

In ricordo di Maria Orlando: salute fisica e psicologica in menopausa

Giuseppe BENAGIANO e Manuela FARRIS

*Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia e Puericultura,
Università degli Studi "La Sapienza", Roma*

Riassunto. - Negli ultimi cinquant'anni l'attesa media di vita si è allungata di una quindicina d'anni per entrambi i sessi, provocando un aumento percentuale degli anziani, che in futuro creerà - in particolare nei paesi in via di sviluppo - problemi di carattere economico, sociale e sanitario, soprattutto per la donna che, nella maggioranza dei paesi del globo, vive più a lungo dell'uomo. Globalmente, già alla fine del XX secolo, tra le persone di età superiore ai 75 anni, oltre il 60% era di sesso femminile. Tra gli anziani ed in particolare tra le donne della terza e quarta età, si verificano patologie specifiche che rappresentano un rischio per la qualità della vita di queste persone. A lungo termine due sono i tipi di patologie che maggiormente influiscono sulla donna: quella cardio-vascolare e quella neoplastica. E' oggi diffuso, soprattutto nei paesi industrializzati, l'uso della terapia sostitutiva estrogenica, anche se la problematica legata all'uso degli estrogeni in post-menopausa è lungi dall'essere chiarita. Infatti, recenti studi controllati mettono in dubbio la reale efficacia preventiva degli ormoni femminili nei riguardi della patologia cardiovascolare. In conclusione, gli anni dopo la menopausa che, in qualche caso possono addirittura superare i 40, rappresentano una sfida per la medicina e la società, sfida che va affrontata ponendo in primo piano i valori umani della solidarietà economica e sociale.

Parole chiave: invecchiamento, menopausa, terapia sostitutiva estrogenica.

Summary (*Remembering Maria Orlando: physical and psychological health during menopause*). - Over the last fifty years life expectancy has increased by some 15 years for both sexes, causing an overall increase in the elderly. This will lead in the near future, to a number of economic, social and health problems, particularly in developing countries, especially to women whose life expectancy, in general, is longer than men's. Indeed, globally, already at the end of the twentieth century more than 60% of the population over 75 years of age were women. Among the elderly, and in particular among women in the third and fourth age, age-specific pathologies jeopardize the quality of life of many. In the long run, there are two types of problems that greatly affect women: cardiovascular and neoplastic diseases. Today, especially in industrialized countries, hormone replacement therapy is in widespread use, even though problems connected with the long-term use of estrogens are still to be fully understood. In particular recent controlled clinical trials have questioned the effectiveness of estrogens in preventing cardiovascular diseases. In conclusion, the years after menopause that in some cases can exceed 40 years, represent a new challenge for medicine and society; this is a challenge that must be met by giving precedence to human values, such as economic and social solidarity.

Key words: ageing, menopause, hormonal replacement therapy.

Introduzione

Nel corso dell'anno giubilare 2000, Maria Orlando, nella sua veste di responsabile del Comitato per le Pari Opportunità dell'Istituto Superiore di Sanità, aveva voluto affrontare un tema di cui oggi si parla moltissimo, e a ragione: la menopausa e l'invecchiamento. Più che un'intuizione, la sua fu una constatazione: l'allungamento dell'attesa di vita impone, infatti, a tutti il dovere di "preparare la propria vecchiaia" e di farlo prima di esser divenuti vecchi.

Oggi, lei scomparsa prematuramente e per una malattia tipicamente femminile, ci sembra dovere di

amicizia ricordarla riprendendo questo fondamentale tema del suo convegno. Speriamo così facendo di porre in atto il bellissimo detto che recita "la morte non esiste: si muore solo quando si è dimenticati!".

L'invecchiamento

Oggi si parla molto degli anni che seguono la menopausa; se ne parla in termini di patologie da evitare, di terapie da attuare, di allungamento dell'attesa di vita e di differenze tra longevità maschile e femminile. E' però giunto il momento di allargare

questa visuale ed includere nel discorso gli aspetti non medici ma sociali: è giunto il momento di affrontare l'invecchiamento della donna in termini di uguaglianza dei sessi e di diritti umani. E' inoltre anche necessario porre l'accento non solo sulla salute fisica in menopausa, ma anche e soprattutto sulla salute psichica.

Per parlare di questi aspetti particolari della conquistata longevità occorre prendere coscienza della grande novità di questo terzo millennio che si è appena aperto, e cioè che oggi non si parla più solamente dell'esplosione demografica, ma anche, e parallelamente, dell'invecchiamento delle popolazioni, soprattutto di quelle dei paesi industrializzati. In occidente l'invecchiamento ha già prodotto gravi problemi: se l'aumento dell'attesa di vita dal 1950 al 2000 è stato di 21,5 anni per la donna e di 20 per l'uomo [1], come è possibile che l'età della pensione resti inalterata? Chi pagherà gli enormi costi legati agli anni in più che, in media, tutti noi vivremo, sia in termini di assegni mensili che di cure per coloro che le Nazioni Unite chiamano *old, old* (gli ultra ottantenni), soprattutto in paesi come l'Italia dove la bassa natalità ha già portato il rapporto lavoratori attivi/pensionati oltre l'unità?

Tabella 1. - Differenza (in anni) nell'aspettativa di vita alla nascita tra uomini e donne. Dati del 1992

Paese	Aspettativa di vita alla nascita		
	Uomini	Donne	Differenza
Federazione Russa	62	74	12
Ucraina	64	74	10
Polonia	67	76	9
Francia	73	81	8
Stati Uniti d'America	73	79	6
Giappone	76	82	6
Cina	69	73	4
Nigeria	51	54	3
India	60	61	1
Pakistan	59	59	0

Riprodotta per gentile concessione da [6].

Tabella 2. - Evoluzione nell'aspettativa di vita a 65 anni, tra il periodo 1950-1955 e quello 1985-1990

Paese	1950-1955		1985-1990	
	Donne	Uomini	Donne	Uomini
Giappone	13,5	11,4	20,2	16,2
Francia	14,4	12,1	19,9	15,3
Italia	13,3	13,0	18,5	14,6
Svezia	14,6	13,8	19,0	15,0
Gran Bretagna	14,6	11,8	17,7	13,8
Australia	14,9	12,2	18,8	14,7
Stati Uniti d'America	15,4	13,0	19,0	15,0

Riprodotta per gentile concessione da [8].

Il problema è però grave anche nei paesi in via di sviluppo, dove gli anziani aumentano, nonostante attualmente non è raro trovare paesi nei quali oltre il 50% della popolazione ha meno di 20 anni [2]. Ed è per questo che un africano, Tullanian [3], ha potuto esclamare: "la longevità è stata la nostra chimera per secoli, e adesso che l'abbiamo trovata ci possiamo permettere di conservarla?". Ciò perché negli anni 1990-1995, mentre la popolazione del globo è aumentata ad un ritmo dell'1,7%, la parte più anziana della popolazione (da 65 anni in poi) è aumentata al ritmo del 2,7% [4]. Nel 1993, gli anziani oltre i 65 anni rappresentavano il 4,6% del totale nei paesi in via di sviluppo ed il 12,6% del totale nei paesi industrializzati [4]. Ad onor del vero va detto che è semplicistico parlare in generale di paesi in via sviluppo, perché all'interno di questa categoria esistono variazioni notevoli, ad esempio tra i paesi del continente Africano e quelli dell'Asia orientale o dell'America latina.

Bisogna dire che un po' dappertutto oggi ci si rende conto che la popolazione invecchia; ciò che non è compreso appieno è il fatto che avere una popolazione di anziani rappresenta una situazione del tutto nuova nella nostra storia e che nessun paese ha finora realmente affrontato le conseguenze di questo progressivo invecchiamento dei propri cittadini.

A dire il vero, la situazione comincia a cambiare: l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato il 1998 "l'anno delle persone anziane" con un semplice ma suggestivo slogan: invecchiare attivamente. L'OMS ha anche pubblicato nel 1996 un documento intitolato *Women, ageing and health* [5] il quale prende in considerazione tre grandi problemi: il proporzionale aumento delle donne anziane in tutto il mondo; il crescente numero di anni che le donne vivono dopo i 50 anni (cioè in menopausa); la grande urgenza di migliorare le condizioni di salute di queste donne.

Le statistiche sugli anziani

Parlando di anziani, la prima realtà con la quale bisogna confrontarsi è quella della differenza tra uomini e donne per quanto riguarda l'aspettativa di vita. La Tab. 1 mostra la situazione di alcuni dei paesi più significativi [6].

E' da sottolineare come questa differenza non è uguale in tutti i paesi, e che là dove non esiste differenza - come in Pakistan o in India - ne è causa il violento intervento degli uomini [7].

E' anche importante notare che, mentre l'aspettativa di vita è definita come il numero di anni che, in media, un neonato potrà vivere, la differenza tra uomini e donne permane anche se si valuta l'attesa di vita all'età di 65 anni [8], come indicato dalla Tab. 2.

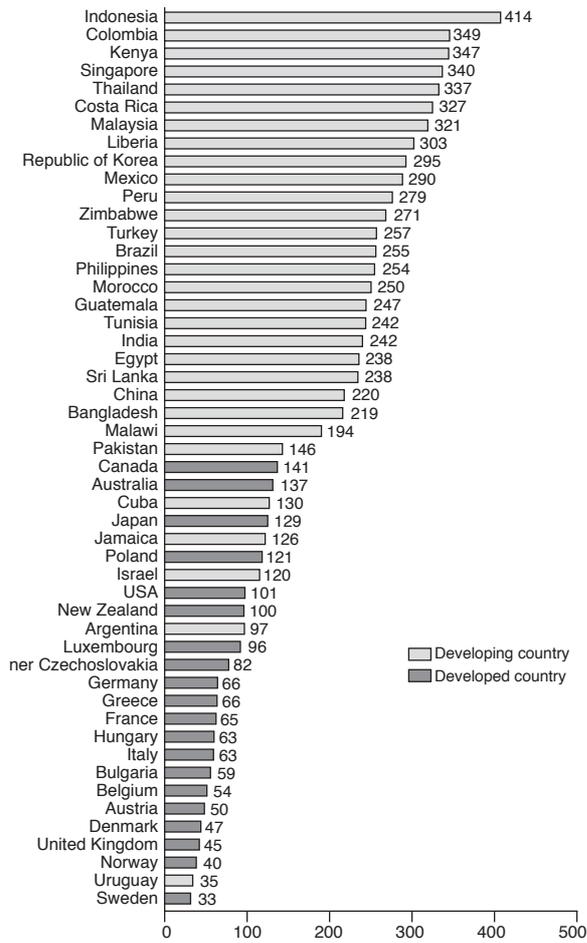


Fig. 1. - Aumento percentuale della popolazione con più di 65 anni nei principali paesi tra l'anno 1990 e l'anno 2025. Riprodotta per gentile concessione da [6].

Globalmente, nel 1994 fra le persone di 65 anni ed oltre vi erano 141 milioni di uomini e 187 milioni di donne, con un eccesso dunque di donne di 46 milioni. Fra le persone oltre i 75 anni vi erano 44 milioni di uomini e 70 milioni di donne; in altre parole, fra i più anziani il 62% era rappresentato dalle donne [1]. Queste cifre sono destinate ad aumentare considerevolmente.

Il grafico presentato nella Fig. 1 e pubblicato dall'OMS, mostra due fenomeni distinti, ma entrambi importanti: prima di tutto che nella prima parte del XXI secolo vi sarà un'esplosione di anziani; in secondo luogo che questa esplosione avverrà soprattutto nei paesi in via di sviluppo, cioè proprio in quelle zone dove sarà più difficile far fronte al problema [6].

Vi è poi una terza considerazione: tra gli anziani del futuro la proporzione delle donne è destinata a crescere; per rendersene conto basta leggere i dati della

Tab. 3, che mostrano la distribuzione in percentuale del cosiddetto *gravame relativo delle malattie* (ciò che gli americani chiamano *burden of disease* e che rappresenta l'importanza relativa, in termini di conseguenze economico-sociali, delle varie malattie) tra le persone oltre i 60 anni [9].

Chiaramente, ci sono delle differenze tra uomini e donne, con un maggior numero di donne con malattie cerebrovascolari ed un maggior numero di uomini che presentano malattie tumorali e tubercolari.

Un grande problema è quello della salute complessiva delle donne anziane. In alcuni paesi la maggioranza degli anni che restano da vivere ad una donna di 60 anni è gravata da problemi come l'incontinenza, l'abbassamento della vista, la sordità, la ridotta mobilità, ecc. In altri, sono invece le conseguenze della povertà (malnutrizione, difficile accesso al sistema sanitario, infezioni, ecc.) ad avere importanza. E' dunque chiaro che le donne pur avendo l'opportunità di vivere più a lungo degli uomini, sono però condannate ad una qualità di questi "anni aggiunti" piuttosto scarsa.

Gli aspetti sociali

C'è una dimensione particolarmente penosa in questa longevità femminile: la solitudine. In percentuale le donne con più di 60 anni che vivono sole sono, nella maggior parte dei paesi del mondo, il doppio rispetto agli uomini [6]. Si tratta evidentemente di vedove. Tutto ciò comporta delle conseguenze economiche: le donne sole spesso non hanno denaro sufficiente per condurre una vita soddisfacente, per curarsi nel caso di una malattia, ecc.

Il fenomeno al quale assistiamo oggi è che, mentre aumenta la densità della popolazione, aumentano anche paradossalmente la solitudine e l'isolamento

Tabella 3. - Distribuzione percentuale del *burden of diseases* (gravame delle malattie) nella popolazione di oltre 60 anni

Causa	Donne	Uomini
Patologia cerebrovascolare	16,5	13,8
Cardiopatía ischemica	11,6	11,7
Neoplasie maligne	10,4	14,5
Pneumopatie ostruttive croniche	8,1	9,6
Morbo di Alzheimer ed altre demenze	4,8	4,1
Infezioni respiratorie	4,6	4,0
Peri-, endo-, miocarditi	3,6	3,6
Diabete mellito	2,4	1,5
Tubercolosi	1,9	4,0
Cirrosi	1,2	2,1

Riprodotta per gentile concessione da [9].

delle persone anziane in generale e delle donne in particolare. Due tipi di fattori contribuiscono ad aggravare questa situazione: la progressiva scomparsa della famiglia tradizionale e la presenza di una specifica morbilità dell'età avanzata.

La dichiarazione finale della Conferenza del Cairo su Popolazione e Sviluppo del 1994 dice testualmente: "L'aumento costante del numero delle persone anziane nel seno delle popolazioni dei vari paesi, in cifre assolute ed in percentuale in rapporto alla popolazione attiva, porta con sé delle conseguenze significative per la maggior parte dei paesi, particolarmente per ciò che riguarda la capacità futura di sopravvivere delle modalità - sia ufficiali che private - che esistono oggi per aiutare gli anziani". La dichiarazione continua dicendo: "Sarà auspicabile che i governi, in collaborazione con le organizzazioni non governative ed il settore privato, rinforzino i sistemi di sostegno ufficiali e privati così come i sistemi di protezione in favore delle persone anziane eliminando ogni forma di violenza e di discriminazione contro queste ultime, in tutti i paesi, prestando una particolare attenzione ai bisogni delle donne anziane" [10].

Le patologie tipiche della menopausa

Il benessere delle donne in menopausa coinvolge una serie di argomenti relativi al concetto di *healthy life expectancy*, ossia una vita non in assenza di malattia, che sarebbe inverosimile vista la maggiore incidenza di patologie con l'avanzare degli anni, ma di una vita in relativa buona salute, senza limitazione delle funzioni conseguenti a una o più patologie croniche.

A questo proposito, il rapporto ufficiale della riunione sulla menopausa organizzata dall'OMS nel 1996 [11] riporta i dati sul rapporto che esiste tra le

principali patologie, nelle varie fasce di età, tra i due sessi; questi dati sono illustrati nella Fig. 2.

La menopausa è il momento della vita della donna in cui termina la capacità riproduttiva. In questo periodo della vita si realizzano una serie di cambiamenti fisiologici dovuti in parte alla cessazione della funzionalità ovarica, e quindi correlati alla menopausa, e in parte al processo di invecchiamento per sé.

I disturbi a breve e medio termine

I disturbi più comuni dovuti alla carenza estrogenica sono la *sintomatologia vasomotoria* e quella *genito-urinaria*. L'85% delle donne in menopausa riferisce di avere una sintomatologia vasomotoria, che nel 15 % dei casi provoca disturbi del sonno e l'interruzione delle normali attività giornaliere, influenzando così la qualità della vita [12].

Per quanto riguarda i *disturbi genito-urinari*, la secchezza vaginale è il sintomo più frequentemente riportato, e nella maggior parte dei casi, si manifesta con dispareunia durante il rapporto sessuale, affliggendo quindi anche la sessualità [13].

La patologia a lungo termine

Oltre a causare la comparsa di disturbi a breve e medio termine, quali appunto la sintomatologia vasomotoria e genito-urinaria, la carenza di steroidi sessuali può influenzare la morbilità e la mortalità causa-specifica negli anni successivi la menopausa. I due gruppi di patologie maggiormente interessati da questo incremento sono la patologia cardiovascolare e la patologia neoplastica.

Nei paesi industrializzati, la mortalità per patologie cardiovascolari - fino a 50 anni di età - è inferiore nelle donne rispetto agli uomini della stessa fascia di età;

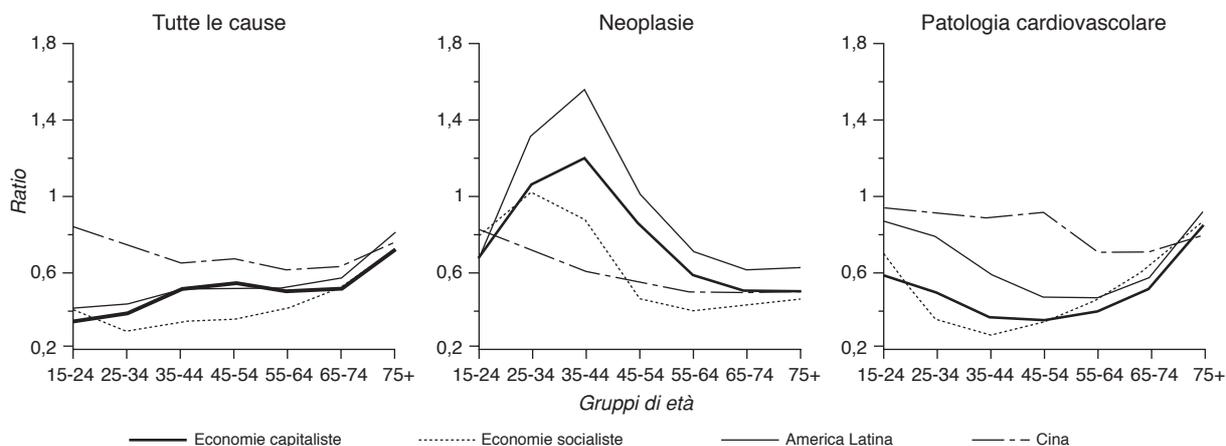


Fig. 2. - Rapporto tra i due sessi per la frequenza delle cause di morte per le principali patologie nelle varie fasce di età. Riprodotta per gentile concessione da [11].

tuttavia questa differenza si riduce notevolmente dopo la menopausa, tanto che nella fascia d'età tra i 75 e gli 85 anni il rapporto tra la mortalità dei due sessi si avvicina all'unità [11] (vedi Fig. 2). Circa la metà delle donne in post-menopausa sviluppa una coronaropatia, e un terzo circa alla fine morirà a causa di questa patologia; la maggioranza delle donne in questa fascia d'età presenta almeno un fattore di rischio per coronaropatia.

Gli estrogeni hanno un'azione sia a breve che a lungo termine sul sistema cardiovascolare. La prima, non genomica, provoca vasodilatazione, mentre la seconda, genomica, è mediata dai recettori per gli estrogeni, agisce sul danno vascolare e previene l'aterosclerosi [14].

Fino alla recente pubblicazione dei dati relativi agli studi HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) [15], ERA (*Estrogen Replacement and Atherosclerosis*) [16] ed WHI (*Women's Health Initiative*) [17], si riteneva generalmente che la terapia ormonale sostitutiva riducesse significativamente il rischio di patologie cardiovascolari nelle donne, e quindi potesse essere utilizzata come prevenzione primaria nei confronti delle patologie cardiovascolari. Questi studi hanno invece mostrato che, almeno nel primo quinquennio di trattamento, non vi è stata alcuna riduzione negli incidenti cardiovascolari, anzi è persino possibile che vi sia un lieve, non significativo, aumento del rischio. Alla luce di questi risultati, si ritiene che per ottenere una riduzione degli eventi cardiovascolari nella donna in post-menopausa si debba puntare sulla promozione di un miglior stile di vita, associato ad una serie di presidi terapeutici specifici [18].

La menopausa e l'età alla menopausa hanno un significativo impatto sul rischio di cancro della mammella e su altre neoplasie ormono-dipendenti: oltre al fatto che vi è un aumento dell'incidenza di queste patologie con l'età, l'aumento del rischio è anche associato a una maggiore età alla menopausa [19], che in media si verifica all'età di 51 ± 2 anni.

Uno degli argomenti che preoccupa maggiormente è la relazione tra l'uso di terapie ormonali sostitutive e l'aumento di rischio neoplastico [20]. Relativamente al cancro della mammella, una recente re-analisi [21] di 51 studi epidemiologici condotta in 21 paesi su 52 705 donne con neoplasia mammaria e 108 411 controlli, ha mostrato un aumento del rischio relativo del 2,3% di sviluppare la neoplasia per ogni anno d'uso di terapia sostitutiva. Tale rischio è paragonabile a quello dato da una maggiore età alla menopausa, in quanto il rischio aumenta del 2,8% per ogni anno in più rispetto all'età della menopausa. Lo studio recentissimo denominato WHI (*Women's Health Initiative*) [17] ha identificato un rischio relativo per il cancro della mammella di 1,26 (intervallo di confidenza al 95%: 1,00 – 1,59). Gli altri fattori di rischio, in aggiunta all'età, che hanno un

maggior impatto sulla probabilità di sviluppare una neoplasia sono tutti relativi allo stile di vita: il consumo di bevande alcoliche, la mancanza di regolare esercizio fisico, un Indice di Massa Corporea (*Body Mass Index*) elevato ed un aumento di peso superiore a 20 kg oltre la media. Donne con questi fattori negativi, dopo la menopausa presentano un aumento di rischio maggiore rispetto alle donne che fanno uso di terapia sostitutiva, anche per 15 anni [22]. Inoltre il rischio associato all'uso di terapie ormonali sostitutive si riduce notevolmente alla sospensione fino ad annullarsi quasi del tutto dopo 5 anni dalla sospensione [21].

Complessivamente si ritiene che la mortalità globale tra le donne che utilizzano la terapia ormonale sostitutiva e coloro che non ne fanno uso, sia in sostanziale equilibrio, nel senso che il rischio globale di mortalità non si modifica [17, 21].

La patologia psichica

I principali disturbi della sfera psichica osservabili in menopausa consistono in depressione e ansia.

Non è facile stabilire quanto tale sintomatologia sia da riferire a cause organiche e quanto peso invece abbiano le componenti psicologiche e sociali; tanto più che non è stata riportata ad oggi alcuna associazione evidente tra i livelli di estrogeni in menopausa e l'insorgenza di depressione clinica. In ogni caso la presenza di eventi stressanti, oltre a incidere sulla qualità di vita, può peggiorare patologie preesistenti [12].

La menopausa nella donna comporta quasi sempre una crisi d'identità sessuale alla quale contribuiscono senza dubbio, oltre a semplici fattori fisici, anche la perdita della funzione riproduttiva, la diminuzione della libido e del desiderio sessuale.

Conclusioni

E' chiaro che la menopausa è una delle grandi sfide per la ginecologia del XXI secolo. Una sfida che è molto più di una sfida per la medicina; è una sfida per ogni società umana che bisogna affrontare in modo umano. Ed il valore umano più importante è l'ideale della compassione e della grazia associate all'amore. Come diceva Ratanakul, è il dare senza chiedere, è l'abnegazione, è il sacrificio volontario dei nostri diritti, ben al di là di ciò a cui noi siamo socialmente obbligati [24].

Il ricordo di Maria Orlando ci indirizza senza ombra di dubbio in questa direzione: lei nella sua vita, purtroppo breve, ma sicuramente intensamente vissuta, ci ha mostrato con l'esempio quotidiano cosa volesse dire dare senza chiedere nulla in cambio; cosa fosse

l'abnegazione e il desiderio di aiutare chi avesse bisogno, o solo chi le era accanto e con lei condivideva il lavoro quotidiano.

Noi ci auguriamo che il suo ricordo aiuti le tante donne che affrontano l'invecchiamento, e la solitudine che purtroppo spesso ne consegue. Un invecchiamento che lei non ha avuto la ventura di affrontare.

Ricevuto il 16 settembre 2002.

Accettato il 27 novembre 2002.

BIBLIOGRAFIA

- United Nations - Department for Economic and Social Information and Policy Analysis, Population Division. *World population prospects: The 1994 revision*. New York: United Nations; 1995. (ST/ESA/SER/A/145).
- Diczfalusy E, Benagiano G. Women and the third and fourth age. *Int J Gynecol Obstet* 1997;58:177-88.
- Tulanian V. Longevity in Africa: can we cope? In: *Coordinating action on aging. Report of the first NGO/WHO Round Table*. Brazzaville Regional Office for Africa of the World Health Organization; 1988. 57 (No. 1) Annex 4: 26.
- World Health Organization. *The World health report 1995: Bridging the gaps*. Geneva: WHO; 1995.
- World Health Organization. *Women, ageing and health. Achieving health across the lifespan*. Geneva: WHO; 1996. (WHO/HPR/AHE/HPD/96.1.).
- United Nations - Department for Economic and Social Information and Policy Analysis, Statistical Division. *The world's women 1995. Trends and statistics. Social statistics and indicators*. New York: United Nations; 1995. (Series K, 12).
- Benagiano G, Pera A. A hidden tragedy: why women do not always live longer than men. *Aging Clin Exper Res* 2000;12:321-2.
- World Health Organization. *Epidemiology and prevention of cardiovascular disease in elderly people*. Geneva: WHO; 1995. (WHO Techn Rep Ser, 853).
- The World Bank. *World development report 1993. Investing in health*. Oxford: Oxford University Press; 1995.
- United Nations. *International Conference on Population and Development*. Cairo, Egypt, 5-13 September 1994. New York: United Nations; 1994. (A/CONF.171/13).
- World Health Organization. *Research on the menopause in the 1990s*. Geneva: WHO; 1996. (WHO Techn Rep Ser, 866)
- Kronkemberg F. Hot flashes. In: Lobo RA (Ed.). *Treatment of the postmenopausal woman: basic and clinical aspects*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 1999. p. 157-77.
- Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000;96:351-8.
- Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999;340:1801-11.
- Huleey S, Grady D, Bush T, Furberg K, Herrington D, Riggs B. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13.
- Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl Med J* 2000;343:522-9.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-33.
- Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000;343:16-22.
- Pike MC. Age related factor in cancer of the breast, ovary and endometrium. *J Cron Dis* 1987;40(Suppl.2):59S-69S.
- La Vecchia C, Brinton LA, McTiernan A. Menopause, hormone replacement therapy and cancer. *Maturitas* 2001;39:97-115.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
- Reid RL. Progestin in hormone replacement therapy: impact on endometrial and breast cancer. *J Soc Obstet Gynecol Can* 2000;22:679.
- Ratnam SS, Campana A (Ed.). *Proceedings of First Consensus Meeting on Menopause in the East Asian Region*. Ziest (NL): Medical Forum International; 1998.
- Ratanakul P. Health policy, ethics and human values: European and North American perspectives. In: Bankovski Z, Bryant J.H. (Ed.). *Conference highlights, papers and conclusions from the XXI CIOMS Conference*. Noordwijk aan Zee, The Netherlands, 2-5 June 1987. Geneva: CIOMS; 1988.