

VATAMAN ELENA

EFECTELE MENOPAUZEI CHIRURGICALE ASUPRA DENSITĂȚII MINERALE OSOASE ȘI OSTEOPOROZEI

Departamentul Obstetrică și Ginecologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

SUMMARY

EFFECTS OF SURGICAL MENOPAUSE ON BONE MINERAL DENSITY AND OSTEOPOROSIS

Key words: surgical menopause, hysterectomy, osteoporosis, bone mineral density.

Surgical menopause is associated with endocrine changes and alteration in bone metabolism which contributes to decreased bone mineral density (BMD), increased risk of osteoporosis and fractures, significantly affecting the quality of life of these patients. The aim of the study was to estimate BMD changes in women with surgical menopause of reproductive and premenopausal age. A prospective observational study was performed. The study included 30 women with surgical menopause: 27 with hysterectomy without ovariectomy and 3 with bilateral ovariectomy (mean age 43.6 ± 3.7 years). BMD was assessed by the DXA method - dual energy X-ray absorptiometry at the hip joint. The results of the study showed that 86.7% of enrolled patients had BMD within the norm and 13.3% - low BMD (estimated as $Z \leq -2.0$ score). At one postoperative year, 60% had normal BMD, 33.3% - low BMD and 6.7% - osteopenia. There was a downward trend in BMD by 3% per year (with limits ranging from 1.6-4.2% per year). Hysterectomy with or without ovariectomy may be associated with decreased BMD, increased risk of osteoporosis, and fracture. Early diagnosis and individualized treatment can prevent functional decline, complications and maintain quality of life in this group of patients.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЫ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТЕЙ И ОСТЕОПОРОЗ

Ключевые слова: хирургическая менопауза, гистерэктомия, остеопороз, минеральная плотность костей.

Хирургическая менопауза связана с эндокринными изменениями и изменением метаболизма костей, что способствует снижению минеральной плотности костной ткани (МПК), увеличению риска остеопороза и переломов, что значительно влияет на качество жизни этих пациентов. Цель исследования - оценить изменения МПК у женщин с хирургической менопаузы репродуктивного и пременопаузального возраста. Было проведено проспективное наблюдательное исследование. В исследование были включены 30 женщин с хирургической менопаузой: 27 с гистерэктомией без овариэктомии и 3 с двусторонней овариэктомией (средний возраст 43,6 ± 3,7 года). МПК оценивали методом ДРА - двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в тазобедренном суставе. Результаты исследования показывают, что 86,7% включенных пациентов имели МПК в пределах нормы, а 13,3% - низкую МПК (оценка $Z \leq -2,0$ балла). Через год после операции у 60% МПК была в пределах нормы, у 33,3% - низкая МПК и у 6,7% - остеопения. Наблюдалась тенденция к снижению МПК на 3% в год (с пределами 1,6-4,2% в год). Гистерэктомия с или без овариэктомии может быть связана со снижением МПК, повышенным риском остеопороза и переломов. Ранняя диагностика и индивидуальное лечение могут предотвратить функциональное снижение, осложнения и сохранить качество жизни в этой группе пациентов.

Introducere. Osteoporoza este o boală scheletică sistemică caracterizată prin scăderea masei osoase și deteriorarea micro-arhitecturală a țesutului osos, cu o creștere consecventă a fragilității osoase și a susceptibilității la fracturi. Cunoscută în principal ca o patologie a femeii postmenopauzale, osteoporoza este considerată o tulburare „silențioasă”, deoarece pierderea de minerale are loc fără simptome evidente [1].

Aproximativ 30% dintre femeile din India cu vârsta de peste 50 de ani aflate în perioada de menopauză suferă de osteoporoză, în timp ce 35% se consideră că sunt expuse riscului [2]. Peste 10,2 milioane de americani au osteoporoză și alte 43,4 milioane au densitate osoasă scăzută [1]. Aproximativ una din două femei caucaziene va experimenta o fractură legată de osteoporoză la un moment dat în viața ei. Deși osteoporoza este mai puțin frecventă la afro-americani, cei cu osteoporoză au același risc crescut de fractură ca și caucazienii [1]. Peste vârsta de 50 ani o femeie din 3 are o fractură osteoporotică de-a lungul vieții și o femeie din 3 cu fractură de șold decedează la 6 luni după accident prin complicațiile ei [16]. S-a estimat că speranța de viață la femeie în menopauză, după o fractură osteoporotică este mai mică decât la femeile cu cancer al glandei mamare. Aceste estimări par a fi similare și pentru Republica Moldova, probabil și cu un impact mai sever [3].

Așa dar, osteoporoza reprezintă actual o importantă problemă de sănătate publică, atât la nivel mondial, cât și pentru Republica Moldova, deoarece consecințele acesteia - fracturile de fragilitate – condiționează creșterea morbidității și mortalității, a ratei înalte de invaliditate și, respectiv, creșterea cheltuielilor [3].

Menopauza chirurgicală este definită ca încetarea menstruației în urma ovariectomiei bilaterale sau ablația iatrogenă a funcției ovariene [6, 18, 19]. Pe de altă parte ghidul NICE (2019) și ghidul German de peri- și postmenopauză (2020) recomandă stabilirea diagnosticului de menopauză la femeile după histerectomie cu simptome vasomotorii [17, 22]. Prin urmare, termenul de menopauza chirurgicală este utilizat pe larg în literatura de specialitate în raport cu femeile a căror funcție menstruală a fost întreruptă ca urmare a îndepărtării ovarelor, ovarelor și a uterului sau numai a uterului [20, 21].

Atât menopauza naturală cât și menopauza chirurgicală este asociată cu modificări endocrinologice și modificări ale metabolismului osos și mineral [4]. Relația dintre epuizarea estrogenului după menopauză și pierderea osoasă a fost bine stabilită. Se consideră că deficitul de estrogen este responsabil pentru 75% din pierderea osoasă care apare la femeile aflate în postmenopauză [2]. Datele literaturii relevă faptul că în primii 3 ani după menopauză, densitatea osoasă scade cu 2,4% pe an și apoi scade la 1,2% anual [5, 16]. Există studii care susțin că pierderea osoasă poate ajunge până la 20% la 18 luni după histerectomie cu ovariectomie bilaterală. Deci, histerectomia cu ovariectomie bilaterală înainte de

vârsta de 45 de ani este un factor de risc stabilit pentru osteoporoză [6].

Actualmente, în literatură, este raportat că, histerectomia la femeile de vârstă reproductivă și premenopauzală scade rezerva ovariană, conduce la atrezia foliculară și, ulterior, are loc secreția redusă de estrogen pe termen lung. Femeile care suferă histerectomie vor avea o pierdere minerală osoasă graduală mai mare decât femeile cu uter intact și au un risc crescut de osteoporoză [4]. În prezent histerectomia rămâne una dintre cele mai frecvente intervenții ginecologice efectuate în majoritatea țărilor [7, 13]. Aproximativ 1 din 9 femei cu vârsta cuprinsă între 35 și 45 de ani au suportat histerectomie [8].

Diagnosticul și tratamentul individualizat precoce la femeile cu menopauza chirurgicală de vârstă reproductivă și premenopauzală pot preveni declinul funcțional al densității minerale osoase, apariția complicațiilor și menține calitatea vieții la această grupă de paciente.

Scopul studiului. Prezentul studiu a avut scop de a estima modificările densității minerale osoase la femeile cu menopauza chirurgicală de vârstă reproductivă și premenopauzală.

Materiale și metode. Studiul actual se bazează pe o analiză observațională prospectivă a 30 de cazuri de histerectomie cu sau fără ovariectomie bilaterală la femeile de vârstă reproductivă și premenopauzală (*lotul de cercetare*). Studiul a fost realizat în cadrul Departamentului obstetrică și ginecologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (baza clinică a Spitalului Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”) în perioada ianuarie 2020 – martie 2021.

Protocolul de cercetare a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (procesul verbal nr. 17 din 12.04.2019).

Criteriile de includere în acest studiu au constituit ginecopatele de vârstă reproductivă și premenopauzală care urmau să suporte histerectomie cu sau fără ovariectomie pentru patologie benignă a uterului și care au semnat acordul de acceptare în proiectul de cercetare. Criteriile de excludere au servit pacientele care au suportat histerectomie cu ovariectomie unilaterală, pacientele cu patologii severe renale, hepatice sau cardiace, diabet zaharat, patologie oncologică și patologie psihiatrică, pacientele care nu au acceptat condițiile de participare în studiu (prin refuzul semnării acordului informat) și pacientele care au refuzat continuarea participării în studiu la diferite etape ale procesului de cercetare.

Subiecții au fost selectați și înrolați consecutiv, din programul operator al zilei, care se referea la chirurgia ginecologică electivă. Pacientele eligibile au fost examinate preoperator prin intermediul interviului standardizat, examenul medical general obiectiv, verificarea rezultatelor testelor de laborator și paraclinice. În cercetare au fost evidențiate și studiate datele generale,

tipul intervenției chirurgicale, prezența factorilor de risc pentru dezvoltarea osteoporozei.

Densitatea minerală osoasă (g/cm^2) a fost măsurată prin metoda DXA (absorbțiometrie duală cu raze X) la nivelul colului femural la înrolare în studiu și la 1 an postoperator. Aceasta s-a realizat cu ajutorul osteodensitometrului, model Discovery A (S/N 84898), versiunea 13.1.2:3 Hip. În urma evaluării, a fost calculat valoarea scorului T și Z, pe baza cărui s-a stabilit diagnosticul osteodensitometric. Scorul T reprezintă diferența dintre densitatea minerală osoasă a pacientului și valoarea medie în populația tânără, exprimată în deviații standard. Conform criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății, un scor $T \geq -1$ deviații standard este normal, un scor T cuprins între -1 și -2,5 indică osteopenia, în timp ce scorul $T < -2,5$ semnifică osteoporoză [1]. Scorul Z este definit ca diferența dintre densitatea minerală osoasă a pacientului și valoarea medie în populația de aceeași vârstă și sex.

Societatea Internațională pentru Densitometrie Clinică (ISCD) recomandă pentru femeile în premenopauză și cele de vârstă reproductivă utilizarea scorului Z, fiind mai util decât scorul T. Conform ISCD scorul $Z \leq -2,0$ reprezintă densitate minerală osoasă joasă pentru vârsta cronologică iar cel peste $-2,0$ fiind în intervalul așteptat pentru vârstă respectivă [1].

Lotul de control a fost constituit din 30 de femei fără histerectomie de vârstă similară celor incluse în lotul de cercetare care au efectuat densitometria colului femural la alte indicații.

Datele primare au fost numerizate în tabele Excel, după care au fost importate în softul de analiză statistică SPSS (versiunea 20.0; IBM, Armonk, NY, SUA). Datele de tip categorie sunt prezentate drept valori absolute și relative, mediană și valori extreme. Datele de tip continuu sunt prezentate sub formă de medie și valori extreme.

Rezultate

Vârsta pacientelor incluse în studiu a variat în limita 35 și 48 ani ($43,6$ ani $\pm 4,2$), fără diferențe semnificative în lotul de control – 39 și 48 de ani ($44 \pm 4,5$).

Analiza volumului operator a evidențiat faptul că cele mai multe histerectomii au fost fără anexectomie (în 27 cazuri). Histerectomie cu anexectomie bilaterală s-a efectuat în 3 cazuri. În 26 cazuri a avut loc histerectomie subtotală și în 4 cazuri – histerectomie totală. Abordul chirurgical a fost prin laparotomie.

Remarcăm faptul că indicația pentru histerectomie subtotală fără anexe în toate cazurile a fost miomul uterin. Cauza histerectomiei totale a fost miomul uterin asociat cu patologia colului uterin (HSIL și LSIL) iar pentru histerectomie cu ovariectomie bilaterală – miomul uterin asociat cu chisturi ovariene. Caracteristica generală a lotului cercetat sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Caracteristica generală a lotului de cercetare

Variabila	media	extreme
Vârsta, ani	43,6	35-48
Graviditatea, nr	2,5	0-5
Parietatea, nr	1,7	0-2
Avorturi, nr	0,8	0-3
IMC, kg/m^2	28,5	18-35

Compararea scorului Z la înrolare și peste 1 an după histerectomie este redată în tabelul 2. La înrolare în studiu media scorului Z a fost $-0,28$ (cu limitele $-2,2 - 1,9$) iar peste un an de la intervenție $-0,46$ ($-2,4 - 2,6$) ceea ce demonstrează scăderea densității minerale osoase la această categorie de pacienți.

Tabelul 2

Scorul Z pentru femeile cu menopauză chirurgicală

	Minimum	Maximum	Media	Deviația standard
Scor Z la înrolare	-2.2	1.9	-0.28	1.32
Scor Z peste 1 an	-2.4	2.6	-0.46	1.67

Scorul Z la femeile de vârstă reproductivă și premenopauzală la un an după histerectomie cu sau fără ovariectomie a fost mai mic în comparație cu femeile de vârstă similară cu uter intact ($-0,46$ vs $0,03$), tabelul 3.

Tabelul 3

Scorul Z la femeile cu menopauză chirurgicală și lotul de control

	Scorul Z la 1 an după histerectomie	Scorul Z la femeile fără histerectomie
Minimum	-2.4	-2.1
Maximum	2.6	1.2
Media	-0.46	0.03
Deviația standard	1.67	0.90

Notă: valoarea p - 0.31

În tabelul 4 prezentăm evoluția densității minerale osoase la femeile cu menopauză chirurgicală la înrolare și peste 1 an. Rezultatele studiului nostru denotă că 86.7 % din pacienți la înrolare aveau densitatea minerală osoasă în limitele normei iar 13.3% - densitatea minerală osoasă scăzută (estimată ca scor $Z \leq -2,0$). La un an postoperator 60% aveau densitatea minerală osoasă în limitele normei iar 40% - densitatea minerală osoasă scăzută dintre care 6.7% - osteopenie (1 caz).

Tabelul 4

Evoluția densității minerale osoase la femeile cu menopauză chirurgicală

	DMO normală abs/%	DMO scăzută abs/%
DMO la înrolare	26 (86,7%)	4 (13,3%)
DMO peste 1 an	18 (60%)	12 (40%)
Lotul de control	2 (6,6%)	28 (93,4%)

Notă: valoarea p - 0.09

S-a constatat o tendință de scădere a densității minerale osoase în mediu cu 3% pe an (limitele cuprinse între 1,6-4,2% pe an).

Discuții

Este cunoscut faptul că la menopauză pierderea de os este mai mare decât osteoformarea datorită scăderii estrogenilor iar ca urmare are loc pierderea densității minerale osoasă cu aproximativ 2% în fiecare an din primii 5 ani de postmenopauză, apoi cu 1% pe an până la sfârșitul vieții ceea ce contribuie la apariția osteopeniei, apoi osteoporozei, cu schimbarea arhitecturii osoase și cu creșterea riscului de fractură. S-a demonstrat că la femeile sănătoase terapia hormonală de substituție administrată pe durata de 2-3 ani poate avea efecte pe termen lung de a reduce riscul de osteoporoză [16].

Pe de altă parte, în pofida scăderii producției ovariene de estrogen în timpul menopauzei naturale, ovarele continuă să producă testosteron și androstendinon încă mulți ani. Acești androgeni sunt convertiți în estronă, estrogenul primar din perioada postmenopauză, în țesutul adipos, muscular și ale pielii. În contrast, menopauza chirurgicală are ca rezultat o reducere semnificativă a nivelului seric atât de testosteron cât și de estradiol. Nivelul plasmatic al androstendionei și testosteronului la femeile cu menopauză chirurgicală s-a dovedit a fi semnificativ mai mic decât la femeile cu menopauză naturală. Estrogenii și androgenii inhibă resorbția osoasă, iar androgenii cresc formarea osoasă [4, 6, 8, 11]. Așa dar, dereglările hormonale la femeile cu menopauza chirurgicală contribuie la scăderea mai evidentă a densității minerale osoase în comparație cu menopauza naturală. Ca urmare impactul asupra sănătății este mai mare iar calitatea vieții acestor paciente scade semnificativ [4].

Totodată, unii autori consideră uterul un organ hormonal important datorită secreției de prostaglandine. Prostaglandinele au fost primele substanțe identificate ca posibile regulatori locali ai răspunsurilor fiziologice și patologice la nivelul osului. Prostaglandina E2 este principalul produs al metabolismului acidului arahidonic în țesutul osos și s-a demonstrat inițial că este un stimulator puternic al reabsorbției osoase. Prostaglandina I2 și prostaglandina F2 alfa au fost, de asemenea, identificate în culturile de celule osoase și organe și pot afecta reabsorbția osoasă. Din această cauză a fost luată în considerare posibilitatea histerectomiei ca factor de risc pentru dezvoltarea osteoporozei [2].

Există multe studii despre activitatea endocrină a ovarelor după histerectomie. Se presupune că histerectomia duce la hipoenestrogenism și la reducerea producției de gonadotropine, ducând la pierderea densității minerale osoase. Identificarea timpului precis al insuficienței ovariene poate fi dificilă în cazul histerectomiei fără ovariectomie. Siddle et al au declarat că 1/3 din femeile cu histerectomie își pierd funcția ovariană în decurs de 1-2 ani după operație [2]. Cert este că insuficiența ovariană după histerectomie este un proces gradual asociat cu

fluctuații ale steroidogenezei și, prin urmare, nivelurilor de gonadotropină. Relația dintre insuficiența ovariană și osteoporoză a fost observată pentru prima dată de Albright et al. De atunci, a fost discutată relația cauzală ocazională între insuficiența ovariană și osteoporoză [10]. Scopul studiului nostru a fost de a estima modificările densității minerale osoase la femeile după histerectomie cu sau fără ovariectomie. S-a constatat o tendință de scădere a densității minerale osoase în mediu cu 3% în primul an după intervenție (limitele cuprinse între 1,6-4,2% pe an) la această categorie de paciente. Aceste rezultate sunt în concordanță cu alte studii și datele literaturii de specialitate.

Simoes RD et al. au constatat că a existat o reducere semnificativă a densității minerale osoase la nivelul coloanei vertebrale lombare și a femurului proximal la femeile după histerectomie comparativ cu femeile care nu au suportat acest tip de intervenție. Rezultate similare au fost găsite și de cercetătorii Ozkaya E et al. în studiul lor, care au constatat că densitatea minerală osoasă este semnificativ mai scăzută la nivelul colului femural în grupul femeilor cu histerectomie în comparație cu femeile aflate în menopauza naturală [2].

Gopinath RV et al. au demonstrat că densitatea minerală osoasă la femeile fără histerectomie a fost de $753,36 \pm 176,2$ g/cm² comparativ cu $973,2 \pm 108,28$ g/cm² la femeile cu histerectomie. Autorii au prezentat densitatea minerală osoasă semnificativ mai mare în grupul femeilor fără histerectomie cu o valoare $p < 0,05$ [2, 14].

În 2018 au fost publicate rezultatele unui studiu care a avut ca scop de a determina prevalența osteoporozei la femeile cu menopauza naturală și chirurgicală. În studiu au fost incluse 66 de femei: 30 cu histerectomie (cu vârsta medie 45,93 ani) și 36 fără histerectomie (vârsta medie 47,19 ani). A fost determinată densitatea minerală osoasă prin metoda DXA în ambele loturi. S-a constatat că 24 femei (80%) cu histerectomie aveau osteoporoză, 6 femei (20%) au avut osteopenie și nici o pacientă nu a avut densitate minerală osoasă în limitele normei. În timp ce la femeile din lotul de control, 14 (38,88%) au avut osteoporoză, 16 (44,44%) au avut osteopenie și 6 (16,66%) au avut densitate minerală osoasă normală. Autorii au concluzionat că osteoporoză este semnificativ mai frecventă după histerectomie (valoare $p < 0,001$) [2].

În anul 2019, în Coreea de Sud, a fost efectuat un studiu care a avut ca scop de a evalua asocierea dintre histerectomie fără/cu ovariectomie bilaterală și apariția osteoporozei. Incidența osteoporozei a fost crescută la pacienții care au suferit histerectomie, indiferent de starea ovarelor, comparativ cu lotul de control [12].

Pe de altă parte Kritz-Silverstein D et al. au examinat 447 de femei în postmenopauză și nu au găsit niciun efect al histerectomiei asupra densității minerale osoase. Un studiu similar a fost făcut de Akdemir N et al. și au constatat că histerectomia nu a avut niciun efect pe termen lung asupra densității minerale osoase [2].

Melton JL et al. au efectuat un studiu pe 9258 de paciente

și au constatat că femeile cu histerectomie sunt mai predispuse la fracturi, cu șanse de fracturi de 1,21 ori mai mari comparativ cu femeile care nu sunt supuse histerectomiei. Autorii au concluzionat că acest risc crescut de fractură s-a dovedit a fi datorat masei osoase reduse, afirmând că histerectomia duce la reducerea masei osoase și la șanse mai mari de fracturi osteoporotice [9]. Utkan Karasu A. et al. (2020) au constatat că riscul de fractură și severitatea osteoporozei nu au fost diferite la femeile cu menopauză chirurgicală comparativ cu femeile cu menopauză naturală [6].

În studiul de evaluare națională a riscului de osteoporoză (NORA), riscul de noi fracturi a scăzut semnificativ la evaluarea a 200160 de femei în postmenopauză care utilizau terapia hormonală de substituție fără antecedente de osteoporoză [15].

În studiul WHI (*Women's Health Initiative*), riscul de fractură a scăzut semnificativ cu 33% la nivelul coloanei lombare și 35% la nivelul femurului folosind terapia cu estrogen-progeasteron și cu 38% la nivelul coloanei lombară și 39% la nivelul femurului folosind terapia cu estrogen [15].

Societatea Coreană de Menopauză recomandă terapia hormonală de substituție ca fiind necesară pentru femeile cu insuficiență ovariană prematură (menopauză prematură ori indusă) pentru a preveni pierderea osoasă [15]. De asemenea și Societatea Indiană de menopauză remarcă acest aspect și recomandă continuarea terapiei până la vârsta menopauzei naturale (gradul B) [19].

Concluzii

Rezultatele studiului nostru denotă faptul că histerectomia cu sau fără ovalectomie poate fi asociată cu scăderea densității minerale osoase, risc crescut de osteoporoză și fractură. Cu cât vârsta la care se efectuează histerectomia este mai tânără, cu atât este mai mare efectul negativ asupra sănătății oaselor. Diagnosticul și tratamentul individualizat precoce pot preveni declinul funcțional al densității minerale osoase, apariția complicațiilor și menține calitatea vieții la această grupă de paciente.

BIBLIOGRAFIE

1. Camacho P. M., Petak S. M., Postmenopausal Osteoporosis Guidelines, *Endocr. Pract.*, 2020; 26 (Suppl 1).
2. Shamim S., Lal M., Shamim R. Prevalence of osteoporosis in hysterectomized as compared to non-hysterectomized women in 7th decade of life. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.*, 2018; 7: 1974-8.
3. Groppa L., Deseatnicova E., Agachi S., Rotaru L., Russu E., Cepoi-Bulgac D., Osteoporoza la adult. Protocol Clinic Național, 2018; Aprobata prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr. 21 din 11.01.2018.
4. Lakshmanan K., Dhanalakshmi M. G., Ganesan A., Myneni M. Bone health after menopause: effect

- of surgical menopause on bone mineral density and osteoporosis. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* 2021; 10: 1820-3
5. Kingsberg SA, Larkin LC, Liu JH. Clinical Effects of Early or Surgical Menopause. *Obstet Gynecol.*, 2020; 135(4): 853-868.
6. Utkan Karasu A., Karasu Y. et al. Comparison of osteoporotic fracture risk in surgical and natural menopausal patients. *Turk. J. Phys. Med. Rehab.*, 2021; 67(x): ii-vi.
7. Yeh Y-T., Li P-C., Wu K-C., Yang Y-C., Chen W., Yip H-T. et al. Hysterectomies are associated with an increased risk of osteoporosis and bone fracture: A population-based cohort study. *PLoS ONE*, 2020; 15(12): e.
8. Huang G., Coviello A., LaValley M. P. et al Surgical Menopause and Frailty Risk in Community-Dwelling Older Women: Study of Osteoporotic Fractures. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2018; 66(11): 2172-2177.
9. Melton L. J., Achenbach S. J., Influence of hysterectomy on long-term fracture risk. *Fertility and Sterility*, 2007; 88(1): 152-162
10. Simoes R. D., Baracat E. C., Szjenfeld V. L. Effects of simple hysterectomy on bone loss. *Sao Paulo Medical Journal/RPM*, 1995; 113(6): 1012-1016.
11. Tuysuzoglu F. N., Ilhan G. A., Yildizhan B. The impact of surgical menopause on metabolic syndrome, bone mineral density, and vasomotor symptoms. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 2020.
12. Choi Hyo Geun et al. Increased risk of osteoporosis with hysterectomy: A longitudinal follow-up study using a national sample cohort. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2019; 220(6) 573 - 573.
13. Correa-Ochoa J. et al. Impact on quality of life and sexual satisfaction of total abdominal hysterectomy and vaginal hysterectomy in the absence of prolapsed. *Cohort study, Medellin, 2015. Revista Colombiana de obstetrica y ginecologia*, 2017; 68(1) 12-24.
14. Gopinath VR, Johnson P, Kumar AP, Pratibha M, Subhashini AS, Menon G. Prevalence of osteoporosis and evaluation of its risk factors in surgical and natural postmenopausal women: a pilot study. *Sri Ramachandra J Med*, 2010; 3(1):9-13.
15. Academic Committee of the Korean Society of Menopause, Lee SR, Cho MK, Cho YJ, Chun S, Hong SH, Hwang KR, Jeon GH, Joo JK, Kim SK, Lee DO, Lee DY, Lee ES, Song JY, Yi KW, Yun BH, Shin JH, Chae HD, Kim T. The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines. *J Menopausal Med.* 2020; 26(2):69-98.
16. Radu Vlădăreanu, Daniel Mureșan, Nicolae Suciuc, Gabriel Bănceanu, Elvira Bratilă et al. Terapia menopauzei. Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România; Colegiul Medicilor din România, 2019.
17. NICE (2019) Menopause: diagnosis and management NICE guideline. Available at: www.nice.org.uk/guidance/NG23

18. Royal College of Nursing (2020) Menopause: RCN guidance for nurses, midwives and health visitors. Available at: <https://www.rcn.org.uk/professional-development/publications/rcn-menopause-guidance-for-nurses-midwives-and-health-visitors-uk-pub-0093326>
19. Meeta M, Digumarti L, Agarwal N, Vaze N, Shah R, Malik S. Clinical practice guidelines on menopause: *An executive summary and recommendations: Indian menopause society 2019–2020. *J Mid-life Health* 2020;11:55-95.
20. Duke Appiah et al. The Association of Surgical Verses Natural Menopause with Future Left Ventricular Structure and Function: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Menopause* 2017 November ; 24(11): 1269–1276.
21. Mahajan N, Kumar D, Fareed P. Comparison of Menopausal Symptoms and Quality of Life after Natural and Surgical Menopause. *Int J Sci Stud* 2016;3(11):74-77.
22. Ortmann O, Beckermann MJ, Inwald EC, Strowitzki T, Windler E, Tempfer C; guideline group. Peri- and postmenopause - diagnosis and interventions interdisciplinary S3 guideline of the association of the scientific medical societies in Germany (AWMF 015/062): short version. *Arch Gynecol Obstet.* 2020; 302(3):763-777.