

폐경 비뇨생식기증후군의 비뇨의학적 재조명

민권식*

인제대학교 의과대학 / 부산백병원 비뇨의학과

*Corresponding author: kweonsikmin00@gmail.com

1. 서론

최근까지 기대여명의 급격한 상승은 우리나라를 전세계 2위의 고령화 사회로 만들었다. 그 동안 폐경의 나이는 50세 전후로 거의 변화가 없어서 그 결과 여성은 폐경 전 기간보다 폐경 후 기간이 더 길어진 삶을 살게 되었다.

폐경(menopause)은 마지막 생리를 의미하며, 생리가 중단된 후 1년이 경과되었을 때부터 폐경기(postmenopause)라고 정의한다. 갱년기(perimenopause)는 난소 기능의 변동성이 심한 기간을 말하는데, 대개 폐경 전 3년 정도, 혹은 그 이상부터 폐경 1년 후까지, 약 5년 전후의 기간을 의미한다 [1].

생식기의 변화는 에스트로겐의 결핍에 따른 점진적인 위축으로 설명할 수 있는데 질 건조, 질 소양증, 외성기의 화끈거림, 성교통, 질 출혈과 같은 증상이 관찰된다. 다른 한 축인 하부요로계의 조직도 위축이 진행되어 빈뇨, 요절박, 요실금, 배뇨통, 재발성 요로감염 같은 요로계 증상이 나타난다. 그러나 과거에는 폐경기 여성에서 요로계의 변화와 생식기의 변화는 항상 별개의 개념으로 진행되었고 그로 인해 비뇨의학과는 요로계만, 부인과는 생식기에만 임상적 관심을 두었으나 그 어느 쪽도 폐경기 후 발생하는 증상이 적절하게 해소되지 않았다. 2014년 생식기 및 요로계 증상 모두 에스트로겐 결핍으로 인해 발생하는 증상이라는 증거에 기반하여, 두 증상에 대한 통합 차원에서 폐경 비뇨생식기증후군(Genitourinary Syndrome of Menopause; GSM)을 새로이 명명하였다 [1]. 이로써 폐경기로 인해 발생하는 비뇨생식기계 문제는 비뇨의학과나 부인과, 어느 한 분야에 한정된 것이 아니라 공통적인 문제이고 요로계의 문제도 폐경기와 깊이 연루되어 있다는 큰 명제를 정리하였다. 2014년 명명된 GSM에 대해 비뇨의학과적으로 이해하고 접근하자는 의미에서 최신 학술적 증거를 중심으로 기술하고자 한다.

 OPEN ACCESS



The Association of Korean Urologist
2(3):85-91, 2021
URL: www.urodigest.com

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2021 by The Association of Korean Urologist. All Rights Reserved.

2. 생식기 및 요로계에 대한 성호르몬의 역할

여성호르몬은 에스트로겐과 프로게스테론의 두 종류가 있으나 비뇨의학과 입장에서는 에스트로겐의 이해도가 더 중요하여 지면 상 에스트로겐만 기술하도록 한다.

2.1. 생식기에 대한 역할

에스트로겐은 이미 잘 알려진 바와 같이 질, 소음순과 대음순을 포함하는 여성생식기 전반에

영향을 미친다. 에스트로젠은 여성생식기에서 질 상피가 다층으로 유지되게 하여 질 점막 보호성을 증가시키고 조직 내 콜라겐 및 탄성섬유 양을 유지하여 성관계 시 질의 탄성도 및 확장성을 높인다. 질 내 결합조직의 밀도 증가, 피하 조직의 혈관을 풍부하게 하며 질 평활근도 발육시키고 유지되도록 한다. 소음순에도 충분한 혈관 분포를 유지하게 하여 울혈이 유도되도록 한다. 생리적으로는 성관계를 할 때 질 분비물 생산을 유도하고 질 침부의 탄성과 유연성을 유지하며 질 내 산도를 유지하게 한다 [2].

2.2. 요로계에 대한 역할

에스트로젠 수용체는 생식기에만 분포하는 것이 아니고 하부 요로계에도 존재하면서 요자제에 관련하여 일부 역할을 담당한다. 에스트로젠 수용체는 모든 하부 요로에 분포하는 것은 아니며, 근위부 및 원위부 요도의 편평상피세포에는 발견되나 요도의 결합조직에는 발견되지 않는다 [3]. 폐경기 여성에서 에스트로젠 보충요법을 하면 질 내 중간층 및 상피세포가 증식하는데 방광 및 요도에서도 이와 같은 변화가 관찰되었다 [4]. 요도 괄약근에도 에스트로젠 수용체가 발견되는데, 괄약근의 긴장 상태를 유지시키는 것으로 생각되고 있다 [5]. 에스트로젠 수용체가 방광삼각부에서 발견되나 방광 천정부에서는 발견되지 않았다 [3]. 골반근육 중에서는 치골미골근과 골반저근의 근육층에서 에스트로젠 수용체가 발견되지만 항문외림근에서는 존재하지 않는다 [6].

에스트로젠은 방광과 요도에서 요자제 기전에 중요한 역할을 하는데, 그 기전은 요도 출구 저항을 증가시키거나 방광의 감각 역치를 증가시키는 방법, 혹은 요도 평활근의 아드레날린 수용체의 민감도를 증가시켜 괄약근 수축력을 증가시키는 방법, 등일 것으로 추정되고 있다 [7,8].

생리 직전에 여성의 37%가 하부요로증상을 악화·경험하며 요역동학 검사의 지표들이 주기적인 변화를 보인다는 연구를 근거로 에스트로젠이 요로계에서도 생리 주기에 따라 주기적인 변화를 유발하는 것으로 확인되었다 [9]. 또한, 임신을 하지 않은 폐경기 전 여성에서 요도 내압을 측정된 결과, 혈 중 에스트라디올이 증가함에 따라 생리주기 중앙 시기에 기능적 요도 길이가 증가한다는 문헌도 보고된 바 있다 [10]. 이러한 사실은 폐경기 여성에 비하여 폐경 전 여성의 최대 요도압 및 최대 요도폐쇄압이 유의하게 높다는 연구 결과와도 일치되는 소견이다 [9].

폐경기 여성은 요속의 저하, 잔뇨의 증가, 방광 용적 감소, 최대배뇨압의 감소 및 방광 내 충만압의 증가를 보인다 [11]. 특히 방광 유순도는 나이가 들어 감에 따라 감소하게 되어 첫 요의 때의 방광 용량과 기능적 방광 용량이 감소하게 된다. 이러한 결과는 폐경기에 따른 에스트로젠의 감소로 인해 방광 감각의 변화, 에스트로젠의 방광근 수축 억제 효과의 감소를 초래하여 발생하는 것으로 생각된다. 그 근거로는 에스트로젠 보충요법을 받는 폐경기 여성이 유사한 나이의 일반 폐경기 여성에 비해 방광 용량이 더 증가하는 결과에서 추정할 수 있다 [11].

코크란 메타 분석을 보면, 폐경기 여성의 하부요로증상 환자에서 에스트로젠 국소 투여는 위약 대비 요실금을 개선시키고(RR 0.74; 95% CI: 0.64-0.86) 요절박과 빈뇨도 개선시켰다 [12]. 과민성방광에서 에스트로젠의 치료 효과를 확인하기 위해 무작위 위약 대조 연구(RCT)를 메타 분석한 결과, 에스트로젠 치료는 절박성 요실금, 빈뇨, 야간뇨에서 위약보다 유의하게 우수한 개선 효과를 보였고 질 내 국소 투여에서는 요절박 증상의 개선도 관찰되었다 [13].

3. 폐경 요로생식기증후군

2014년 ISSWSH (International Society for the Study of Women's Sexual Health)와 NAMS (North American Menopause Society)는 새로운 용어를 정의하였다. 과거에는 폐경기 이후의 상태를 의미하는 용어로 흔히 위축성 질염이나 외음부 위축으로 표현하였다. 그러나 이 용어에는 폐경 여성의 삶의 질에 지대한 영향을 미치는 하부요로증상

이 포함되어 있지 않다. 하부요로증상도 폐경기로 인해 유발, 악화되는 것을 고려하면 새로운 용어의 필요성이 제기되었다. 그래서 폐경으로 인해 유발되는 요로계와 외생식기의 증상 전체를 아우르는 GSM을 제창하였다 [1]. 'Urogenital syndrome of menopause'로 명명하지 않은 이유는 두 증상 군 중 외생식기를 포함하는 성적 증상이 주된 부분이고 에스트로겐 보충요법을 하였을 때 성적증상의 개선이 요로계 증상보다 좀 더 직접적이라는 개념이 더해져서 GSM으로 결정되었다. 용어명에서도 드러나듯이 요로생식기에 초점이 맞춰져 있기 때문에 안면 홍조, 식은땀, 열감 같은 혈관운동 증상의 유무는 고려대상이 아니다 [1].

VIVA (Vaginal Health: Insights, Views and Attitudes) 연구에 따르면 폐경기 여성의 45%가 질 관련 증상을 호소하지만 그 중 4%만이 이 증상과 폐경기와의 연관성을 알고 있었다고 보고하여, GSM은 매우 흔하고 폐경기와의 상관관계도 매우 뚜렷한데도 불구하고 환자가 그 내용을 잘 인식하지 못하는 실정을 잘 보여주고 있다 [14].

GSM의 진단은 폐경기 여성에서 환자의 증상에 기반을 둔다. 추가적인 진단이나 치료의 반응을 비교하기 위해 내진을 시행하는 것이 도움이 된다.

4. 폐경 요로생식기증후군의 증상

일반적으로 나타나는 외생식기 증상은 질 건조, 질 자극, 질 소양증, 질 윤활 결핍, 외성기의 불편한 통증, 질의 기능 장애, 등이 있고 내진 시 관찰할 수 있는 징후로는 건조하고 창백한 질 점막, 질 횡주름 소실, 탁한 질 분비물, 질 조직 탄성 저하, 질구의 협착, 음핵의 위축, 반복되는 염증과 피부 위축으로 음핵 포피의 포경, 등이 나타날 수 있다. 증상의 정도나 종류는 질의 위축 정도에 따라 다양하게 나타날 수 있다.

성적 증상은 가장 흔한 것이 에스트로겐과 더불어 안드로겐의 감소로 인한 성욕의 감소 및 성적흥분 저하이며, 질 첩부의 유연성과 탄성이 감소하고 질 상피가 얇아져 성교통도 흔히 유발된다. 질의 위축 정도가 심화하면 질 점막의 취약으로 삽입 성관계 후 질 작열감, 자극 증상, 질 열상, 심하면 질 출혈도 발생한다. GSM이 이런 직접적인 이유로 성기능에 영향을 미친다 하더라도 성기능장애의 증상은 신체적인 요인 뿐만 아니라 심리적 요인, 대인 관계, 사회문화적 영향을 많이 받는다. 나이, 사회적 역할, 신체적 건강, 파트너와의 관계, 정신과적 요인, 등은 폐경기와 무관한 요인이지만 성기능과의 상관관계가 매우 높다는 것을 잊지 말아야 한다 [15].

일반적인 요로계 증상으로는, 에스트로겐 결핍과 노화과정으로 방광의 해부학적 변화가 초래되어 방광 유순도가 감소하고 배뇨통, 빈뇨, 요절박, 절박성 요실금, 등을 호소할 수 있다. 또 폐경기로 요도 점막 위축, 요도구 협착, 질구의 변형으로 요도구가 상대적으로 돌출되거나 요도점막 탈출 등이 초래되면 물리적인 자극이나 외상에 취약해진다. 특히 요로계 증상은 질 위축이 심할수록 잘 드러나며 삶의 질 저하와 직접적인 상관 관계가 있다. 질 내 상피가 얇아지면 글라이코젠화상피세포가 감소하여 질 내 pH가 증가하고, 질 내 미생물 군집이 변화하여 요로감염이 증가하는 요인이 된다 [16].

5. 폐경요로생식기증후군의 치료

GSM의 치료는 에스트로겐 결핍을 겨냥한 호르몬 보충요법과 호르몬 투여를 두려워할 때 이용할 수 있는 비호르몬 요법이 있다. GSM은 에스트로겐 결핍에 의한 것이므로 요로생식기의 복원을 위해서는 여성호르몬 보충요법이 가장 이상적인 방법이다 [1,17,18].

5.1. 여성호르몬 보충요법

혈관운동 증상 같은 폐경 증상은 개선을 위해 전신투여가 필요하지만 GSM의 증상 개선을 위한 호르몬 치료는 국소

치료만으로 가능하다. 호르몬 질 내 투여는 저용량으로도 빠른 효과를 보이며 전신 흡수가 거의 없어 여러가지 부작용으로부터 안전하다고 입증되어 있다 [1,17,18].

질 내 에스트로겐 투여 관련 44개 RCT에 대한 메타분석을 보면 절박성 요실금과 재발성 요로감염에 효과적인 것으로 보고하고 있고 낮은 등급의 결과로는 배뇨통, 빈뇨, 요절박, 야간뇨, 복압성 요실금까지 개선되는 것으로 보고하고 있다 [19]. 코크란 리뷰를 보면, 국소 투여에 대한 상대 위험도는 0.74로 요실금을 개선시키는 것으로 나타났지만, 에스트로겐 단독, 혹은 프로그스테론 병용 전신 투여는 상대 위험도 1.32로 오히려 요실금을 악화시키는 것으로 보고하였다 [12]. 재발성 요로감염이 있는 폐경기 여성에서 에스트라올(Ovestin®)을 이용한 국소 치료에 대한 RCT는 연 발생률이 위약 5.9회에 비해 0.5회로 유의하게 줄어든 보고를 하였다 [16,20]. Eriksen의 무작위 연구에서도 재발률을 감소시키고 재발하더라도 그 간격을 연장시키는 효과를 보였다 [21]. 그러나 NAMS의 GSM에 대한 2020 업데이트에서는, GSM 환자에서 요로계 증상만을 위해 투여할 때는 투여 3개월 후, 개선이 없다면 호르몬 투여를 중단하고 다른 치료법을 찾도록 권고하고 있다 [18].

질 에스트로겐의 부작용은 질 분비물, 질 캔디다증, 질 출혈, 유방 통증, 등이 나타날 수 있으나 대부분 질 내 증상으로 국한된다. 질 내 저용량 에스트로겐 투여는 전신적으로 전혀 흡수가 되지 않는 것은 아니나 흡수가 되더라도 투여 전후 에스트로겐의 혈중 농도에는 차이가 없어서 폐경기 여성의 범위 내를 유지한다. 임상적으로도 2016년 코크란 리뷰나 2020년 RCT 메타분석의 결과처럼 자궁내막의 증식, 정맥혈전증의 위험도는 증가하지 않는 것으로 확인되었다 [22,23]. 45,000명에 대한 WHI의 코호트 관찰 연구에서도 심혈관계 질환이나 유방 및 자궁내막암의 위험도는 증가하지 않는 것으로 보고하였다 [24]. 또한 27년간 58개 관찰 연구에 대한 2019년 메타분석 결과도 에스트로겐 국소 투여는 유방암과 상관관계가 없었다 [25].

질 내 에스트로겐 투여라도 진단되지 않은 질 출혈 상태는 금기이며 먼저 질 출혈의 원인을 파악하여야 한다. 그러나 에스트로겐 의존성 암이 있는 경우라도 금기는 아니며 관련 전문의, 환자와 충분한 상의 후 투여하도록 권고하고 있다 [18]. 다만 유의할 것은 질 내 투여 약제 설명문에는 에스트로겐 의존성 암, 심혈관 질환, 정맥 혈전증에는 금기로 기술되어 있어서 환자에게 충분한 설명이 필요하다. 전신 투여와 국소 투여의 차이를 설명하는 것이 도움이 되고 적절하리라 생각된다.

국소 투여는 수 주 내에 효과가 나타나며 12 주 정도면 최대 효과에 도달한다. 지속 투여를 위한 기간은 정해져 있지 않으며, 주기적으로 중단해 보고 증상이 지속되고 환자가 원하면 투여 기간의 제한은 없다 [18]. 그리고 자궁이 있는 환자라도 프로그스테론의 병용이 필요 없으며 질 출혈이 있지 않는 한 자궁내막에 대한 주기적 검사도 필요 없다 [18,22].

질 내 DHEA도 GSM 증상 개선에 도움이 되는 것으로 보고되고 있으나 국내에는 없다 [18].

GSM의 증상 조절을 위해 전신적 에스트로겐 투여는 권하지 않으나 ospemifene은 예외적이다. Ospemifene은 전신적 투여를 위한 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM)로 외성기와 골조직에는 강한 에스트로겐 효과, 유방에는 중성적, 자궁내막과 심혈관계에는 최소한의 에스트로겐 효과를 보이는 합성 약물로서 성교통, 질 위축을 포함하는 생식기 증상과 요로감염의 빈도를 낮추는 효과가 보고되었으나 아직 국내에는 도입되지 않았다 [26].

5.2. 비호르몬 요법

- 생활양식 조정: BMI가 증가하면 복압이 상승하여 성기능 장애 및 요실금의 위험이 증가하므로 체중 관리는 폐경기 여성에서 필수적인 부분이다.

- 윤활제 및 보습제: 경도의 GSM 여성에게 1차적으로 권유하는 치료이다 [18]. 보습제도 단기 RCT에서 증상의 호전이 확인되었다. 윤활제는 규칙적으로 사용하면 남녀 모두에서 성적 흥분이 증가하고 극치감에 쉽게 도달하는 결과를 보였다. 특히 한 연구에서는 고삼투압성을 보이는 수성 윤활제보다 실리콘계 윤활제가 질 내 세포 독성도 적고 결과도 더 양호하였다고 보고하였다 [27].
- 골반저근운동(PFME): 폐경기 여성에서 PFME는 성적 증상과 요로계증상을 모두 개선시키므로 지속적인 운동을 권할 필요가 있다. PFME는 폐경기로 약해진 골반근육을 강화하여 성적 흥분, 극치감, 성적 만족도를 유의하게 높이는 것으로 보고되고 있다 [28]. 코크란 리뷰에서도 PFME가 에스트로겐 국소 치료 보다 요실금 개선에 더 효과적인 것으로 보고하였다 [12]. 기전은 골반근육 수축으로 방광근의 반사성 이완을 유도하게 되는 기전으로 폐경기 후에 나타나는 요절박, 절박성 요실금을 개선시킬 수 있다.
- 에너지 장치: 레이저나 고주파 가열 장치와 같은 에너지 장치들은 아직 GSM 증상을 호전시킨다는 증거가 부족하여 권고되지 않는다 [18].

다양한 치료법에도 불구하고 GSM 환자들은 만족하지 못하는 경우가 적지 않다. 여성호르몬을 투여한다 하더라도 해부학적 회복이 폐경 전으로 되돌릴 수는 없기 때문이다. 따라서 하부요로증상의 개선이 부족한 경우 알파 차단제, 항무스카린 약제, 베타3 작용제, 알파 작용제, 등을 추가 투여하고 필요에 따라 행동 치료를 병용하는 것이 증상을 추가로 완화시킬 수 있을 것이다.

6. 결론

지금까지의 내용을 요약하자면, 먼저 환자들이 폐경기로 인해 요로생식기에 대한 증상이 발현한다는 인식이 낮으므로 GSM에 대한 교육과 선별하려는 노력이 필요하다. 경도의 GSM에 대한 1차적 치료는 비호르몬성 윤활제나 질 보습제 사용을 권한다. 중등도 이상 GSM 환자나 1차 치료에 반응이 없는 경우 에스트로겐 국소 치료만으로 충분한 효과를 얻을 수 있다. 에스트로겐은 저용량으로 투여하되 국소 치료는 정기적인 자궁내막 조사가 권고되지 않는다. 자궁내막암의 위험도가 있는 여성은 1년 이상 투여하지 않도록 한다. 국소 에스트로겐 투여 중 질 출혈이 발생하면 질 내 초음파를 위시한 원인 조사가 필요하다. 유방암, 자궁내막암 병력이 있는 환자는 증상 정도와 환자의 의지, 해당 과와 상의 후 위험도, 등을 평가하여 치료 여부를 결정한다. GSM의 치료는 불편한 증상이 있는 동안은 적절한 관리와 함께 계속 지속하도록 권고하고 있다.

최근까지 여성의 외생식기 증상은 폐경기의 산물로, 요로계 증상은 노화에 따른 과민성 방광의 일환으로 분리시켜 접근한 결과 치료에 한계가 적지 않았다. 비뇨의학과 측면에서 외생식기의 건강과 성적 건강을 위해 국소 여성호르몬 보충요법을 시도할 수도 있겠지만 하부요로증상을 호소하는 폐경기 여성의 효과적 증상 완화, 또는 다른 치료에 반응도가 낮은 환자의 개선을 위하여 새롭게 접근할 수 있는 근거와 계기를 만든다는 의미에서 폐경 요로생식기증후군은 관심을 가져야 할 개념이다.

References

1. Society DJ et al., Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause, Maturitas, 2014
2. Nappi RE et al., Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause, Climacteric, 2014

3. Blakeman PJ et al., Mapping oestrogen and progesterone receptors throughout the female lower urinary tract, *Neurourol Urodyn*, 1996
4. Samsioe G et al., Occurrence, nature and treatment of urinary incontinence in a 70 years old female population, *Maturitas*, 1985
5. Scheiter F et al., Estrogenic sensitivity of α -receptors in the urethra musculature, *Urologia internationalis*, 1976
6. Bernstein IT. The pelvic floor muscles: muscle thickness in healthy and urinary-incontinent women measured by perineal ultasonography with reference to the effect of pelvic floor training, *Oestrogen receptor studies, Neurourol Urodyn*, 1997
7. Kinn AC et al., Oestrogens and phenylpropanolamine in combination for stress incontinence, *Urology*, 1988
8. Versi E et al., Oestrogens and lower urinary tract function. In: Studd JWW and Whitehead MI (eds) *The menopause*, Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1988
9. Hextall A et al., Hormonal influences on the human female lower urinary tract: a prospective evaluation of the effects of the menstrual cycle on symptomatology and the results of urodynamic investigation, *Neurourol Urodyn*, 1999
10. Van Geelen JM. Urodynamic studies in the normal menstrual cycle: the relationship between hormonal changes during the menstrual cycle and the urethral pressure profile, *Am J Obstet Gynaecol*, 1981
11. Robinson D. The effect of hormones on the lower urinary tract, *Menopause Int*, 2013
12. Cody JD. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women, *Cochrane Database Syst Rev*, 2012
13. Cardozo L et al., systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004
14. Nappi RE et al., *Vaginal Health: Insights Views & Attitudes (VIVA): results from an international survey, Climacteric*, 2012
15. Avis NE et al., Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women's Health Across the Nation, *Menopause*, 2009
16. Perrotta C et al., Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women, *Cochrane Database Syst Rev*, 2008
17. The North American Menopause Society. *Menopause practice: a clinician's guide*. 4th ed, Mayfield Heights, OH: NAMS, 2007
18. The North American Menopause Society. *The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society*, *Menopause*, 2020
19. Rahn DD et al., Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review, *Obstet Gynecol*, 2014
20. Raz R et al., A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections, *N Engl J Med*, 1993
21. Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infection in postmenopausal women, *Am J Obstet Gynecol*, 1999
22. Lethaby A et al., Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women, *Cochrane Database Syst Rev*, 2016
23. Constantine GD et al., Endometrial safety of low dose vaginal estrogens in menopausal women: a systematic evidence review, *Menopause*, 2019
24. Crandall CJ et al., Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study, *Menopause*, 2018

25. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence, *Lancet*, 2019
26. Schiavi MC et al., Prevention of recurrent lower urinary tract infections in postmenopausal women with genitourinary syndrome: outcome after 6 months of treatment with ospemifene, *Gynecol Endocrinol*, 2018
27. Wilkinson EM et al., Personal and clinical vaginal lubricants: impact on local vaginal microenvironment and implications for epithelial cell host response and barrier function, *J Infect Dis*, 2019
28. Franco MM et al., Pelvic Floor Muscle Training Effect in Sexual Function in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial, *J Sex Med*, 2021