลงที่เต้านมในสตรีวัยหมดระดู

การศึกษาเกี่ยวกับเนื้อเยื่อเต้านมมีความหลากหลาย ทั้งในลักษณะกลุ่มประชากร อายุ ชนิดของฮอร์โมน รูปแบบ และระยะเวลาการศึกษา รวมถึงชนิดของโรคที่เต้านม²⁶⁻²⁷ การใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสตोजีน ทำให้ความหนาแน่นเต้านมเพิ่มขึ้น (breast density) และมีอาการเจ็บตึงเต้านม (mastodynia) เล็กน้อยได้^{24, 28} แต่การใช้ micronized progesterone อาจมีผลด้านนี้น้อยกว่าโปรเจสตोजีนตัวอื่น²⁸

การศึกษาในระดับยีนที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งตัวของเซลล์ พบว่าชนิดของฮอร์โมนส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ในเต้านมที่แตกต่างกัน²⁹ การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการรับประทาน CEE 0.625 มิลลิกรัม ร่วมกับ medroxyprogesterone acetate (MPA) 5 มิลลิกรัม เป็นระยะเวลา 14 วัน เทียบกับการใช้ estradiol ชนิดเจลขนาด 1.5 มิลลิกรัม ร่วมกับ progesterone ขนาด 200 มิลลิกรัม เป็นระยะเวลา 2 เดือน พบว่าสตรีที่ใช้ CEE ร่วมกับ MPA มีการเปลี่ยนแปลงของ proliferative gene expression, Ki-67 เพิ่มขึ้น แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ anti-apoptotic protein³⁰⁻³² โดยคาดว่าอาจเกี่ยวเนื่องกับการแสดงออกของ mRNA ของ insulin-like growth factor 1 (IGF-1) ที่เพิ่มมากขึ้น รวมถึงการจับกับตัวรับ glucocorticoid receptor ของ MPA^{33, 34} นอกจากนั้น การศึกษาในสตรีที่รับประทาน estradiol ขนาด 2 มิลลิกรัม ร่วมกับ norethisterone acetate (NETA) ขนาด 1 มิลลิกรัม พบมีการเพิ่มขึ้นของการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งและการแบ่งตัวของเซลล์เต้านม แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวในสตรีที่รับประทาน tibolone เป็นระยะเวลา 6 เดือน แม้ว่าสตรีที่รับประทาน tibolone จะมีระดับ IGF-I สูงขึ้น แต่ก็มีระดับของ free androgen และ free testosterone ที่สูงขึ้น ซึ่งอาจส่งผลดีต่อเต้านมที่แตกต่างจากการได้รับ MPA³⁵⁻³⁶

การใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดูและความเสี่ยงของมะเร็งเต้านม

แม้ว่าลักษณะเนื้อเยื่อและการดำเนินโรคของก้อนหรือถุงน้ำในเต้านมชนิดที่ไม่ร้ายแรง ส่วนใหญ่จะต่างจากมะเร็งเต้านม²⁵ แต่ผู้ป่วยที่มีก้อนหรือถุงน้ำในเต้านมมักมีความกังวลเกี่ยวกับมะเร็งเต้านม สาเหตุของการเกิดมะเร็งเต้านมในสตรีวัยหมดระดูเกิดได้จากหลายปัจจัยและแตกต่างกันในแต่ละบุคคล การใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดูสามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมได้เล็กน้อย โดยพบว่าการใช้ฮอร์โมนมีความเสี่ยงใกล้เคียงกับความเสี่ยงที่เกิดจากภาวะอ้วน³⁷ การศึกษาส่วนใหญ่ทำในสตรีที่ใช้ CEE และ MPA อย่างไรก็ตามพบว่า สตรีที่ใช้ฮอร์โมนในระยะสั้นและใช้เอสโตรเจนเพียงอย่างเดียว หรือใช้เอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสตोजีนชนิด micronized progesterone หรือ dydrogesterone อาจมีความเสี่ยงน้อยกว่าสตรีที่ใช้ MPA^{26, 37-41}

ทั้งนี้การใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดูที่มีก้อนหรือถุงน้ำในเต้านมชนิดไม่ร้ายแรง ไม่พบว่ามีอาการกลายเป็นมะเร็งเพิ่มขึ้นแต่อย่างใด³⁷

การใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดูและความเสี่ยงของก้อนหรือถุงน้ำในเต้านมชนิดที่ไม่ร้ายแรง

จากการศึกษาเชิงสังเกต ไม่ได้มีการจำแนกชนิดของฮอร์โมนที่ใช้และมักกล่าวถึงก้อนหรือถุงน้ำในเต้านมชนิดไม่ร้ายแรงโดยไม่ได้มีการแยกชนิดของก้อน อย่างไรก็ตามการใช้เอสโตรเจนอาจเพิ่มโอกาสการมี fibrocystic change ได้เล็กน้อยโดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้เป็นเวลานาน⁴²⁻⁴⁴

การใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนในสตรีวัยหมดระดูสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ ก้อนหรือถุงน้ำในเต้านมชนิดไม่มี atypical cell^{42, 45-46} โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้ร่วมกับ MPA^{28, 46} และใช้ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานกว่า 8 - 15 ปี^{43, 47-48} ทั้งนี้ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบชนิดของเอสโตรเจนต่อการเกิดก้อนหรือถุงน้ำในเต้านมหรือการใช้เอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสตินชนิดต่าง ๆ²⁸

คำแนะนำการพิจารณาใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดูที่มีก้อนหรือถุงน้ำในเต้านมชนิดที่ไม่ร้ายแรง

ถึงแม้การใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดูอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดก้อนในเต้านมชนิดที่ไม่ร้ายแรงเพียงเล็กน้อย อย่างไรก็ตามควรพิจารณาใช้ฮอร์โมนตามข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ โดยคำนึงถึงประสิทธิภาพ ระยะเวลาที่ใช้ ผลข้างเคียง ราคา และการเข้าถึงฮอร์โมนในแต่ละชนิด นอกจากนั้นสตรีวัยหมดระดูควรตรวจเต้านมด้วยตัวเองทุกเดือนและตรวจ mammogram เป็นระยะหรือเมื่อมีข้อบ่งชี้ หากพบก้อนที่เต้านม ควรพบแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อประเมินความเสี่ยงและพิจารณาปรับเปลี่ยนชนิดของฮอร์โมนหรือหยุดการใช้ฮอร์โมน

การใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดูที่มีโรคเบาหวานชนิดที่ 2

ผลของโรคเบาหวานต่อสตรีวัยหมดระดู

จากการศึกษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างเบาหวานกับอายุที่หมดระดู⁴⁹

ผลของวัยหมดระดูต่อโรคเบาหวาน

ปัจจัยของวัยหมดระดูที่จะมีผลต่อการเกิดโรคเบาหวานที่เพิ่มขึ้น มีดังต่อไปนี้ ได้แก่

- อายุที่หมดระดู โดยพบว่าความเสี่ยงในการเกิดเบาหวานจะเพิ่มขึ้นในสตรีที่หมดระดูก่อนอายุ 40 ปี และ 45 ปี โดยสตรีที่หมดระดูก่อน 40 ปี จะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 32% เมื่อเปรียบเทียบกับสตรีที่หมดระดูในช่วงอายุ 50 - 54 ปี⁵⁰ และที่สตรีที่หมดระดูก่อน 45 ปี จะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 20% เมื่อเปรียบเทียบกับสตรีที่หมดระดูตามอายุเฉลี่ยของผู้สตรีทั่วไป คือ 49.5 ปี⁵³

- การหมดระดูที่เกิดจากการถูกตัดรังไข่ออกทั้งสองข้างพบอุบัติการณ์ของโรคเบาหวานที่สูงขึ้น โดยพบว่า เมื่อติดตามสตรีที่ได้รับการตัดรังไข่ออกทั้งสองข้างไปเป็นระยะเวลา 9 ปี ความเสี่ยงในการเกิดเบาหวานจะเพิ่มขึ้น 57% เมื่อเปรียบเทียบกับผู้สตรีที่หมดระดูโดยธรรมชาติ⁵⁴

- Cumulative endogenous estrogen exposure กับ การเกิด T2DM จากการศึกษา Women Health Initiative study (WHI) สรุปว่า cumulative endogenous estrogen exposure มีผลต่อความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวาน โดยพบว่า สตรีที่มีอายุน้อยกว่า 30 ปี จะมีความเสี่ยงในการเกิดเบาหวาน เพิ่มขึ้นร้อยละ 37 ในขณะที่สตรีที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 45 ปี จะมีความเสี่ยงในการเกิดเบาหวานเพิ่มขึ้นร้อยละ 23 เมื่อเทียบกับสตรีที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ ที่มีอายุระหว่าง 36 ถึง 40 ปี⁵¹ ดังนั้นการขาด estradiol ในวัยหมดระดูนั้น จะเพิ่มความเสี่ยงของเบาหวาน อย่างไรก็ตามการได้รับ estradiol เป็นระยะเวลาที่ยาวนานอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเบาหวานได้เช่นกัน

ผลของวัยหมดระดูต่อ insulin resistance

มีข้อมูลค่อนข้างจำกัด จากการศึกษา พบว่า insulin sensitivity ลดลงในสตรีวัยหลังหมดระดู และเอสโตรเจนช่วยให้ insulin sensitivity ดีขึ้น⁵² อย่างไรก็ตามไม่ได้มีการวิเคราะห์โดยปรับค่าในเรื่องของอายุและดัชนีมวลกาย จากการศึกษา WHI พบว่าสตรีที่มี Vasomotor symptoms (VMS) เพิ่มความเสี่ยง

ในการเกิด T2DM มากขึ้น 18% และความเสี่ยงของ T2DM จะเพิ่มตามความรุนแรงของ VMS และระยะเวลาของการเกิด VMS⁵³

หลักฐานการศึกษาเรื่องการใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดูที่เป็นโรคเบาหวาน

การใช้เอสโตรเจนในรูปแบบผ่านทางผิวหนังจะมีข้อแตกต่างจากการใช้ในรูปแบบรับประทาน คือ การใช้เอสโตรเจนผ่านทางผิวหนังจะช่วยหลีกเลี่ยง first-pass liver metabolism⁵⁴ ทำให้ไม่ส่งผลต่อระดับของ triglycerides, clotting factors และ inflammatory markers⁵⁵ ในขณะที่ การรับประทานเอสโตรเจน มีผลต่อ first-pass liver metabolism ทำให้เกิดการยับยั้ง hepatic glucose production (HGP) ที่มากกว่า จึงมีข้อดีในแง่สามารถลดอัตราของ LDL/HDL cholesterol ได้มากกว่าการใช้เอสโตรเจนทางผิวหนัง⁵⁶ นอกจากนี้ การรับประทาน CEE ยังมีผลที่ดีต่อ insulin resistance (เมื่อประเมินโดยค่า HOMA-IR)⁵⁷

1. ผลของการใช้ฮอร์โมนโดยภาพรวม

1.1) การเกิดโรคเบาหวานในผู้ที่ยังไม่เป็นเบาหวาน

จากการศึกษา WHI The observational Nurses' Health Study และ French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N) cohort study เป็นศึกษาการป้องกันการเกิด CVD (primary prevention of coronary heart disease) จากการใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดู พบว่าช่วยลดอุบัติการณ์ของการเกิดโรคเบาหวาน⁵⁸⁻⁶⁰ และพบว่าอุบัติการณ์ของเบาหวานที่ลดลงไม่ได้สัมพันธ์กับการมีน้ำหนักตัวหรือเส้นรอบเอวที่ลดลง^{61, 62}

นอกจากนี้ การศึกษาของ The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) ที่มีการใช้เอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสตินเพื่อป้องกันการเกิด CVD (secondary prevention of coronary heart disease) พบว่าการใช้ฮอร์โมนเป็นระยะเวลา 4.1 ปี ทำให้สามารถควบคุมระดับกลูโคสได้ดียิ่งขึ้น แต่ผลดังกล่าวไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁶³

1.2) ระดับของ HbA1C ในผู้ที่เป็นเบาหวาน

ข้อมูลจากการศึกษาแบบ systematic review and meta-analysis พบว่าการใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดูที่เป็น T2DM จะสามารถช่วยลดระดับของ HbA1C ได้ 0.56% เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับฮอร์โมน⁶⁴ โดยไม่พบข้อมูลการศึกษาเรื่องการใช้ฮอร์โมนต่อระดับ HbA1C ในผู้ที่เป็น T1DM

1.3) ระดับของ fasting glucose ในผู้ที่เป็นเบาหวาน

การใช้ฮอร์โมนในวัยหมดระดู สามารถลดระดับของ fasting glucose ในสตรีที่มี T2DM หรือ T1DM เมื่อเทียบกับสตรีวัยหมดระดูที่ไม่ได้รับฮอร์โมน โดยมีค่าเฉลี่ยของความแตกต่างที่ 20.7 mg/dl (64)

1.4) ระดับของ postprandial glucose ในผู้ที่เป็นเบาหวาน

ข้อมูลจากการศึกษาแบบ systematic review and meta-analysis พบว่า การศึกษาที่เป็น crossover trial ไม่พบว่ามี ความแตกต่างของระดับ postprandial glucose ระหว่างกลุ่มที่ได้รับเอสโตรเจนกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก⁶⁴

1.5) Glucose-lowering drugs ในผู้ที่เป็นเบาหวาน

ข้อมูลจากการศึกษาแบบ systematic review and meta-analysis พบว่าการศึกษาที่เป็น crossover trial มีผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 25 ราย โดยพบว่าผู้ที่ใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจน 1 ราย และผู้ที่ใช้ยาหลอก 2 ราย ต้องมีการเพิ่มปริมาณยาที่ใช้รักษาเบาหวาน ในขณะที่การศึกษานอื่น ๆ ไม่พบว่าการเพิ่มปริมาณยาเพื่อรักษาเบาหวาน⁶⁴

2. ชนิดและรูปแบบของฮอร์โมนในผู้ที่เป็นเบาหวาน

ข้อมูลการศึกษาถึงผลของเอสโตรเจนมีสรุปในตารางที่ 1 อย่างไรก็ตาม การระบุขนาดของเอสโตรเจนในบางรูปแบบนั้นไม่สามารถกระทำได้ เนื่องจากข้อมูลดังกล่าวได้จากงานวิจัยที่เป็น systematic review and meta-analysis

ตารางที่ 1 แสดงชนิดและรูปแบบของฮอร์โมนที่มีผลต่อระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน^{55, 65}

ชนิดและรูปแบบของฮอร์โมน	HbA1C level	Fasting glucose level
Oral Estrogen		
- CEE	ลดได้ 0.43% (4.71 mmol/mol)	ลดได้ 13.1 mg/dl
- Estradiol (ขนาด 2 มิลลิกรัม)	ลดได้ 0.80% (8.76 mmol/mol)	ลดได้ 31.9 mg/dl
- Estradiol (ขนาด 1 มิลลิกรัม)	ลดได้ 0.61% (6.68 mmol/mol)	ลดได้ 30.6 mg/dl
Transdermal estrogen	ลดได้ 0.34% (3.36 mmol/mol)	ลดได้ 1.1 mg/dl
Combined estrogen and progestogen		
- CEE plus MPA	ลดได้ 0.58% (6.30 mmol/mol)	ลดได้ 20.7 mg/dl

2.1 ชนิดของโปรเจสโตเจน

ข้อมูลการศึกษาในสัตว์ทดลองและในมนุษย์พบว่า ผลของเอสโตรเจนที่มีผลดีต่อ glucose homeostasis จะลดลงเมื่อใช้ร่วมกับโปรเจสโตเจนบางชนิด ซึ่งผลดังกล่าวน่าจะอธิบายจากหลายกลไกด้วยกัน แต่ยังไม่ชัดเจนที่ชัดเจน กลไกที่อาจทำให้โปรเจสโตเจนแต่ละชนิด ส่งผลต่อ glucose metabolism ที่แตกต่างกันน่าจะเกี่ยวข้อง กับความสามารถในการออกฤทธิ์เป็น glucocorticoid activity และการออกฤทธิ์เป็น androgenic activity ของโปรเจสโตเจนแต่ละชนิดที่ต่างกัน มีการศึกษาที่สนับสนุนว่า การใช้โปรเจสโตเจนที่ไม่มี glucocorticoid activity และไม่มี androgenic activity น่าจะไม่ส่งผลใดๆ ต่อ glucose homeostasis ดังตารางที่ 2 เป็นการสรุป ผลการศึกษาของการใช้เอสโตรเจนคู่กับโปรเจสโตเจนชนิดต่าง ๆ ที่มีต่อ insulin resistance อย่างไรก็ตาม ผลดังกล่าว ยังขึ้นกับรูปแบบในการให้เอสโตรเจนด้วยว่าเป็นการให้ในรูปแบบรับประทานหรือผ่านทางผิวหนัง

ตารางที่ 2 ชนิดของโปรเจสโตเจนที่มีผลต่อภาวะ insulin resistance⁷¹⁻⁷⁹

ชนิดของโปรเจสโตเจน	Biological activity		ผล
	Glucocorticoid	Androgenic	
MPA	29	ต่ำ	เพิ่มภาวะ insulin resistance
Natural progestogen	10	ไม่มี	ไม่มีผลหรืออาจจะส่งผลในทางที่ดี ต่อภาวะ insulin resistance
Levonorgestrel	ไม่มี	มี	เพิ่มภาวะ insulin resistance
NETA	ไม่มี	มีเล็กน้อย	ขนาด 0.5 มิลลิกรัม ไม่มีผล ต่อ ภาวะ insulin resistance ขนาดยา 1 มิลลิกรัม อาจมีผล ต่อภาวะ insulin resistance
Dydrogesterone	ไม่มี	ไม่มี	ส่งผลในทางที่ดีต่อภาวะ insulin resistance
Drospirenone	ไม่มี	มี	ไม่มีผลต่อภาวะ insulin resistance

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า โปรเจสโตเจนในรูปแบบของ MPA และ levonorgestrel ทำให้การควบคุม ระดับน้ำตาลแย่ลง โดยโปรเจสโตเจนที่ไม่ทำให้เกิดผลเสีย ในผู้ที่เป็นเบาหวาน ได้แก่ NETA (dose related effect), micronized progesterone และ dydrogesterone

แนวทางการเลือกใช้ฮอร์โมนที่เหมาะสมในสตรีวัยหมดระดูที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2

1. การเลือกชนิดของเอสโตรเจน แนะนำให้ใช้เอสโตรเจนรูปแบบผ่านทางผิวหนัง เนื่องจากสามารถช่วยยับยั้ง hepatic glucose production รวมถึงยับยั้ง hepatic insulin resistance^{66, 67} การใช้เอสโตรเจนในรูปแบบรับประทานอาจส่งผลเสียในหลาย ๆ ประเด็น ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของระดับไตรกลีเซอไรด์ coagulation factors รวมถึง inflammatory marker production ซึ่งอาจทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด CVD รวมถึง VTE⁵⁹

2. การใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดูที่เป็น T2DM ควรประเมินตามความเสี่ยงในการเกิด CVD เช่นเดียวกันกับสตรีวัยหมดระดูปกติ⁶⁸ การเลือกใช้เอสโตรเจนในกรณีที่สตรีดังกล่าว มีภาวะอ้วนหรือค่าประเมินความเสี่ยงในการเกิด CVD ในระดับปานกลาง ควรเลือกใช้เอสโตรเจนผ่านทางผิวหนัง เช่น transdermal 17 beta-estradiol หากสตรีวัยหมดระดูที่เป็นเบาหวานมีค่าประเมินความเสี่ยงในการเกิด CVD ในระดับต่ำ สามารถให้เอสโตรเจนในรูปแบบรับประทานได้ เนื่องจากมีผลดีกว่าในเรื่องของ glucose และ lipid metabolism profiles

ในกรณีที่สตรีวัยหมดระดูที่ยังมีมดลูกอยู่ หากมีความจำเป็นที่ต้องใช้โปรเจสตินร่วมด้วย ควรเลือกใช้ natural progesterone, NETA หรือ dydrogesterone เพราะไม่ส่งผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

การใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดูที่มีโรคเอสแอลอี (Systemic lupus erythematosus, SLE)

ผลของโรค SLE ที่มีต่อวัยหมดระดู

สตรีที่เป็น SLE มักจะเข้าสู่วัยหมดระดูเร็วกว่าผู้ที่มีสุขภาพปกติประมาณ 1.9 - 4.3 ปี⁶⁹⁻⁷¹ จากการศึกษาพบว่า ความชุกของอาการของวัยหมดระดู (menopausal symptoms) พบได้ในผู้ที่ เป็น SLE มากกว่าร้อยละ 50⁷²⁻⁷³ อาการของวัยหมดระดูที่พบได้บ่อยในสตรีที่เป็น SLE ได้แก่ อาการหลงลืม (forgetfulness) นอนไม่หลับ (insomnia) ช่องคลอดแห้ง (vaginal dryness) อาการร้อนวูบวาบ (hot flashes) เหงื่อออกตอนกลางคืน (night sweats) และความต้องการทางเพศลดลง (decreased sex drive) แต่เนื่องจากอาการของวัยหมดระดูกับอาการกำเริบของโรค SLE มีความคล้ายคลึงกัน ดังนั้นจึงเป็นการยากที่จะระบุได้อย่างถูกต้องว่าอาการที่เกิดขึ้นดังกล่าว นั้นเป็นอาการของวัยหมดระดู หรืออาการกำเริบของโรค SLE อาการที่พบได้ในทั้งสองภาวะดังกล่าว เช่น ปัญหาเรื่องการนอนหลับ ความอ่อนเพลีย และอาการปวดศีรษะ ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบอาการของวัยหมดระดูในสตรีที่เป็น SLE กับสตรีวัยหมดระดูที่มีสุขภาพปกติ⁷²

ข้อมูลการศึกษาในประเทศไทย⁷¹ ที่ทำการติดตามสตรี อายุ 18 ถึง 40 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น SLE และได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive agents) เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน พบว่าสตรีที่เป็น SLE และมีภาวะ lupus nephritis มีร้อยละ 82 ที่มีภาวะรังไข่หยุดทำงานก่อนวัยอันควร (primary ovarian failure, POF) โดยพบว่า สตรีที่ได้รับยา cyclophosphamide ที่มีขนาดยาสะสม (cumulative dosage) ที่มากกว่า 10 กรัม เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเกิดภาวะรังไข่หยุดทำงานก่อนวัยอันควร⁷¹

ผลของวัยหมดระดูต่อโรค SLE

สตรีที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น SLE ก่อนที่จะเข้าสู่วัยหมดระดู เมื่อเข้าสู่วัยหมดระดูแล้ว อาการของโรค SLE อาจดีขึ้นหรือแย่ลงก็ได้^{71, 74-78} โดยภาวะหมดระดูอาจส่งผลเสียต่อผู้ที่ เป็น SLE ดังนี้ การพบภาวะทุพพลภาพต่ออวัยวะที่สัมพันธ์กับการกำเริบของโรค SLE มากขึ้น และพบว่ามีตัวชี้วัดของโรค SLE (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index, SLEDAI) มากขึ้นอีกด้วย⁷⁴ อย่างไรก็ตาม อาจเป็นไปได้ว่าความรุนแรงของโรค SLE ที่เพิ่มขึ้นนี้ อาจจะสัมพันธ์กับระยะเวลาในการเป็นโรค หรือเป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนในวัยหมดระดู

หลักฐานเชิงประจักษ์ของการใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดูที่เป็น SLE

การใช้ฮอร์โมนรักษาอาการวัยหมดระดูต่อความหนาแน่นของกระดูก

ข้อมูลการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial, RCT) ในสตรีที่เป็น SLE ในระยะโรคสงบ จำนวน 106 ราย พบว่าการใช้ CEE ในขนาด 0.625 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับ MPA ในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน (เป็นระยะเวลา 10 วันต่อเดือน) เป็นระยะเวลา 2 ปี สามารถรักษาอาการวัยหมดระดู (ประเมินโดย Greene Climacteric Scale) ได้ดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการ VMS⁷² และพบว่าสามารถเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁷⁹

จากการศึกษาแบบสุ่ม (RCT) เป็นระยะเวลา 1 ปีในสตรีที่เป็น SLE ที่มีภาวะกระดูกบาง (osteopenia) จำนวน 32 ราย โดยใช้ estradiol ผ่านทางผิวหนังร่วมกับ MPA พบว่า สามารถเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁸⁰ และมีการศึกษาการใช้ tibolone เป็นระยะเวลา 1 ปี จำนวน 30 ราย พบว่าสามารถรักษาอาการของวัยหมดระดูได้อย่างมีประสิทธิภาพและมีนัยสำคัญทางสถิติ⁸¹

ผลของการใช้ฮอร์โมนรักษาอาการวัยหมดระดูต่ออาการกำเริบของโรค SLE

ผลการศึกษาแบบสุ่มในผู้ที่ เป็น SLE ที่โรคสงบ (inactive หรือ stable) โดยใช้ CEE ในขนาด 0.625 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับ MPA ในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน (เป็นระยะเวลา 12 วันต่อเดือน) พบว่าการใช้ฮอร์โมน ทำให้การกำเริบของโรคในระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง (mild-moderate flares) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่การกำเริบของโรคระดับรุนแรง (severe flares) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับระหว่างกลุ่มที่ใช้ฮอร์โมนและกลุ่มที่ใช้ยาหลอก⁸² การศึกษาอื่น ๆ ที่ทำการวัดผลโดยการใช้ SLEDAI เพื่อประเมิน lupus activity ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กันระหว่างการใช้ฮอร์โมนกับการกำเริบของ SLE⁸⁰⁻⁸³

ผลของการใช้ฮอร์โมนรักษาอาการวัยหมดระดูต่อการเกิด VTE

การใช้ฮอร์โมนอาจเพิ่มความเสี่ยงของ VTE อย่างไรก็ดีตาม อาจพิจารณาการใช้ฮอร์โมนดังแสดงในแผนภูมิที่ 1

ชนิดและขนาดของฮอร์โมนในการรักษาอาการวัยหมดระดูที่เป็น SLE

การใช้เอสโตรเจนผ่านทางผิวหนัง มีความเสี่ยงต่อการเกิด VTE 0.97 เท่า (0.9 - 1.06) และการใช้ เอสโตรเจนชนิดรับประทานมีความเสี่ยงต่อการเกิด VTE 1.72 เท่า (1.47 - 2.01) เนื่องจากการใช้เอสโตรเจน

ชนิดรับประทานจะกระตุ้น hepatic procoagulant production ซึ่งส่งผลให้ procoagulant levels สูงขึ้น ในสตรีวัยหมดระดูมากกว่าการใช้เอสโตรเจนชนิดผ่านทางผิวหนัง⁸⁴⁻⁸⁵

ในสตรีที่เป็น SLE ที่มีความเสี่ยงในการเกิด cardiovascular disease (CVD) ด้วยตัวโรค SLE เองอยู่แล้ว ดังนั้นการใช้เอสโตรเจนผ่านทางผิวหนังในขนาดต่ำ (50 ไมโครกรัม) อาจจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด stroke เมื่อเทียบกับในประชากรทั่วไป⁸⁶ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาในสตรีวัยหมดระดูที่เป็น SLE มีค่อนข้างจำกัด ประกอบกับมีจำนวนการเกิด VTE น้อยมาก และการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการใช้ CEE ในรูปแบบรับประทานร่วมกับ MPA⁸⁴ ดังนั้นจึงไม่สามารถสรุปได้ว่าชนิดของเอสโตรเจนจะให้ผลที่แตกต่างกันในสตรีวัยหมดระดูที่เป็น SLE จากการศึกษาการรับประทานเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสตोजินนั้น ความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ MHT จะแปรผันตามชนิดของโปรเจสตोजินที่ใช้ MPA จะมีความเสี่ยงมากกว่าการใช้โปรเจสตोजินชนิดอื่น ๆ ความเสี่ยงในการเกิด VTE จะเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าในการใช้ใน 2 ปีแรก^{87, 88} และการใช้ micronized progesterone และ dydrogesterone นั้นส่งผลดีกว่าในเรื่องของ CVD, VTE และอาจจะส่งผลดีกว่าในเรื่องของการเกิด stroke และ breast cancer ดังนั้นหากจำเป็นต้องให้โปรเจสตोजินในสตรีวัยหมดระดู micronized progesterone หรือ dydrogesterone จึงน่าจะเป็นทางเลือกที่ปลอดภัยที่สุด อย่างไรก็ตามข้อมูลดังกล่าว ได้จากผลการศึกษาในสตรีวัยหมดระดูที่ปกติ แต่ไม่มีข้อมูลในการใช้ micronized progesterone หรือ dydrogesterone ในสตรีวัยหมดระดูที่เป็น SLE⁸⁹

แนวทางการเลือกใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดูที่เป็น SLE

กรณีที่มีข้อบ่งชี้ในการใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดูที่เป็น SLE สิ่งที่ต้องนำมาพิจารณา ได้แก่

- ประเมินความรุนแรงของโรค SLE หรือ โรคอยู่ในระยะที่ควบคุมได้หรือไม่ การตรวจพบภาวะ antiphospholipid syndrome (APS) หรือตรวจพบ antiphospholipid antibodies
- พิจารณาประโยชน์และความเสี่ยงในการใช้ฮอร์โมนในวัยหมดระดู ทั้งนี้ควรปรึกษาอายุรแพทย์หรือแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคข้อและรูมาติซึมก่อนการใช้ฮอร์โมน

ตารางที่ 3 ตารางการประเมินความเสี่ยงและการใช้ยาฮอร์โมนเพื่อรักษาในสตรีวัยหมดระดูที่เป็น SLE

ระดับความรุนแรงของโรค SLE	รายละเอียดของความรุนแรงของโรค SLE	แนวทางการรักษาอาการวัยหมดระดู
ต่ำ	- ควบคุมโรคได้ดี - ไม่มีภาวะ APS	พิจารณาให้ฮอร์โมนตามข้อบ่งชี้
ปานกลาง	- ควบคุมโรคได้ดี แต่ตรวจพบ antiphospholipid antibodies - ไม่มีภาวะ APS	ควรระมัดระวังการใช้ฮอร์โมน พิจารณาใช้ยาในกลุ่ม non-hormone เช่น - NK3-receptor antagonist (fezolinetant) - Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (Desvenlafaxine) - Black cohosh
สูง	- อาการของโรค SLE รุนแรง - โรคไม่สงบ - พบ end organ involvement - มีภาวะ APS ร่วมด้วย	ไม่ควรใช้ฮอร์โมน พิจารณาใช้ยาในกลุ่ม non-hormone
คำแนะนำการใช้ยาฮอร์โมนเพื่อรักษาในสตรีหมดระดู		
ฮอร์โมนเอสโตรเจน	เลือกใช้ฮอร์โมนในรูปแบบผ่านทางผิวหนัง (transdermal) โดยใช้ฮอร์โมนขนาดต่ำที่สุด	
ฮอร์โมนโปรเจสเตอเจน	เลือกใช้ micronized progesterone หรือ dydrogesterone	

เอกสารอ้างอิง

1. Abou-Ismaïl MY, Citla Sridhar D, Nayak L. Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review. *Thromb Res* 2020;192:40-51.
2. ACOG committee opinion no. 556: Postmenopausal estrogen therapy: route of administration and risk of venous thromboembolism. *Obstet Gynecol* 2013;121:887-90.
3. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, Langer RD, Van Horn L, Barnabei VM, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006;166:772-80.
4. Tremollieres F, Brincat M, Erel CT, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, et al. EMAS position statement: Managing menopausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas* 2011;69:195-8.
5. Sobel TH, Shen W. Transdermal estrogen therapy in menopausal women at increased risk for thrombotic events: a scoping review. *Menopause* 2022;29:483-90.
6. Simon JA, Laliberté F, Duh MS, Pilon D, Kahler KH, Nyirady J, et al. Venous thromboembolism and cardiovascular disease complications in menopausal women using transdermal versus oral estrogen therapy. *Menopause* 2016;23:600-10.
7. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227-31.
8. Roach RE, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. *J Thromb Haemost* 2013;11:124-31.
9. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010;8:979-86.
10. Speroff L. Transdermal hormone therapy and the risk of stroke and venous thrombosis. *Climacteric* 2010;13:429-32.
11. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2019;364:k4810.

12. Canonico M, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Olié V, Scarabin PY. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progestogen. *Menopause* 2010;17:1122-7.
13. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2020;27:976-92.
14. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2022;29:767-94.
15. LaVasseur C, Neukam S, Kartika T, Samuelson Bannow B, Shatzel J, DeLoughery TG. Hormonal therapies and venous thrombosis: Considerations for prevention and management. *Res Pract Thromb Haemost* 2022;6:e12763.
16. Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad S, Brown E, Pellegrino Baena C, Chadni M, et al. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2019;25:257-71.
17. Mendoza N, Ramirez I, de la Viuda E, Coronado P, Baquedano L, Llana P, et al. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. MHT Eligibility Criteria Group. *Maturitas* 2022;166:65-85.
18. Ramirez I, De la Viuda E, Baquedano L, Coronado P, Llana P, Mendoza N, et al. Managing thromboembolic risk with menopausal hormone therapy and hormonal contraception in the COVID-19 pandemic: Recommendations from the Spanish Menopause Society, Sociedad Espanola de Ginecologia y Obstetricia and Sociedad Espanola de Trombosis y Hemostasia. *Maturitas* 2020;137:57-62.
19. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3975-4011.
20. Kotepui M, Piwkharn D, Chupeerach C, Songsri A, Charoenkijajorn L. Epidemiology and histopathology of benign breast diseases and breast cancer in southern Thailand. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014;35:670-5.
21. Pleasant V. Benign Breast Disease. *Clin Obstet Gynecol* 2022;65:448-60.

22. Bidgoli SA, Eftekhari T. Role of exogenous and endogenous sources of estrogen on the incidence of breast fibroadenoma: case-control study in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12:1289-93.
23. Sapino A, Bosco M, Cassoni P, Castellano I, Arisio R, Cserni G, et al. Estrogen receptor-beta is expressed in stromal cells of fibroadenoma and phyllodes tumors of the breast. *Mod Pathol* 2006;19:599-606.
24. Sahni SK, Fraker JL, Cornell LF, Klassen CL. Hormone therapy in women with benign breast disease - What little is known and suggestions for clinical implementation. *Maturitas* 2024;185:107992.
25. Schneider HP, Bocker W. Hormones and progeny of breast tumor cells. *Climacteric* 2006;9:88-107.
26. Gompel A, Plu-Bureau G. Progesterone, progestins and the breast in menopause treatment. *Climacteric* 2018;21:326-32.
27. Schindler AE. Dydrogesterone and other progestins in benign breast disease: an overview. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:369-71.
28. Rueda Beltz C, Rojas Figueroa A, Hinestroza Antolinez S, Bastidas A. Effects of progestogens used in menopause hormone therapy on the normal breast and benign breast disease in postmenopausal women. *Climacteric* 2021;24:236-45.
29. Harlid S, Xu Z, Kirk E, Wilson LE, Troester MA, Taylor JA. Hormone therapy use and breast tissue DNA methylation: analysis of epigenome wide data from the normal breast study. *Epigenetics* 2019;14:146-57.
30. Murkes D, Lalitkumar PG, Leifland K, Lundstrom E, Soderqvist G. Percutaneous estradiol/oral micronized progesterone has less-adverse effects and different gene regulations than oral conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate in the breasts of healthy women in vivo. *Gynecol Endocrinol* 2012;28 Suppl 2:12-5.
31. Lalitkumar PGL, Lundstrom E, Bystrom B, Ujvari D, Murkes D, Tani E, et al. Effects of Estradiol/ Micronized Progesterone vs. Conjugated Equine Estrogens/ Medroxyprogesterone Acetate on Breast Cancer Gene Expression in Healthy Postmenopausal Women. *Int J Mol Sci* 2023;24:4123. doi: 10.3390/ijms24044123.

32. Murkes D, Conner P, Leifland K, Tani E, Beliard A, Lundstrom E, et al. Effects of percutaneous estradiol- oral progesterone versus oral conjugated equine estrogens- medroxyprogesterone acetate on breast cell proliferation and bcl-2 protein in healthy women. *Fertil Steril* 2011;95:1188-91.
33. Courtin A, Communal L, Vilasco M, Cimino D, Mourra N, de Bortoli M, et al. Glucocorticoid receptor activity discriminates between progesterone and medroxyprogesterone acetate effects in breast cells. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131:49-63.
34. Isaksson E, Sahlin L, Soderqvist G, von Schoultz E, Masironi B, Wickman M, et al. Expression of sex steroid receptors and IGF-1 mRNA in breast tissue--effects of hormonal treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999;70:257-62.
35. Sieuwerts AM, De Napoli G, van Galen A, Kloosterboer HJ, de Weerd V, Zhang H, et al. Hormone replacement therapy dependent changes in breast cancer-related gene expression in breast tissue of healthy postmenopausal women. *Mol Oncol* 2011;5:504-16.
36. Conner P, Christow A, Kersemaekers W, Soderqvist G, Skoog L, Carlstrom K, et al. A comparative study of breast cell proliferation during hormone replacement therapy: effects of tibolon and continuous combined estrogen-progestogen treatment. *Climacteric* 2004;7:50-8.
37. The Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory P. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2022;29:767-94.
38. Baber RJ, Panay N, Fenton A, Group IMSW. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109-50.
39. Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB, Manson JE. Exogenous Hormone Use: Oral Contraceptives, Postmenopausal Hormone Therapy, and Health Outcomes in the Nurses' Health Study. *Am J Public Health* 2016;106:1631-7.
40. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394:1159-68.

41. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103-11.
42. Berkowitz GS, Kelsey JL, Holford TR, LiVolsi VA, Merino MJ, Beck GJ, et al. Estrogen replacement therapy and fibrocystic breast disease in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1985;121:238-45.
43. Jick SS, Walker AM, Jick H. Conjugated estrogens and fibrocystic breast disease. *Am J Epidemiol* 1986;124:746-51.
44. Pastides H, Najjar MA, Kelsey JL. Estrogen replacement therapy and fibrocystic breast disease. *Am J Prev Med* 1987;3:282-6.
45. Rohan TE, Negassa A, Chlebowski RT, Habel L, McTiernan A, Ginsberg M, et al. Conjugated equine estrogen and risk of benign proliferative breast disease: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:563-71.
46. Rohan TE, Negassa A, Chlebowski RT, Lasser NL, McTiernan A, Schenken RS, et al. Estrogen plus progestin and risk of benign proliferative breast disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2337-43.
47. Rohan TE, Miller AB. Hormone replacement therapy and risk of benign proliferative epithelial disorders of the breast. *Eur J Cancer Prev* 1999;8:123-30.
48. Trapido EJ, Brinton LA, Schairer C, Hoover R. Estrogen replacement therapy and benign breast disease. *J Natl Cancer Inst* 1984;73:1101-5.
49. Monterrosa-Castro A, Blümel JE, Portela-Buelvas K, Mezones-Holguín E, Barón G, Bencosme A, et al. Type II diabetes mellitus and menopause: a multinational study. *Climacteric* 2013;16:663-72.
50. Park SK, Harlow SD, Zheng H, Karvonen-Gutierrez C, Thurston RC, Ruppert K, et al. Association between changes in oestradiol and follicle-stimulating hormone levels during the menopausal transition and risk of diabetes. *Diabet Med* 2017;34:531-8.
51. LeBlanc ES, Kapphahn K, Hedlin H, Desai M, Parikh NI, Liu S, et al. Reproductive history and risk of type 2 diabetes mellitus in postmenopausal women: findings from the Women's Health Initiative. *Menopause* 2017;24:64-72.

52. Duncan AC, Lyall H, Roberts RN, Petrie JR, Perera MJ, Monaghan S, et al. The effect of estradiol and a combined estradiol/progestagen preparation on insulin sensitivity in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2402-7.
53. Gray KE, Katon JG, LeBlanc ES, Woods NF, Bastian LA, Reiber GE, et al. Vasomotor symptom characteristics: are they risk factors for incident diabetes? *Menopause* 2018;25:520-30.
54. Marty JP, James M, Hajo N, Wepierre J (1980) Percutaneous absorption of oestradiol and progesterone: pharmacokinetic studies. In: Mauvais-Jarvis P, Vickers CFH, Wepierre J, editors. *Percutaneous absorption of steroids*. London: Academic Press; 1980. p 205–18.
55. Elvik F, Gompel A, Mercier-Bodard C, Kuttann F, Guyenne P, Corvol P, et al. Effects of percutaneous estradiol and conjugated estrogens on the level of plasma proteins and triglycerides in postmenopausal women. *Am J Obstet and Gynecol* 1982;143:888-92.
56. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7 Suppl 1):s1-s66.
57. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone- replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:538-54.
58. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004;47:1175-87.
59. de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, Simon N, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, et al. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia* 2009;52:2092-100.
60. Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Willett WC, Nathan DM, Arky RA, et al. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Epidemiol* 1992;2:665-73.
61. Mauvais-Jarvis F. Role of Sex Steroids in β Cell Function, Growth, and Survival. *Trends Endocrinol Metab* 2016;27:844-55.

62. Duncan A, Lyall H, Roberts R, Petrie J, Perera M, Monaghan S, et al. The effect of estradiol and a combined estradiol/ progestagen preparation on insulin sensitivity in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2402-7.
63. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:1-9.
64. Speksnijder EM, Ten Noever de Brauw GV, Malekzadeh A, Bisschop PH, Stenvers DJ, Siegelaar SE. effect of postmenopausal hormone therapy on glucose regulation in women with Type 1 or Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2023;46:1866-75.
65. Spencer CP, Godsland IF, Cooper AJ, Ross D, Whitehead MI, Stevenson JC. Effects of oral and transdermal 17beta-estradiol with cyclical oral norethindrone acetate on insulin sensitivity, secretion, and elimination in postmenopausal women. *Metab* 2000;49:742-7.
66. Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev* 2013;34:309-38.
67. Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal hormone therapy and type 2 diabetes prevention: evidence, mechanisms, and clinical implications. *Endocr Rev* 2017;38:173-88.
68. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, Hayes SN, Lau ES, Pristera N, et al. Rethinking menopausal hormone therapy: for whom, what, when, and how long? *Circulation* 2023;147:597-610.
69. Ceccarelli F, Orefice V, Perrone G, Pirone C, Perricone C, Truglia S, et al. Premature ovarian failure in patients affected by systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38:450-4.
70. Mayorga J, Alpizar-Rodríguez D, Prieto-Padilla J, Romero-Díaz J, Cravioto M. Prevalence of premature ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016;25:675-83.
71. Akawatcharangura P, Taechakraichana N, Osiri M. Prevalence of premature ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with immunosuppressive agents in Thailand. *Lupus* 2016;25:436-44.

72. Karvonen-Gutierrez CA, Leis A. Impact of menopause on women with systemic lupus erythematosus. *Maturitas* 2021;154:25-30.
73. Cravioto MdC, Durand- Carbajal M, Jiménez- Santana L, Lara- Reyes P, Seuc AH, Sánchez- Guerrero J. Efficacy of estrogen plus progestin on menopausal symptoms in women with systemic lupus erythematosus: A randomized, double- blind, controlled trial. *Arthritis Care Res* 2011;63:1654-63.
74. Urowitz MB, Ibañez D, Jerome D, Gladman DD. The effect of menopause on disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006;33:2192-8.
75. Sánchez- Guerrero J, Villegas A, Mendoza- Fuentes A, Romero- Díaz J, Moreno- Coutiño G, Cravioto MC. Disease activity during the premenopausal and postmenopausal periods in women with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2001;111:464-8.
76. Lalani S, Pope J, PESCHKEN C. Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: results from the 1000 faces of lupus study. *J Rheumatol* 2010;37:38-44.
77. Tomic- Lucic A, Petrovic R, Radak- Perovic M, Milovanovic D, Milovanovic J, Zivanovic S, et al. Late- onset systemic lupus erythematosus: clinical features, course, and prognosis. *Clin Rheumatol* 2013;32:1053-8.
78. Mok C, Lau C, Ho C, Wong R. Do flares of systemic lupus erythematosus decline after menopause? *Scand J Rheumatol* 1999;28:357-62.
79. Kung A, Chan T, Lau C, Wong R, Yeung S. Osteopenia in young hypogonadal women with systemic lupus erythematosus receiving chronic steroid therapy: a randomized controlled trial comparing calcitriol and hormonal replacement therapy. *Rheumatol* 1999;38:1239-44.
80. Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, Szegedi G, Kiss E. The effect of 1-year transdermal estrogen replacement therapy on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in osteopenic postmenopausal systemic lupus erythematosus patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 2004;15:396-404.
81. Vieira CS, Pereira FV, de Sá MF, Paulo LJ, Martins WP, Ferriani RA. Tibolone in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Maturitas* 2009;62:311-6.

82. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142(12 Pt 1):953-62.
83. Sánchez-Guerrero J, González-Pérez M, Durand-Carbajal M, Lara-Reyes P, Jiménez-Santana L, Romero- Díaz J, et al. Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56:3070-9.
84. Canonico M. Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Maturitas* 2015;82:304-7.
85. Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, Casanova GK, Spritzer PM. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2018;168:83-95.
86. Boddaert J, Huong DLT, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:348-59.
87. Ünlü O, Zuily S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol* 2016;3:75-84.
88. Izmirly PM, Parton H, Wang L, McCune WJ, Lim SS, Drenkard C, et al. Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in the United States: Estimates From a Meta-Analysis of the Centers for Disease Control and Prevention National Lupus Registries. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:991-6.
89. Nusbaum JS, Mirza I, Shum J, Freilich RW, Cohen RE, Pillinger MH, et al. Sex Differences in Systemic Lupus Erythematosus: Epidemiology, Clinical Considerations, and Disease Pathogenesis. *Mayo Clin Proc* 2020;95:384-94.