

PREVENCIJA BOLESTI U MENOPAUI

R. A. Lobo, S. R. Davis*, T. J. De Villiers[†], A. Gompel[‡], V. W. Henderson**, H. N. Hodis^{††}, M. A. Lumsden^{‡‡}, W. J. Mack***, S. Shapiro^{†††} and R. J. Baber^{‡‡‡}

Department of Obstetrics and Gynecology, Columbia University, New York, NY, USA; *School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia; [†]Mediclinic Panorama and Department of Gynaecology, Faculty of Health Sciences, University of Stellenbosch, Cape Town, South Africa; [‡]UF de Gynécologie Endocrinienne, Université Paris Descartes, AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Paris, France; **Departments of Health Research & Policy (Epidemiology) and of Neurology & Neurological Sciences, Stanford University, Stanford, CA, USA; ^{††}Atherosclerosis Research Unit, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA; ^{‡‡}Professor of Medical Education and Gynaecology, Clinical lead for Reproductive and Maternal Medicine, University of Glasgow, UK; ***Department of Preventive Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA; ^{†††}Department of Public Health and Family Medicine, University of Cape Town Medical School, Cape Town, South Africa; ^{‡‡‡}Sydney Medical School, The University of Sydney, NSW, Australia

Ključne reči: PREVENCIJA, MENOPAUI, GOJAZNOST, KARDIOVASKULNA OBOLJENJA, OSTEOPOROZA, KOGNICIJA, DEMENCIJA, RAK, HORMONSKA TERAPIJA

Correspondence: Professor R. A. Lobo, Department of Obstetrics and Gynecology, Columbia University, New York, NY, USA; e-mail: ral35@columbia.edu

This paper was published in the October 2014 issue of *Climacteric: Climacteric* 2014;17:540–56

(c) 2014 International Menopause Society

ABSTRAKT

Žene mogu da očekuju da će provesti više od trećine života u menopauzi. Početkom šeste decenije, javljaju se brojna hronična oboljenja, koja mogu uticati kako na kvalitet, tako i na dužinu života. Početak menopauze predstavlja mogućnost za preventivnu strategiju koja bi poboljšala kvalitet života i produžila njegovu dužinu. Gojaznost, metabolički sindrom i dijabetes, kardiovaskulna oboljenja, osteoporoza i osteoartritis, opadanje kognitivih sposobnosti, demencija i depresija, maligna oboljenja su najznačajnija oboljenja. Preventivne strategije u menopauzi bi trebale da započnu sa ispitivanjima i pažljivom procenom faktora rizika, kao i molekularnim i genetskim ispitivanjima, kada su dostupna. Identifikacija određenih rizika bi mogla da omogući direktnu terapiju. Prevencija se zasniva na: promeni stila života, prestanku pušenja i unosa alkohola, higijensko-dijetetskom režimu ishrane i umerenoj fizičkoj aktivnosti, kao i aktivnostima koje poboljšavaju pamćenje. Iako skoršanje publikacije studija nastalih posle WHI studije, ne preporučuju hormonsku terapiju u menopauzi kao preventivnu strategiju, to se ne odnosi na žene u srednjim godinama. U zdravih žena, starih između 50 i 59 godina, estrogenska terapija smanjuje koronarna oboljenja i opšti mortalitet. Ovo tumačenje je u skladu sa rezultatima randomiziranih, kontrolisanih ispitivanja i observacijskih studija. Kao deo obimne strategije, za prevenciju hroničnih bolesti, hormonska terapija u menopauzi, naročito estrogenska terapija se može smatrati ključnom u prevenciji bolesti.

UVOD

Sa povećanjem populacije, kao i sa produženjem životnog veka, milioni žena će provesti više od trećine svog života u menopauzi. Više puta teme Svetskog dana menopauze su se bavile terapijom. Ove godine naš fokus je na *Prevenciji*. Iz perspektive medicinske ekonomije, naše je mišljenje da je sprečavanje oboljenja poželjnije nego lečenje posledica jednom kad se manifestuju. Cilj nam je da damo kratak pregled najznačajnijih hroničnih oboljenja koja se događaju tokom menopauze i da predložimo strategiju za sprečavanje njihove pojave. Neka od ovih stanja (kardiovaskulna oboljenja) ubrzavaju se tokom menopauze, dok druga (maligna oboljenja) se javljaju tokom starenja i u žena i u muškaraca. Naša krajnja svrha je da predložimo strategiju za borbu protiv svih bolesti u menopauzi, sa ciljem da se poboljša ne samo kvantitet, već i kvalitet života žena u menopauzi širom sveta. *Žene koje se obraćaju svojim doktorima tokom menopauze omogućavaju nam jedinstvenu priliku za procenu faktora rizika, savetovanje i uvođenje raznih preventivnih mera.*

Naša vizija srećnije i zdravije žene širom sveta je uzvišen cilj. Svesni smo da je pevalencija raznih oboljenja različita u različitim regionima sveta, što zahteva različite mere prevencije. Očekuje se u skorijoj budućnosti da ćemo imati različite metode za procenu faktor rizika, koji će biti personalizovani. Molekularne metode i farmakogenomika omogućiće nam da odredimo individualne faktore rizika i prikladnost različitih preventivnih terapija. Neke od ovih ideja biće kasnije razmotrene.

EPIDEMIOLOGIJA HRONIČNIH BOLESTI U MENOPAUI

Kao što je gore već rečeno, životni vek se značajno produžio u svim regijama sveta, izuzev Subsaharske Afrike. To je dobar podatak u smislu kontinuiteta zdravlja i energije, omogućavanja dužeg radnog veka i prijatne penzije, ili se može posmatrati sa zabrinutošću kao potencijalno iscrpljivanje ekonomskih sredstava onih koji boluju od hroničnih bolesti. Stoga pronalaženje načina za poboljšanje zdravlja i dobrobiti svih odraslih postaje prioritet. U razvijenim zemljama, žene ulaze u menopauzu između 50. i 52. godine^{1,2}, a u nerazvijenim, tri do četiri godine ranije³. Pad koncentracije polnih hormona je bitna posledica normalnog procesa starenja i smanjenja gonadne funkcije što potencijalno povećava osetljivost na bolesti u hormon zavisnim tkivima, uključujući mozak, kosti i kardiovaskularni sistem. Rana menopauza je povezana sa povećanim rizikom za kardiovaskulne bolesti i osteoporozu, dok je kasna menopauza povezana sa povećanim rizikom za nastanak estrogen-zavisnih karcinoma, pre svega karcinoma dojke i endometrijuma. Tokom menopauze, javljaju se brojna hronična oboljenja, najčešće u šestoj deceniji, uključujući gojaznost, metabolički sindrom, kardiovaskulna oboljenja, osteoporozu i artritis, demenciju i pad kongitivnih sposobnosti i karcinoma. Na početku menopauze postoji značajna mogućnost za prevenciju ovih hroničnih oboljenja koji se javljaju deset godina kasnije.

Gojaznost je rastući svetski problem, koji pogoršava brojna hronična oboljenja. Izmenjena distribucija masnog tkiva u žena, koja se događa u menopauzi dovodi do povećanja insulinske rezistencije, a incidenca dijabetesa eksponencijalno raste. Ovo povećanje, zauzvrat, povećava rizik za kardiovaskulna oboljenja i smrtnost, i to više kod žena nego kod muškaraca. Primena estrogenske terapije onemogućava promenu distribucije masti izazvane padom estrogena. Hormonska terapija smanjuje incidencu za nastanak dijabetesa i poboljšava kontrolu šećerne bolesti postizanjem dobrih vrednosti glikoziranog hemoglobina^{4,5}, ali ima kompleksne efekte na vrednosti glukoze u krvi, smanjujući tako svoj uticaj⁶.

Kardiovaskulne bolesti su najčešći uzrok smrti u žena, sa najvećim udelom u smrtnosti žena nakon 50. godine. Ukupna prevalenca koronarne bolesti srca iznosi 5,1% u žena, prema 7,5% u muškaraca, a rizik za nastanak koronarne bolesti posle 40. godine je 32% u žena i 49% u muškaraca. Incidenca za nastanak koronarne bolesti u žena zaostaje 10 godina u odnosu na muškarce i 20 godina za nastanak infarkta miokarda i iznenadnu smrt. Sa druge strane, žene se suočavaju sa lošijom prognozom u odnosu na muškarce nakon primarnog događaja⁷. Pozniji ulazak u menopauzu je nesavisno povezan sa povećanim rizikom od srčane insuficijencije⁸. Prethodne studije su istraživale povezanost između menopauze i kardiovaskulnih oboljenja^{9,10}, pa ipak, rezultati su protivrečni i direktna povezanost menopauze i povećanog kardiovaskularnog rizika je i dalje diskutabilna. Menopauza koja je nastupila pre 45. godine je povezana sa povećanim rizikom¹⁰.

Osteoporoza je često oboljenje, čija se učestalost povećava sa starenjem i koje nosi povećan rizik od nastanka patoloških fraktura¹¹. Preko 70% žena u osamdesetoj godini ima osteoporozu kuka, lumbalne kičme ili distalnog okrajka podlaktice¹². Drugi faktori, kao što je nizak indeks telesne mase, pušenje i alkohol, imaju negativni uticaj na gustinu kostiju, povećavajući rizik od nastanka preloma¹³. Prelomi

kičmenih pršljenova predstavljaju polovinu svih osteoporotičnih preloma¹⁴. Osteoporotične frakture su češće u žena nego u muškaraca i uzrok morbiditeta, kao i mortaliteta zbog komplikacija nastalih imobilizacijom. Broj osteoporotičnih fraktura raste eksponencijalno i ima veliki uticaj na kvalitet života žene. Artiritis je veoma često, a osteoartritis je gotovo univerzalno oboljenje kod starijih pacijenata. Mogu nastati kao posledica preteranog bavljenja sportom i starenja. Gojaznost ih pogoršava. Iako gubitak u težini ne utiče na sam proces, on poboljšava pokretljivost. Zapaljenski artritis je čest u žena, ali se češće javlja u mladosti.

Demencija i opadanje kognitivnih sposobnosti su glavni problemi kako žena, tako i društva. Broj žena koje pate od njih raste na svetskom novou sa produženjem životnog veka. Oko trideset i šest miliona ljudi danas ima Alchajmerovu bolest i druge oblike demencije. Ova brojka će se udvostručiti do 2030. godine¹⁵. Alchajmerova bolest je najčešći oblik demencije i retko se javlja pre 60. godine. Ukoliko se javi, najčešće je povezana sa specifičnim genetskim mutacijama. Incidenca pojavljivanja zavisi od godina i češće se javlja u žena. Dominantno nasleđivanje mutacija nema ulogu kod starijih žena. Zajednički pleomorfizam gena za apolipoprotein E povećava rizik za nastanak Alchajmera i to više u žena. Početak Alchajmerove bolesti je podmukao, sa gubitkom epizodnog pamćenja, na pr. smanjuje se sećanje na skorašnje događaje i tečnost govora. Često se javlja sa vaskulnim promenama i može se popraviti sa poboljšanjem stanja krvnih sudova.

Sa starenjem, raste i incidenca za nastanak karcinoma¹⁶. Za žene su najznačajniji karcinom dojke, debelog creva, endometrijuma, jajnika i pluća. Rak pluća je vodeći uzrok smrtnosti od raka u mnogim zemljama. Prevencija ovih karcinoma promenom stila života je od velikog značaja u menopauzi^{17,18}. Rak dojke je vodeći uzrok smrtnosti u žena pre menopauze. Lečenje ovog karcinoma često ubrzava nastanak menopauze, što značajno utiče na kvalitet života, druge hronične bolesti i reproduktivnu funkciju.

METABOLIČKI EFEKTI, GOJAZNOST I DIJABETES MELITUS

Gojaznost je svetski zdravstveni problem koji podjednako pogađa kako žene u razvijenim, tako i žene u zemljama u razvoju. Prevalencija gojaznosti (definisana kao ITM > 30 kg/m²) je veća u žena. Gojaznost doprinosi patogenezi dijabetesa, kardiovaskulnih bolesti, demencije, nekih karcinoma (endometrijuma, dojki i debelog creva), depresije, seksualne disfunkcije, urinarne inkontinencije, kao i bolesti koštano mišićnog sistema, pre svega osteoartritis²⁰⁻²⁵.

Učestalost gojaznosti u žena

2008. godine 14% svetske ženeske populacije je bilo gojazno. Najveća učestalost gojaznosti u žena je u Americi (29%), Istočnom Mediteranu (24%) i Evropi (23%), a najniža u Jugoistočnoj Aziji (3%)²⁶. Gojaznost je češća u žena nego u muškaraca, izuzev u zemljama sa većim prihodima. Povezana je sa nižim obrazovanjem i urbanizacijom^{27,28}. Globalna pandemija gojaznosti se pripisuje pasovnoj potrošnji energije²⁹. Ostali prediktivni faktori za gojaznost su: rani brak, veći broj trudnoća, pozitivna porodična anamena za gojaznost, smenski rad, nedostatak sna, depresija i neki antipsihotici^{28,30,31}.

Veza između depresije i dijabetesa je dvosmerna. Centralna gojaznost je povezana sa povećanim rizikom za insulinsku rezistenciju i nastanak dijabetes melitusa tip 2. Povećan obim struka je povezan³³ sa povećanim mortalitetom žena čiji je indeks telesne mase (ITM) između 20 i 50 kg/m². Za predviđanje insulinske rezistencije nađeno je da je merenje obima struka i indeksa telesne mase promenljivo, odnosno, što je osoba gojaznija, veći je stepen insulinske rezistencije³⁴.

Gojaznost i menopauza

Iako se žene žale da dobijaju na težini u srednjim godinama, studije iz različitih zemalja su pokazale da na dobijanje u težini prevashodno utiču godine starosti, a ne menopauza^{35,36}. Nagli pad koncentracije estrogena u menopauzi, u nedostatku adekvatne fizičke aktivnosti ili srazmerne promene ukupne telesne mase, dovodi do povećanja abdominalnog potkožnog i visceralnog masnog tkiva³⁷. Rezultat toga je promena iz ginoidnog u androidni tip distribucije masnog tkiva i povećanja ukupne mase masnog tkiva^{38,39}. Ova promena u telesnom sastavu se sreće u svim etničkim grupama, kao i kod svih normalno uhranjenih i gojaznih žena³⁸. Nakupljanje abdominalnog masnog tkiva u menopauzi je važan faktor za nastanak insulinske rezistencije, koja je bitan faktor za nastanak i progresiju dijabetesa tip 2. Takođe, povećanje abdominalnog masnog tkiva u menopauzi je povezano sa pogoršanjem lipidnog profila, povećanjem lipoproteina male gustine (LDL) i padom odnosa ukupnog holesterola prema lipoproteinu visoke gustine (HDL)³⁷. Odtuda sledi povezanost između nakupljanja abdominalnog masnog tkiva, insulinske rezistencije i drugih oboljenja u menopauzi, pre svega kardiovaskulnih bolesti, demencije i raka dojke⁴¹.

Postoji kompleksna i nedovoljno razumljiva veza između globulina koji vezuje polne hormone (SHBG), gojaznosti i insulinske rezistencije u žena. Gojazni muškarci i žene imaju niže vrednosti SHBG, što je povezano sa insulinskom rezistencijom i predstavlja nezavisni parametar za nastanak dijabetes melitusa tip 2⁴². Inverzni odnos između SHBG i insulinske rezistencije ne zavisi od koncentracije estrogena i androgena, kao ni od ITM u žena u menopauzi⁴³, Nizak SHBG je povezan sa nakupljanjem masti u jetri, što objašnjava povezanost između niskih koncentracija SHBG, insulinske rezistencije i dijabetesa tip 2⁴⁴.

Centripetalna gojaznost u menopauzi povezana je i smanjena produkcija adiponektina, adipokina koji se stvara u masnom tkivu. Vrednosti adiponektina u serumu su niske u kliničkim stanjima povezanim sa kardiovaskulnim bolestima, insulinskom rezistencijom i metaboličkim sindromom⁴⁵. Metformin, lek koji je veoma zastupljen u lečenju šećerne bolesti, stimuliše ovaj put⁴⁶. Kao rezultat, metformin indukuje oksidaciju masnih kiselina, suprimira ekspresiju lipogeničkih enzima i povećava insulinsku senzitivnost.

Prevenција gojaznosti i insulinske rezistencije

Primarna prevencija gojaznosti odnosi se na postizanju ravnoteže između unosa i potrošnje energije⁴⁷. Politke javnog zdravstva su postavile niz etičkih pitanja koja su van okvira ovog razmatranja⁴⁸. Metode lečenja gojaznosti obuhvataju fizičku aktivnost, higijensko-dijetetske režime, farmakoterapiju

i barijatrijsku hirurgiju. Dodatne i alternativne metode podrazumevaju primenu akupunktura, biljnih suplemenata i jogu koje potpomažu u gubitku telesne težine⁴⁹. Većina randomizovanih, kontrolisanih studija su pokazale da je primena hormonske terapije u menopauzi povezana sa smanjenjem centripetalne gojaznosti i povećanjem insulinske senzitivnosti⁵⁰⁻⁵². U Women's Health Initiative (WHI) studiji nađeno je da su i konjugovani konjski estrogen (CEE) i CEE sa medroxyprogesteron acetatom (MPA) bili povezani sa smanjenjem rizika za nastanak dijabetesa tipa 2 u odnosu na placebo (HR 0,86, 95% CI 0,76–0,98, $p = 0,02$; HR 0,81, 95% CI 0,70–0,94, $p = 0,005$)⁵. Nakon prekida hormonske terapije nestajala je ova pogodnost.

Iako se metformin ne koristi u terapiji gojaznosti, on sprečava napredovanje intolerancije na glukozu ka šećenoj bolesti⁵³. Metformin takođe poboljšava lipidni status, nezavisno od adpinektina, ITM i insulinske rezistencije⁵³. Iako je terapija metforminom malo manje efikasna u prevenciji dijabetesa tip 2 od dijeta i fizičke aktivnosti, dugotrajno pridržavanje modifikovanoj ishrani i režimima vežbanja i dalje predstavljaju izazov van bolničkih uslova⁵⁴.

U zaključku, gojaznost je gorući svetski zdravstveni i ekonomski problem, što se odražava u činjenici da se u poslednjih 30 godina udvostručio broj obolelih od dijabetesa. Žene iz nižih socioekonomskih klasa će verovatnije postati gojazne i razviti dijabetes tip 2. Menopauza, sama po sebi, verovatno direktno ne doprinosi dobijanju u težini, već pre u redistribuciji masnog tkiva i povećanu abdominalnog masnog tkiva. Ove promene dovode do insulinske rezistencije, intolerancije na glukozu i dijabetesa tip 2. Najefikasniji način prevencije gojaznosti je promena stila života.

Zdravstveni radnici bi trebali da iskoriste svaku priliku da preporiče izmene u dijeti i fizičku aktivnost, a žene u menopauzi su idealni kandidati za ove preventivne mere. Hormonska terapija u menopauzi može da izmeni redistribuciju masnog tkiva i delom omogući zaštitu od nastanka dijabetesa tip 2. Metformin jeste lek izbora za žene sa intolerancijom na glukozu u prevenciji dijabetesa tip 2.

KARDIOVASKULNE BOLESTI

Kardiovaskulne bolesti (KVB), pre svega koronarna bolest, su vodeći uzrok smrti kod žena u razvijenim zemljama. Incidencija se povećava na godišnjoj bazi i veća je u menopauzi nego kod muškaraca. Ovo znači da faktori koji štite ženu u reproduktivnom periodu nestaju u menopauzi, a estrogen se smatra najznačajnijim od tih faktora.

Skrining za KVB u redovnim intervalima je od značaja u menopauzi. Ovo uključuje redovna merenja krvnog pritiska, lipida i markera zapaljenja, ITM, kao i promenu životnih navika, pre svega fizičke aktivnosti i pušenja. Pozitivna porodična anamneza za srčana oboljenja i infarkt je od velikog značaja. U budućnosti se očekuje da će postojati i genetski markeri za rizik od nastanka KVB. Za sada, imamo metode za procenu rizika koje mogu proračunati desetogodišnji rizik za nastanak infarkta miokarda, zasnovane na polu i rasi osoba između 40. i 79. godine. Najčešće se koriste Framingamov model i noviji model Američke kardiološke asocijacije (American Heart Association)⁵⁷. Potonji se često koristi kao deo algoritma za uključivanje terapije statinima. Glavne komponente ovih modela su godine, pol, rasa, vrednosti ukupnog i HDL holesterola, sistolni krvni pritisak, terapija za hipertenziju,

prisustvo dijabetesa tip 2 i pušački status. Osobe sa malim rizikom su one čiji desetogodišnji rizik od nastanka KVB je manji od 7,5%.

Metode smanjenja rizika od KVB u menopauzi uključuju prestanak pušenja, kontrolu telesne težine putem dijetetskog režima i fizičke aktivnosti, terapijom povišenog krvnog pritiska i terapijom usmerenom ka smanjenju nivoa holesterola i rizika od tromboze. American Heart Association je dala uputstva za dijetetski režim ishrane i promenu životnog stila u cilju smanjenja KVB, što je dovelo do poboljšanja opšteg zdravlja populacije^{58,59}. U PREMIER studiji, desetogodišnji rizik za nastanak konorane bolesti se bitno smanjio 12–14% zavaljujući promeni životnog stila⁶⁰. Skorašnja Švedska studija je takođe potvrdila da je promena životnog stila „isplativa“⁶¹.

Primer za primarnu prevenciju koronarne bolesti u žena u vidu terapije lekovima potiču od studija sprovedenih na muškarcima, sa pretpostavkom da se podaci mogu generalizovati i primeniti na žene. Podaci iz poslednje dekade pobijaju ovu pretpostavku. Preovlađujuće mišljenje je da statini smanjuju rizik za nastanak koronarne bolesti i ukupni mortalitet u stanjima primarne i sekundarne prevencije u žena i muškaraca. Rezultati pažljivih istraživanja i meta analize randomizovanih, kontrolisanih studija nisu pokazali da postoji čvrst dokaza da statini zaista smanjuju rizik od konorane bolesti i ukupnog mortaliteta u stanjima primarne prevencije u žena. Zaključci su pogrešno doneti iz meta analiza koje kombinuju studije sekundarne prevencije sa studijama primarne prevencije i onima koje kombinuju podatke dobijene u muškoj populaciji sa onima zasnovanim na podacima dobijenim u ženskoj populaciji. The Heart Protection Study, koja je sprovedena uglavnom na muškarcima (75%) sa samo 15% ispitanika bez vaskularnog oboljenja kada su randomizirani, je bila studija sekundarne prevencije koja je najčešće korišćena u meta analizama koje su dovele do zaključka da statini značajno smanjuju koronarnu bolest u žena u uslovima primarne prevencije. Pažljivo ispitivanje studija korišćenih u meta analizama jasno pokazuje da statini statistički značajno ne smanjuju rizik od nastanka koronarne bolesti u žena pod uslovima primarne prevencije^{62,63}.

U polno specifičnim meta analizama, koje su razdvojile studije primarne prevencije od studija sekundarne prevencije, statini nisu pokazali statistički značajno smanjenje rizika za nastanak koronarne bolesti u žena⁶⁴⁻⁶⁶. Terapija statinima nije imala uticaj ni na ukupni mortalitet u žena u studijama primarne prevencije (Tabela 1). Zaključke ovih meta analiza su podržali zaključci dveju studija primarne prevencije koje su uključile najveći broj ispitanica, Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) studija u kojoj je učestvovalo 5356 žena, praćenih više od 5 godina i Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) sprovedena na 6801 žena^{62,63}. Iako je potonja studija najavljivala da će pokazati da statini značajno smanjuju koronarnu bolest u žena pod uslovima primarne prevencije, pažljivo ispitivanje rezultata nije potvrdilo ovaj zaključak^{62,63}. Primarni cilj u JUPITER studiji je bio kombinovan i sastavljen od nefatalnih infarkta miokarda, nefatalnih moždanih udara i potvrđene smrti nastale zbog kardiovaskulnih bolesti („hard“ cilj), kao i učestalost arterijske revaskularizacije ili hospitalizacije zbog nestabilne angine pektoris („soft“ cilj). Dok je kod muškaraca postignuto poboljšanje, kod žena je primena statina značajno poboljšala revaskularizaciju

i smanjima broj hospitalizacija, čime je ovo postalo primarni cilj koji je od statističkog značaja, s obzirom da se smrtnost nije smanjila ($p > 0,10$)^{62,63}. Sveukupni mortalitet se nije statistički značajno razlikovao između grupa koje su dobijale statine, odnosno placebo u žena ($p = 0,12$) i muškaraca ($p = 0,08$). Uključivanje JUPITER studije u meta analize, zajedno za ostalim studijama primarne prevencije nije promenilo zaključak da terapija statinima nije značajno smanjila rizik od nastanka koronarne bolesti i da nije imala nikakav efekat na sveukupni mortalitet u studijama primarne prevencije u žena^{62,63}. U zaključku, nema dovoljno jasnih podataka da statini smanjuju nastanak koronarne bolesti i sveukupni mortalitet žena u studijama primarne prevencije.

Tabela 1 Poređenje efekta hormonske susptitucione terapije, antihiperlipidemijske terapije i aspirina u primarnoj prevenciji koronarne bolesti i sveukupnog mortaliteta. Podaci su dati za relativni rizik (95% interval poverenja)

Ishod	Hormonska terapija		Antihiperlipidemijska terapija	Aspirin
	Mlađe žene*	Starije žene*		
Koronarna bolest	0.68 (0.48–0.96) ⁶⁷	1.03 (0.91–1.16) ⁶⁷	0.87 (0.69–1.09) ⁶⁴	1.01 (0.84–1.21) ⁷⁰
			0.95 (0.78–1.16) ⁶⁵	0.91 (0.80–1.03) ⁷¹
			0.79 (0.56–1.13) ⁶⁶	
Sveukupni mortalitet	0.61 (0.39–0.95) ⁶⁸ 0.72 (0.62–0.82) ⁶⁹	1.03 (0.90–1.18) ⁶⁸	0.95 (0.62–1.46) ⁶⁴	0.94 (0.74–1.19) ⁷⁰
			0.96 (0.81–1.13) ⁶⁵	0.95 (0.85–1.06) ⁷¹
			0.91 (0.76–1.08) ⁶⁶	

*Mlađe žene: <60. godina i/ili < 10 godina u menopauzi od datuma randomizacije; Starije žene: >60. godina i/ili > 10 u menopauzi od datuma randomizacije.

Polno-specifični efekti su slični i kod primene aspirina^{62,63,70}. U meta analizama studija primarne prevencije koronarne bolesti, primena aspirina je značajno smanjivala infarkt miokarda, oko 32%, i bez efekta na šlog u muškaraca, dok u žena, aspirin nije imao nikakav efekat na smanjenje rizika od nastanka infarkta miokarda. Njegova primena je smanjivala nastanak ishemijskog moždanog udara za 17%^{62,63}. I u žena i u muškaraca, terapija aspirinom nije imala nikakav efekat na sveukupni mortalitet pod uslovima primarne prevencije kod koronarne bolesti. U skladu sa terapijom statinima, nepostojeći efekat aspirinske terapije na koronarnu bolest odnosi se i na žene sa dijabetes melitusom koje nemaju predistoriju koronarne bolesti. U Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) studiji, najvećoj randomizovanoj, kontrolisanoj studiji koja se bavi primenom aspirinske terapije i primarne prevencije koronarne bolesti u osoba između 30. i 85. godine, sa dijabetesom tipa 2 (obuhvatila je 1152 žene), nije bilo razlike u odnosu na placebo (RR 0.88, 95% CI 0.53–1.44), nakon prosečne terapije koja je trajala 4,4. godine^{62,63}. Konzistentnost pojedinačnih primarnih studija koronarne bolesti i polno specifičnih meta analiza studija primarne prevencije ne pruža dokaz da aspirinska terapija smanjuje sveukupni mortalitet žena.

Tokom poslednje dekade, podaci randomizovanih, kontrolisanih studija koje su se bavile primenom hormonske terapije u menopauzi, su pokazali da postoje dve različite populacije žena koje različito

reaguju na hormonsku terapiju, u zavisnosti od vremena započinjanja hormonske terapije u odnosu na godine žene i godina ulaska u menopauzu^{62,63}. Rizik od nastanka koronarne bolesti i sveukupni mortalitet su značajno manji ukoliko je hormonska terapija započeta kod žena mlađih od šezdeset godina i ukoliko je započeta manje od deset godina od poslednje menstruacije. Ukoliko se započne kod žena starijih od šezdeset godina ili ako je vreme proteklo od poslednje menstruacije duže od dvadeset godina, efekti terapije su nepostojeći, ili čak štetni^{62,63}. Ovi podaci su opsežno pregledani i zaključci izvedeni iz prethodnih studija su potvrđeni najnovijim sažetim pregledom podataka iz WHI studije kad je u pitanju sveukupni mortalitet i rizik od nastanka koronarne bolesti u žena koje su primile veće koncentracije estrogena⁵. *Hormonska terapija primenjena u žena mlađih od šezdeset godina ili u roku od deset godina od početka menopauze značajno smanjuje rizik za nastanak koronarne bolesti i sveukupni mortalitet*^{62,63}. Ovi rezultati su potvrđeni u Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS) sprovedenoj među ženama kojima je poslednja menstruacija, prosečno, bila pre sedam meseci, koje su bile randomizovane na primenu dugotrajne hormonske terapije, deset godina od primene terapije i šesnaest godina ukupnog prađenja⁷². Sveukupni podaci randomizovanih studija koje su se bavile primenom hormonske terapije započete u mlađih žena značajno se razlikuju od onih koje su se bavile primenom statinske, odnosno aspirinske terapije u prevenciji koronarne bolesti i smanjenju sveukupnog mortaliteta u žena pod uslovima primarne prevencije (Tabela 1).

Kao i kod muškaraca, hipertenzija u žena je najznačajniji, izlečivi faktor rizika za nastanak moždanog udara. Rizik od nastanka moždanog povećava se sa porastom krvnog pritiska iznad 115/75 mmHg, dok se rizik od nastanka KVB udvostručava sa svakim povećanjem pritiska za 20/10mmHg⁷³. Sa smanjenjem krvnog pritiska, rizik od nastanka moždanog udara se smanjuje za 30-40%, rizik od nastanka infarkta miokarda za 20-25%, a rizik za nastanak srčane insuficijencije za 50%. Primena statinske terapije u žena u primarnoj prevenciji od moždanog udara je manje jasna nego u muškaraca. Za razliku od podataka vezanih za koronarnu bolest, nema objavljenih meta analiza koje bi ispitale efekat statina u primarnoj prevenciji moždanog udara. *Zaključak polno specifičnih meta analiza kojima su obuhvaćene studije sekundarne prevencije (manji broj pacijenata sa prethodnom pozitivnom anamnezom za moždani udar) je bio da statini nemaju značajni efekat na smanjenje rizika za nastanak moždanog udara (RR 0.92; 95% CI 0.76-1.10) i sveukupnog mortaliteta (RR 0.82; 95% CI 0.76-1.13) u žena*⁷⁴. Sa druge strane, statini mogu povećati rizik za nastanak hemoragijskog moždanog udara^{62,63}. Aspirin smanjuje rizik od nastanka ishemijskog udara za 17% i beznačajno povećava rizik za nastanak hemoragičnog moždanog udara za 24% u odnosu na placebo^{62,63}. U žena starih prosečno 64 godine, hormonska terapija beznačajno povećava rizik za nastanak ishemijskog (18%) a smanjuje za nastanak hemoragijskog moždanog udara (36%) u odnosu na placebo. Ovi gorepomenuti događaji su retki, 5-11 događaja na deset hiljada žena godišnje po godini primene hormonske terapije. Rizik za nastanak moždanog udara statistički nije od značaja i retko se događa u žena koje započnu sa hormonskom terapijom pre šezdesete godine. WHI studija je pokazala da se javlja pet dodatnih moždanih udara na deset hiljada žena godišnje tokom primene CEE+MPA terapije ukoliko se ona primeni kod žena mlađih od šezdeset godina^{62,63}. Rezultati DOPS studije su u

saglasnosti sa ovim i nalazima drugih studija da ne postoji povećan rizik od nastanka moždanog udara pri primeni oralnih preparata sa 17 β -estradiolom i sekvencijalnim norethisteron acetatom ili samo sa 17 β -estradiolom^{62,63}.

U zaključku, rizik od nastanka moždanog udara pri primeni hormonske terapije je mali i iste veličine kao i pri primeni drugih lekova, kao što su statini ili aspirin u prevenciji koronarne bolesti u žena. Ukoliko se primeni u žena mlađih od šezdesete godine ili u periodu od deset godina od poslednje menstruacije, korist od primene hormonske terapije nadmašuje rizike, s obzirom da hormonska terapija značajno smanjuje rizik od nastanka koronarne bolesti i sveukupnog mortaliteta, dva bitna cilja koja nisu postignuta primenom statinske, odnosno aspirinske terapije. I statinska i aspirinska terapija imaju slične rizike prilikom primene kao i hormonska terapija^{62,63}, ukoliko se koriste za primarnu prevenciju nastanka koronarne bolesti u žena.

EFEKTI NA KOSTI (OSTEOPOROZA, FRAKTURE I HRONIČNI ARTRITIS)

Osteoporozna (OP) je sistemski skeletni poremećaj koji predstavlja smanjenje koštane mase i oštećenje mikroarhitekture koštanog tkiva koji predisponira nastanku fraktura. Najčešći su prelomi kuka, kičmenih pršljenova, ručnog zgloba, karlice, sakralne kosti, rebra i grudne kosti, ključne kosti i humerusa. Svi tipovi fraktura uzrokovani osteoporozom praćeni su određenim stepenom invaliditeta i dovode do povećanog morbiditeta i mortaliteta. 30% do 50% žena starijih od 65 godina će imati osteoporozu, a jedna trećina njih će u toku svog života doživeti frakturu. Prelomi zbog osteoporoze imaju svoje kako medicinske tako i socioekonomske implikacije. Smatra se da će se broj obolelih od osteoporoze do 2050 godine uvećati za 240%, a procenjeno je da je više od 2 miliona preloma u SAD tokom 2005 koštalo državu 19 biliona dolara! Frakture kuka činile su 72% troškova.

Remodeliranje kostiju, odrednica jačine kostiju, je proces kojim se stara kost zamenjuje novom putem resorpcije. Starenjem se gubi 1% koštane mase godišnje, a nedostatak estrogena tokom menopauze dovodi do dodatnog gubitka koštane mase resorpcijom.

Strategije za prevenciju preloma izazvanih osteoporozom

Način života i ishrana trebalo bi da budu okosnica održavanja koštane mase u menopauzi. Duvan i preterivanje u konzumiranju alkohola svakako bi trebalo izbegavati. Umerena fizička aktivnost jača mišiće, koordinaciju pokreta, ali i potencira formira koštane mase. Takođe, treba preduzeti i jednostavne mere opreza, poput korišćenja obuće koja se ne kliza.

Odredjene grupe lekova indukuju gubitak koštane mase. Najčešće korišćeni su glukokortikoidi, te je neophodno primenjivati ih u jasnim indikacijama i minimalno efektivnim dozama u što kraćem vremenskom periodu.

Ishrana i suplementi

Balansirana ishrana je osnova za formiranje proteinskog matriksa kostiju. Nizak indeks telesne mase (ITM) povećava rizik za nastanak fraktura. Dnevni unos kalcijuma treba da iznosi 1200 mg za žene u

menopauzi. Treba insistirati na unosu kalcijuma iz namirnica i prirodnih izvora, jer ekscesivne doze kalcijuma mogu doprineti kardiovaskularnom riziku i renalnoj kalkulozi.

Vitamin D je neophodan za adekvatnu resorpciju kalcijuma. Oko 60% starijih pacijenata ima neadekvatne koncentracije vit D u krvi, izazvane smanjenim izlaganjem Suncu kao i samim promenama apsorpcije na nivou kože. Preporuka Američkog medicinskog instituta je dnevni unos vit D od 600 IU za žene od 51 do 70 godina starosti, a 800 IU nakon 70. godine. Pokazano je da suplementacija vitaminom D nezavisno smanjuje rizik za pad kod starih osoba.

Farmakološke mere prevencije

Ulazak u menopauzu je idealan period za procenu koštane mase i rizika od eventualnih preloma. Cilj evaluacije je da se utvrdi rizik od osteoporoze i eventualne prelome, odnosno da se postavi dijagnoza osteoporoze na bazi procene BMD. Najčešće korišćena tehnika za merenje koštane mase i procenu rizika za prelome je metod absorpcionometrije rentgenskih zraka dvostruke energije ili DXA. Takodje, integrisani kompijuterski modeli, poput FRAX (<http://www.shef.ac.uk,2014>) mogu predvideti 10-godišnji rizik za prelom. Prema američkim vodičima, farmakološku terapiju treba uvesti ako je procenjeni 10-godišnji riziku od frakture kuka od 5%, ili 20% za bilo koju drugu lokaciju. Svakako, farmakološke mere moraju biti uskladjene sa izmenama načina života i ishrane.

U ovom odeljku, nećemo izlagati o lekovima za lečenje osteoporoze, definisane T skorom nižim od -2.5 ili kod već prisutne frakture.

Inhibitori resorpcije kostiju

Hormonska supstitucija u menopauzi

Osteoporoza indukovana padom estrogena u menopauzi može biti prevenirana adekvatnom i individualom supstitucijom polnim hormonima. Rezultati WHI studije dali su prvi dokaz da HST ili terapijama samo estrogenima smanjuje rizik od svih preloma izazvanih osteoporozom, čak i u pacijentkinja koje su imale nizak rizik za prelom⁸³. Na osnovu inicijalnih rezultata ove studije, zaključeno je da, uzimajući u obzir negativne posledice HST na ishod pratećih bolesti, nema prednosti davanja terapije^{84,85}. Međutim, ovakav zaključak je naknadno procenjivan, zbog manjkavosti u samoj postavci WHI studije. *Započinjanje HST pre 60. godine ili u prvih 10 godina od poslednje menstruacije nosi minimalan rizik⁸⁸. Poslednji stav vodećih svetskih udruženja za menopauzu je da je HST efikasna i adekvatna u prevenciji osteoporoze i osteoporozom izazvanih preloma ukoliko se uvede u klimakterijumu ili na početku menopauze. Preporuke su bez ograničenja dužine trajanja terapije, uz evaluaciju ciljeva terapije i individualnu procenu koristi i potencijalnih rizika⁸⁹.*

Karcinom dojke povlači najveće mere opreze u smislu dužine trajanja terapije, ali se ovo odnosi samo na određene vrste progestagenskih preparata. Rizik može biti smanjen na najmanju meru korišćenjem prirodnih progestagena ili bazedoksifena, da bi se uravnotežili efekti estrogena⁹⁰. Trebalo bi naznačiti da doza koja pokazuje nedosvismislenu efikasnost supstitucione terapije je 0.625 mg estradiola

dnevno. HST je posebno korisna u mlađjih pacijentkinja sa osteopenijom. Većina drugih terapijskih modaliteta, specifičnih za kostni sistem, nije pokazala efikasnost u ovom smislu.

Selektivni modulatori estrogenskih receptora

Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERMs) su kompleksna grupa sintetičkih molekula koji imitiraju blagotvorne efekte estrogena na kosti i metabolizam masti, bez stimulacije estrogenskih receptora u dojci i endometriju. Raloksifen u dozi od 60 mg dnevno smanjuje gubitak koštane mase izazvan menopauzom, ali nema dokaza o prevenciji preloma u žena sa osteopenijom, mada je kod pacijenata sa osteoporozom utvrđeno smanjenje rizika od preloma pršljenova za 34–51%, bez efekta na prelome van kičme⁹¹. Raloksifen smanjuje rizik od estrogen receptor-pozitivnog karcinoma dojke za 76%⁹². Za razliku od estrogena, raloksifenom se ne tretiraju vazomotorni simptomi menopauze i moguće je da, zapravo, izazovu valunge. BZA je SERM odobren za prevenciju preloma kičme^{93,94}. Iako je efekat zaštite od preloma uporediv sa raloksifenom, BZA nudi superiornu zaštitu endometrija u poređenju sa svim ostalim SERMs. Ovo omogućava da se terapijom bazedoksifenom izbegnu negativne efekte na endometrijum i dojkju, dok je još uvek pogodan za lečenje vazomotornih simptoma, kao i održavanje vaginalnog zdravlja i gustine kostiju⁹⁵.

Bisfosfonati

Bisfosfonati su potentni inhibitori resorpcije kostiju i efikasna su sredstva za sprečavanje preloma zbog osteoporoze. Oni imaju ograničenu ulogu u prevenciji u mlađih žena sa osteopenijom samo iz sledećih razloga:

- Alendronat se pokazao kao neefikasan u prevenciji preloma kod pacijenata sa *T*-skorom > -2.5, bez fraktura⁹⁶;
- Očekuje se da trajanje terapije u mlađjih žena bude duže od 5 godina. Upotreba bisfosfonata duže od 5 godina, može biti povezana sa atipičnim prelomima femura. Atipični prelomi butne kosti se javljaju u subtrohanteričnom regionu vrata femura, posle minimalne traume, često im prethodi bol i često se javljaju bilateralno. Na rendgenskom snimku atipičnog preloma butne kosti vidi se jednostavan poprečni ili kosi prelom butne kosti i difuzno kortikalno zadebljanje proksimalne butne kosti⁹⁷. Iako uzročna veza između bisfosfonata i atipičnih preloma nije nedvosmisleno dokazana⁹⁸, sugerisano je da alendronat treba biti ukinut u pacijenata sa niskim rizikom od frakture posle 5 godina⁹⁹.
- Osteonekroza vilice je stanje opisano kao ogoljenost alveolarne kosti u mandibuli ili maksili duže od 8 nedelja u pacijenta koji je trenutno ili prethodno lečen bisfosfonatima. Osteonekroza vilice se uglavnom vezuje za terapijske intervencije u onkološkim indikacijama kada su doze lekova veće od odobrenih.

Denosumab

Denosumab, humano monoklonalno antitelo za receptor aktivator nuklearnog faktora-kB ligand (RANKL), u dozi od 60 mg subkutanozno 6-mesečno, značajno smanjuje rizik od preloma pršljenova,

nepršljenskih preloma i preloma kuka kod bolesnika sa utvrđenom osteoporozom. Ima ograničenu ulogu u prevenciji u mlađih žena sa osteopenijom. Denosumab takođe može imati i negativne imunološke efekte¹⁰⁰.

KOŽA, HRSKAVICA I OSTALA VEZIVNA TKIVA

Gubitak estrogena u menopauzi je povezan sa gubitkom vezivnog tkiva u dermisu kože, u medijalnom sloju arterija i intervertebralnog diska, kao i zglobne hrskavice. Osteoartritis je glavni uzrok morbiditeta žena posle menopauze. Osteoartritis će uticati na 59,4 miliona ljudi u SAD do 2020; za osteoartritis kolena samo, incidenca je 240 na 100 000 osoba godišnje¹⁰¹. Osteoartritis je drugi razlog, nakon displazije kuka, radne nesposobnosti kod osoba preko 50 godina starosti. Ekonomske posledice osteoartritisa u Americi su 100 milijardi dolara godišnje i smatra se da će se povećati za 25% do 2020¹⁰². Dok je osteoartritis češći kod muškaraca nego kod žena pre pedesete godine, nakon pedesete incidence je veća u žena. Identifikacija žena sa porodičnom istorijom artritisa ili onih sa simptomima ukočenih zglobova i nepokretnosti na početku menopauze je važna zbog pravovremene terapije poput fizikalne terapije, gubitka težine, fizičke vežbe i anti-inflamatornih lekova¹⁰³. Postoje podaci koji sugerišu da estrogen može imati ulogu u poboljšanju ili smanjenju rizika od osteoartritisa¹⁰⁴.

DEMENCIJA, KOGNITIVNO STARENJE I DEPRESIJA

Demencija, čak više nego karcinomi, je glavni zdravstveni problem mnogih starijih osoba. Tokom klimakterijuma i pocetkom menopauze, neke žene će primetiti zaboravnost ili druge kognitivne simptome, koji mogu da izazovu uznemirujuća zabrinutost zbog mentalnog propadanja. Tokom menopauze, može doći do diskretnog smanjenja pažnje¹⁰⁵, ali prirodna menopauza po sebi ne izgleda da dovede do osiromašenja sposobnosti pamćenja¹⁰⁶. Za mnoge kognitivne sposobnosti, suptilni pad počinje mnogo ranije¹⁰⁷, a nema dokaza za promene u putanji u vreme ulaska u menopauzu. Prevremena menopauza je u manjoj meri ispitivana¹⁰⁸, a hirurška menopauza u relativno mladom dobu je povezano sa povišenim rizikom od kognitivnih oštećenja ili demencije^{109,110}.

Kognitivno starenje je konceptualno odvojeno od patoloških procesa koji čine specifične oblike demencije. Alzheimer-ovu bolest, daleko najčešći uzrok demencije, karakterišu neuralni plakovi i neurofibrilarne mreže¹¹¹. Upadljiva karakteristika je agregacija i propagiranje aberantnih proteina, kao što je β -amiloid. Na autopsiji, Alchajmerove promene se često nalaze zajedno sa drugim patološkim promenama, iako samostalno mogu da izazovu demenciju¹¹². Ovo uključuje miokard (vaskularna demencija), Levijeva tela (demencija Levijevih tela) i TDP-43 inkluzije (frontotemporalne demencije). Pacijent može razviti demenciju I pri diskretnim dimenzijama plaka ili matriksa neurofibrila, ukoliko je istovremeno prisutno još neko oboljenje¹¹². Pošto većina demencija ima u osnovi Alchajmerovu bolest¹¹², strategija je da se prevenira nastanak same bolesti bolesti. Prisustvo biohemijskih i metaboličkih biomarkera Alchajmerove bolesti može da prethodi simptomima demencije¹¹³, te prevenciju kognitivnog oštećenja treba započeti na vreme. Tri osnovna pristupa su (1)

poboljšati sveukupno zdravstveno stanje mozga, (2) povećati kognitivni kapacitet i rezervu i (3) smanjiti incidencu Alchajmerove bolesti¹¹⁴.

Poboljšanje zdravlja mozga

Veoma značajne patološke promene u okviru Alchajmerove bolesti mogu se tolerisati pre nego što se pojave klinički simptomi. Održavanje zdravlja kardiovaskularnog sistema je cilj za preventivne intervencije. Kardiovaskularne bolesti i Alchajmerova bolest često se javljaju udruženo¹¹² i dele zajedničke faktore rizika¹¹⁵. Ovo uključuje hipertenziju, dijabetes, hiperlipidemiju, gojaznost i pušenje cigareta. Poboljšanje kardiovaskularnog statusa može uticati na patogenezu Alchajmerove bolesti direktno (kroz efekte oksidativnog stresa ili inflamatornih citokina), ali primarni efekat se verovatno postiže smanjenjem intrakranijalne ateroskleroze i ishemičnih epizoda^{112,116}. Strategije za očuvanje zdravlja kardiovaskularnog sistema očekivano bi mogle da odlože početak ne samo vaskularne demencije, nego i demencija izazvane taloženjem amiloida, tj. Alchajmerove bolesti.

Povećanje kognitivnog kapaciteta

Kognitivna rezerva podrazumeva veći kapacitet i efikasnost nervnih puteva koji se koriste u određenim delovima mozga kada se izvodi neki kognitivni zadatak¹¹⁷. Postoji konzistentan dokaz da ljudi veće inteligencije, visokog obrazovanja i postignuća u kognitivno zahtevnim zanimanjima imaju niži rizik za nastajanje Alchajmerove bolesti. Mentalno podsticajne aktivnosti u slobodno vreme i društveni angažman takođe mogu smanjiti rizik, verovatno kroz slične mehanizme. Nema dokaza koji bi dao prednost nekoj specifičnoj mentalnoj aktivnosti u odnosu na druge.

Uticaj fizičke aktivnosti na rizik od Alchajmerove bolesti

Brojni su navodi u literaturi koji aerobne vežbe i smanjenje rizika za Alchajmerovu bolest dovode u direktnu vezu^{118,119}. Procenjuje se da fizička aktivnost smanjuje rizik za oko 28%¹¹⁹. U animalnim modelima¹²⁰, kao i u humanim studijama¹²¹, fizička aktivnost smanjuje taloženje β -amiloida u mozgu. U zdravih odraslih osoba, fizička aktivnost takođe aktivira regiju *hipokampus*¹²², moždani region kritično važan za memoriju. Pozitivni efekti fizičke aktivnosti mogu biti posredovani i sekrecijom neurotrofnih faktora¹²³⁻¹²⁵.

Uticaj estrogena na rizik od Alchajmerove bolesti

Estrogeni mogu uticati na patogenezu Alchajmerove bolesti. Posle ovarijektomije, terapijski dat estradiol smanjuje taloženje β -amiloida u transgenih miševa koji razvijaju Alzheimerovu bolest¹²⁶. Ostali efekti estrogena na nervnu plastičnost, neurogenezu, oksidativni stres i cerebralni metabolizam mogu povećati kognitivni kapacitet mozga¹²⁷⁻¹²⁹. Međutim, efekti hormonske supstitucione terapije na rizik od demencije nisu u potpunosti rasvetljeni. Nalazi iz WHI studije pokazuju da terapija konjugovanim estrogenima I progesteronom (CEE/MAP) u žena starijih od 65 udvostručuje rizik od demencije¹³⁰, iako je uticaj na rizik od demencije samo terapijom konjugovanim estrogenima (CEE)

bez značaja. Suprotno, hormonska supstituciona terapija posle hirurški izazvane menopauze¹⁰⁹, u mladih žena u menopauzi¹³¹, tokom srednjeg doba^{132,133} je povezana sa nižim rizikom od Alchajmerove bolesti. Jedna mogućnost je da su efekti estrogena na rizik od Alchajmerove bolesti modifikovani godinama starosti ili godinama u odnosu na početak menopauze¹³⁴. Nije poznato da se podaci iz WHI studije žena starijih od 65 mogu primeniti i na žene u svojim ranim pedesetim – žene kod kojih se najčešće razmatra hormonska terapija za ublažavanje umerenih i teških vazomotornih simptoma. Za kognitivne rezultate u odsustvu demencije, dokaz je sada sigurniji. Ubedljivi podaci kliničkog ispitivanja pokazuju da HST ne utiče značajno na kognitivne sposobnosti relativno zdravih žena u menopauzi^{135,136}. Zabrinjavajuće je što su žene sa prevremenom insuficijencijom jajnika slabo zastupljene u dosadašnjim istraživanjima.

Depresija

Žene, u odnosu na muškarce, imaju veće šanse razviju depresiju¹³⁷. Tranzicija ka menopauzi može biti vreme povećane ranjivosti, ali izgleda da se rizik od depresije ne povećava u ovom period¹³⁸. Depresija je snažno povezana sa rizikom od Alchajmerovom bolesti^{139,140}, ali ne u uzročno-posledičnom smislu. Neki segmenti depresije mogu biti izazvani formiranjem nepravilne, dezorganizovane mreže neurofibrila u serotoninskim i noradrenerijskim moždanim jedrima i pre nego kognitivni simptomi počnu da se javljaju^{141,142}; ovi neurotransmiterski sistemi su umešani u nastanak depresije. Inflamacija i oksidativni stres¹³⁹ mogu predisponirati kako depresiji tako i Alchajmerovoj bolesti. Kortizol ima nedvosmisleni ulogu u nastanku depresije. Nivoi ovog hormona stresa su povećani u depresiji. Visoke koncentracije koje se održavaju mogu da smanje rezervu mozga kroz štetne efekte na hipokampusu i eventualno mogu doprineti akumulaciji β -amiloida^{143,144}.

Strategije za borbu protiv opadanja kognitivnih sposobnosti i demencije

Trenutni dokazi, nažalost, ne mogu snažno podržati nijednu konkretnu strategiju za smanjenje rizika od kognitivnog propadanja¹¹⁹, niti pokazuju prednost nekih pristupa nad drugima. Optimalno moždano zdravlje treba omogućiti modifikacijom kardiovaskularnih faktora rizika; kognitivna rezerva treba da bude povećana kroz mentalno stimulativne aktivnosti u vezi sa okupacijom, kroz slobodne aktivnosti i društveni angažman; redovne aerobne fizičke aktivnosti i kretanje uopšte¹¹⁴. Depresiju treba prihvatiti i tretirati, a žene u svojim šezdesetim godinama ili starije ne bi trebalo da počnu sa hormonskom terapijom. Trenutni nedostatak efektivnih strategija ističe potrebu za dobro osmišljenim, efikasnim programom u borbi protiv demencije.

RIZIK OD KARCINOMA

U 2012 godini bilo je 6,7 miliona slučajeva raka kod žena od ukupno 14.1 miliona slučajeva u svetu¹⁴⁵. Očekuje se da će ukupan broj porasti na 24 miliona do 2035. godine. Karcinom dojki je najčešći (1,67 miliona novih slučajeva u 2012), a zatim kolorektalni karcinom (614 000), karcinom pluća (583 000), cerviksa (528 000), želuca (320 000), endometrijuma (320 000), i jajnika (239 000).

Samo karcinom dojke čini 25,2% slučajeva, a prva tri čine više od 43% svih slučajeva raka. Stope raka su 1,8 puta veće u razvijenijim nego manje razvijenim zemljama, sa izuzetkom raka grlića materice. Zemlja sa najvećom stopom malignih bolesti u žena je Danska (328.8/100 000), a zatim SAD (297.4/100 000) i Republike Koreja (293.6/100 000)¹⁴⁵. Dobno specifična učestalost različitih vrsta karcinoma varira u zavisnosti od regiona sveta. Za karcinom dojke, učestalost se povećava posle menopauze, dok je u Aziji povećan pre ili u menopauzi. Stope smrtnosti od malignih bolesti takođe zavise od tipa i regiona sveta, ali se stopa uglavnom povećava sa godinama.

Skrining za karcinome

Smatra se da genetski faktori mogu da značajno doprinesu riziku od raznih vrsta karcinoma. Iako su identifikovani neki polimorfizmi, skrining za specifične mutacije je za sada nepraktičan za svakodnevni rad, ali može biti više uobičajena pojava u budućnosti. Među više od 20 identifikovanih mutaciju za rak dojke, svaki samo objašnjava mali procenat slučajeva. Na primer, mutacije u BRCA1 i BRCA2 su povezane sa samo 5% svih slučajeva karcinoma dojke¹⁴⁶. Učestalost i smrtnost može biti, barem delimično, kontrolisana uvodjenjem skrining programa. Možda je najbolji primer za to je za rak grlića materice. Rak grlića materice može biti iskorenjen primenom skrininga putem Papa testova ili eventualno HPV detekcije. Drastično smanjenje u cervikalnom incidenciji i mortaliteta od raka je primećeno u svim zemljama u kojima je usvojen sistematski skrining. Pored toga, HPV vakcinacija je sada dostupna i takođe je povezana sa smanjenjem svih bolesti u vezi sa HPV infekcijom (karcinom grlića materice, analni i oralni kanceri). Za zemlje u razvoju, SZO preporučuje da se Papa testovi izvode od 30. godine, svakih 10 godina. Smrtnost od karcinoma dojke je značajno smanjena u zemljama u kojima je na raspolaganju nacionalni program skrininga. Skrining podrazumeva obavljanje mamografiju (na dve godine u većini zemalja) između 50 i 74 godina starosti. U slučaju žena sa visokim rizikom, skrining može da počne i ranije u životu i može se ponavljati jednom godišnje. Magnetna rezonanca je rezervisana za žene koje su nosioci BRCA1/2 mutacija, na osnovu testiranja zbog raka dojke u porodici; ili za slučajeve u kojima je tumačenje mamografije otežano.

Različite strategije su predložene za rak debelog creva. Testiranje na okultno krvarenje u stolici (Fecal Occult Blood Test-FOBT) je najrasprostranjeniji skrining test za kolorektalni karcinom i jedini skrining test trenutno preporučen od strane Evropske unije. Kako kolorektalni karcinomi samo povremeno krvare, test mora da se ponovi svake ili svake druge godine. Iako je osetljivost za testiranje niska, Cochrane meta-analiza procenjuje relativno smanjenje mortaliteta od 16%¹⁴⁷. Kolonoskopija je najbolji dijagnostički metod, ali nije rigorozno ocenjivana u randomizovanim studijama; virtuelna kolonoskopija je nova tehnika koja još nije našla svoje mesto u praksi. Nije bilo nikakvih specifičnih, validnih i dokazanih skrining testova za detekciju karcinoma endometrija, jajnika, pluća i drugih vrsta raka, iako ih je nekoliko u kliničkoj upotrebi. Predviđa se, međutim, da će specifičnija molekulska profilisanja određenih kancera biti dostupna u budućnosti. Godišnji pregledi su i dalje važni u procesu skrininga za rak i porodična istorija nekih vrsta raka može zahtevati više specifičnih dijagnostičkih ispitivanja.

Pušenje, alkohol, visok indeks telesne mase (body mass index-BMI), dijetetski faktori i fizička neaktivnost su glavni faktori rizika na koje se može uticati. Smanjenje rizika na minimum može da smanji učestalost navedenih karinoma¹⁴⁸. Procenjeno je da se trećina od oko 572 000 smrtnih slučajeva od raka u SAD može pripisati ishrani i sedentarnom načinu života, a trećina se javlja zbog upotrebe duvana¹⁴⁹. U Evropskoj kohortnoj studiji (EPIC), promene načina života dovele su do smanjenja rizika u rasponu od 16% za rak dojke, 27% za kolorektalni kancer, 14% za raka pluća, i 23% za karcinom endometrijuma¹⁵⁰. Sve u svemu, 12,6% (95% CI 3.6–21.4%) od svih oblika raka moglo se sprečiti. Prestanak pušenja i smanjenje potrošnje alkohola (manje od 15 g/dan) su od izuzetne važnosti.

Konkretne preporuke za način ishrane (manje zasićenih masti, povećanje unosa vlakana i smanjen unos mesa, posebno crveno meso) i vežbe su date u kliničkim ispitivanjima i navedene u American Cancer Society Guideline¹⁵¹. Preporučuje se aerobna fizička aktivnost u prirodi tokom najmanje 2–3 h nedeljno. Dokazi o koristi raznih vrsta suplemenata, kao što su vitamini i minerali su neubedljivi. O hormonskoj supstituciji u menopauzi ne bi trebalo razmišljati kao o strategiji smanjenja rizika od karinoma. Rezultati opservacionih studije su pokazali smanjenje smrtnosti od karinoma tokom supstitucione terapije. Ukupna stopa karinoma je smanjena za 20% u grupi žena od 50–59 godine na terapiji CEE. U WHI studiji je pokazano da terapija CEE dovodi do smanjenja smrtnosti od karinoma dojke i ukupnog mortaliteta čak do 10 godina nakon prestanka terapije¹⁵². Postoje jaki dokazi za zaštitni efekat od karinoma debelog creva. S druge strane, rizik za rak dojke se može povećati produženom upotrebom standardnih doza estrogena u kombinaciji sa nekim od progestogena. Terapija samo estrogenima smanjuje rizik, a tokom veoma produžene upotrebe (10–15 godina) zabeleženo tek je minimalno povećanje rizika⁹⁰.

U zaključku, skrining i procenu rizika (eventualno sa genetskim i novih molekularnim analizama) treba široko implementirati. Modifikacija svakodnevnog života uz uporno pridržavanje načela pravilne ishrane, vežbanje i izbegavanje izloženosti pojedinim faktorima rizika (uključujući duvan i alkohol) će smanjiti rizik od velikog broja karinoma.

HORMONSKA TERAPIJA U MENOPAUIZU KAO PREVENTIVNA MERA

Uprkos sumnjama oko mogućeg povećanog rizika od pojave karinoma dojke, pred kraj 20. veka postojalo je opšte verovanje da primenom hormonske supstitucione terapije (HST) dolazi do smanjenja menopauzalnih simptoma, pojave koronarne bolesti, osteoporotičnih fraktura, i karinoma debelog creva.

Ali 2002. godine, inicijalni nalazi WHI studije⁸³, odnosno rezultati kliničkog ispitivanja CEE/MPA prema placebo, radikalno su promenili već postojeće uverenje. Ispitivanje je prekinuto nakon 5.2 godine praćenja, jer je navodno ustanovljeno da CEE/MPA terapija ne smanjuje rizik od nastanka koronarne bolesti, već ga povećava; da izaziva kancer dojke; dok je "globalni indeks", koji je uključio rizike od nastanka koronarne bolesti, karinoma dojke, šloga, pulmonalne embolije, kolorektalnog

karcinoma, endometrijalnog karcinoma, frakture kuka, i ostalih uzroka mortaliteta kod žena u menopauzi, pokazao da rizik od primene HST nadmašuje njen blagotvorni efekat.

Značajan publicitet je dat ovim WHI studijama, te je od 2002. godine pa nadalje, upotreba HST-a rapidno smanjena na svetskom nivou. U SAD, na primer, upotreba HST je smanjena do 66%¹⁵³. Taj pad u upotrebi je bio naročito naglašen u 2005. godini, nakon što je WHI kliničko ispitivanje CEE prema placebo¹⁵⁴ prekinuto posle 7.2 godine praćenja zbog povećanog rizika od nastanka šloga. Mada, u tom ispitivanju je pronađen značajan statistički dokaz da CEE ne povećava rizik od karcinoma dojke, i granični statistički dokaz koji je sugerisao da CEE ustvari smanjuje taj isti rizik.

Tokom godina, objavljene su dalje WHI studije, a 2013. godine su objavljeni sveobuhvatni efekti CEE/MPA (medroksiprogesteron acetat) i CEE terapija nakon 13 godina praćenja⁵. U tom izveštaju, rizici za razmatrani ishod dugotrajne terapije CEE/MPA i CEE, su bili procenjeni na osnovu perioda pre nego što su se ispitivanja završila (faza "intervencije"), i za period nakon što su se ispitivanja završila (faza "postintervencije"), gde su posle toga žene bile "oslobođene" da biraju da li hoće ili neće da nastave sa upotrebom HST. Zaključak ove studije je bio da se HST ne sme koristiti za prevenciju hroničnih bolesti u menopauzi.

Brojne zamerke su nađene WHI studiji⁴⁶ od strane najeminentnijih naučnika. Njen naučni značaj je minoran, ali je napravljen željeni efekat naručilaca studije: da se jeftini estrogene zamene skupljim lekovima koji leče brojne posledice menopauze (primedba Prof. dr Svetlana Vujović).

Prvo, "globalni indeks" nije bilo validno oruđe procene, i nije bio legitiman razlog prekida CEE/MPA ispitivanja: koronarna bolest, karcinom dojke, šlog, pulmonalna embolija, kolorektalni karcinom, endometrijalni karcinom i fraktura kuka su različiti klinički i patološki entiteti, sa različitim dobnim i etničkim distribucijama, genetskim determinantama i determinantama životne sredine, različitim doziranjem i trajanjem efekata primene same CEE/MPA terapije. Statistički gledano, moguće je sintetisati ovaj širok dijapazon nesličnih faktora rizika u jednu jedinicu procene, ali u kliničkim ili epidemiološkim uslovima, upotreba ove jedne jedinice procene nije validna za procenu ukupnog odnosa između blagotvornih efekata i faktora rizika pri primeni HST terapije.

Takođe "globalni indeks" je bio i pristrastan. Rizik od nastanka fraktura kuka i kičme je bio značajno redukovan. Ali iako su oba tipa frakture bila uključena u "globalni indeks", zbog nerazjašnjenih razloga, frakture kičme su kasnije izbačene iz procene ovog "globalnog indeksa". Cilj ovog uklanjanja je bio da se "globalni indeks" učini pristrasnijim i da izgleda naizgled štetniji. Takođe, WHI nije obavljala rendgenske snimke, stoga je propuštala iz vida asimptomatske radiološke frakture.

Razmatranje odnosa faktora rizika i blagotvornog efekta bi bilo različito tumačeno u zavisnosti od populacije uključene u studiju. Takvo razmatranje bi bilo drugačije, na primer za žene sa benignom bolesti dojke, porodičnom istorijom karcinoma dojke, hipertenzijom, hiperlipidemijom, osteoporozom, itd; čime se primenljivost samog sveobuhvatnog "globalnog indeksa" na bilo koju ženu dovodi u pitanje. *Drugo*, krvarenja iz materice, u žena koje su koristile HST je bio 44.4% , a 6.4%⁸³ za žene koje nisu koristile terapiju. Neizbežno, u žena koje su koristile CEE/MPA bio je povećan rizik za nastanak karcinoma dojke, zbog selektivno pristrasnih otkrivanja "klinički tihih" karcinoma.

Izrazito povećan rizik od nastanka karcinoma dojke je bio graničan i zavisio je od svoje definicije kao "primaranog ishoda". Ali u prvobitnom protokolu, karcinom dojke je bio definisan kao "sekundarni ishod". *Da ova definicija nije promenjena u kasnijoj statistici, broj karcinoma dojke ne bi bio statistički značajan, već samo slučajni događaj.*

Statistički bitan i nepristrasan dokaz je sugerisao da nepristrasni CEE nalazi ukazuju na mogućnost lažnih nalaza.

Treće, još veća nelogičnost je nađena u vezi koronarne bolesti. Inicijalno je zabeležen povišen rizik za nastanak koronarne bolesti tokom 5.2⁸³ godine primene HST, sa 5.6 godina⁵ nije bio izrazito povišen, da bi u 13 godini praćenja ovaj rizik prestao da postoji. Ukratko, postojala su tri glavna razloga zbog čega je prekinuta CEE/MPA klinička studija: prvi- povišen rizik za nastanak karcinoma dojke, drugi- povišen rizik za nastanak koronarne bolesti, treći- neželjen "globalni indeks", a sva tri su bila netačna. Najbolji dokaz za to jeste činjenia da upotreba estrogena samog nije dovela do povećanja rizika za nastanak karcinoma dojke, već ga je redukovala.

Statistička obrada nije bila odgovarajuća ni za nastanak plućne embolije i šloga!

Takođe treba naglasiti da su u WHI studiji bili ispitivani samo oralni CEE i MPA. Proizvodi koji se trenutno nalaze u upotrebi imaju različite biološke efekte i često se prepisuju u manjim dozama i pri različitim načinima primene. Stoga, preporuku WHI-a da se HST ne koristi za prevenciju hronične bolesti treba odbaciti. Loša prezentacija i loša interpretacija ograničenog dokaza dovele su do znatne štete zdravlja žena u menopauzi.

HST KAO MOGUĆA PREVENTIVNA TERAPIJA U MENOPAUI

Nagli prekid upotrebe HST od strane većina žena nakon objavljivanja inicijalnih rezultata WHI studije, zbog straha od opasnosti po zdravlje, povezan je sa povećanjem osteoporotičnih preloma^{160,161}. Kod žena koje nakon histerektomije nisu koristile estrogen povećan je broj smrtnih ishoda, kao posledica koronarne bolesti¹⁶².

Žene u klimakterijumu i/ili na početku menopauze od 50–59 godine života su najprikladnije kandidatkinje za početak HST. Nije indikovano početi sa HST kao preventivnom terapijom kod starijih žena. U grupi mlađih žena koje su generalno zdrave, HST ima pozitivan kardiovaskulni efekat¹⁶³. Podaci, posebno oni vezani samo za CEE, su potpuno u skladu sa starijim observacionim podacima, slični onim iz randomizovanih kontrolnih studija, DOPS, sa šesnaestogodišnjim praćenjem⁷² i sa podacima iz meta-analize, kojom su obuhvaćene 23 randomizovane kontrolne studije, kojima su obuhvaćene žene mlađe od 60 godina, odnosno one koje su manje od deset godina u menopauzi. Podaci dobijeni Bayesian meta-analizom, koja je analizirala observacione i podatke iz randomizovanih kontrolnih studija (premda statistički osporeni) su takođe pokazali konzistentnost kad je u pitanju smanjenje mortaliteta mlađih žena koje su koristile HST⁶⁹. Mada je moguć rizik od ishemijskog šloga kod mlađih žena (uključujući i žene koje koriste oralne kontraceptive), stepen rizika je minimalan i apsolutni rizik kod mlađih žena je jako mali. Podaci dobijeni nakon 13 godina

praćenja grupa žena od 50–59 godina koje su primale CEE ili CEE/MPA nisu pokazali statističko povećanje u pojavi šloga⁵.

Da bi terapija imala protektivni efekat na koronarnu bolest potrebno je uvesti HST pre nego što prođe šest godina po ulasku u menopauzu. Nedavno dobijeni podaci ELITE studije su potvrdili ovu hipotezu, koja je pokazala da kod žena koje su koristile oralni estradiol (1 mg) tokom prvih 6 godina menopauze postoji smanjenje debljine intime media karotidnih arterija, dok kod žena kod kojih je prošlo više od 10 godina od početka menopauze ovaj efekat nije nađen¹⁶⁴. Uvođenje HST-a na vreme je relevantno za održavanje kongitivne funkcije i smanjenje rizika za nastanak Alchajmerove bolesti. Procenjeni su na osnovu podataka dobijenih nakon 10 godina praćenja. Podaci praćenja dobijeni nakon 10 i 13 godina ispitivanja od strane WHI u grupi žena između 50–59 godina koje su primale CEE pokazali su statistički značajna smanjenja za infarkt miokarda i globalni indeks^{5,165}. DOPS (Danish Osteoporosis Prevention Study), nakon 16 godina praćenja, pokazala je protektivni efekat za kardiovaskularne ishode i mortalitet⁷².

U pogledu vrsta HST, podaci vezani za protekciju su manje ubedljivi pri dodavanju progesterona u terapiju (MPA u WHI studiji). Fiksna kombinacija CEE i MPA u WHI ispitivanju jedino je pokazala benefi trend u mlađim starosnim grupama. Pored toga, u DOPS, dodavanje u terapiju sekvencijalnog noretindron acetata kod žena sa matericom nije ublažavalo štetne ishode. Sve dok se ne dobije dovoljno podataka za formulaciju, dodavanje progesterona u HST, sa ciljem prevencije koronarne bolesti i mortaliteta, bi trebalo da se uradi uz oprez i da se prilagodi ponaosob svakoj pacijentkinji. Sintetski progesteroni su povezani sa dugoročnim rizikom za nastanak karcinoma pri primeni HST.

Mi nemamo adekvatne informacije za vrste estrogena koji mogu da se koriste za prevenciju. Primena transdermalnog estrogena smanjuje trombozu dubokih vena i ishemijskog šloga. Različitosti u biologiji, genetici i faktorima rizika kod žena ukazuju da su potrebne različite vrste HST. Ne postoji idealan HST režim i u ovom trenutku nijedan specifični režim ne može biti osmišljen.

Kod mlađih žena koje imaju menopauzalne simptome, odluka da se primeni HST je jasna. Takođe, kod mlađih žena sa visokim rizikom pojave osteoporotičnih preloma, postoji snažan argument za blagovremeni početak primene HST. Kod starijih žena, kvalitet života i drugi faktori rizika moraju biti pažljivo uzeti u obzir. Ipak, HST se može razmotriti kao preventivna mera za selektivno izabrane mlađe žene u ovoj kategoriji.

KRATAK PREGLED PREVENTIVNIH STRATEGIJA

Procena rizika za hronične bolesti ima veliki značaj na početku menopauze. Ovo uključuje istoriju bolesti, fizikalni pregled i analizu određenih, već ustanovljenih markera rizika, a u budućnosti analizu molekularnih i genetskih markera. Prvih 10 godina u menopauzi je bitan period za terapijsku intervenciju.

Sve žene trebaju da sprovode zdrave mere životnog stila (način ishrane i vežbanje), kontrolu telesne težine, mentalno stimulirajuću aktivnost i odlaze na regularni skrining za karcinom dojke. Uz ovu

strategiju, HST treba razmotriti kao dodatak, posebno kod žena sa simptomima. Izvan ovoga, detektovanje specifičnih rizika (npr. osteoporoza) bi garantovalo specifičniju preventivnu terapiju.

ZAKLJUČAK

Kako se životni vek povećava, žene u celom svetu će živeti više godina života u menopauzi. Poboljšanje kvaliteta života žena u menopauzi mora biti cilj svih onih koji se brinu o zdravlju i dobrobiti žena. *Hronične bolesti počinju da se javljaju posle 60 godine života; zbog čega je bitan period prvih 10 godina u menopauzi kada treba da se preventivno deluje. Početak menopauze predstavlja idealno vreme za početak terapije i prevencije.* Kod svake već navedene bolesti postoji dobar dokaz da promene stila života (dijeta i vežbanje), prekid pušenja i prekomernog unosa alkohola samnjuje incidenciju ovih bolesti. HST se može smatrati delom sveobuhvatne strategije prevencije.

Conflict of interest Professor S. R. Davis has received a Research Fellowship Grant no. 1041853 from NHMRC Australia, consultancy fees from Trimel Pharmaceuticals Canada, and unrestricted grant support from Lawley Pharmaceuticals Australia and Besins Healthcare; Dr T. J. de Villiers has received honoraria for lectures for Bayer, Abbott and Pfizer and for acting as a member of Advisory Boards for Merck and Amgen, and travel assistance from Pfizer; Professor A. Gompel has received honoraria for lectures for Viropharma and funding to a non-profit organization for consultancy work for Behring, Richter, and Shire; Dr W. J. Mack and Professor H. N. Hodis have received Research grants from the National Institutes of Health; Professor S. Shapiro has received honoraria for acting as a member of Advisory Boards for Bayer Schering and Merck; Professor R. J. Baber has received honoraria for lectures for Abbott Pharmaceuticals. Professors R. A. Lobo, V. W. Henderson and M. A. Lumsden report no conflicts of interest.

Source of funding Nil.

Translated by: Dr Marija Barać, Dr Zorana Arizanović, Dr Dragana Raković

Adapted by: Prof. dr Svetlana Vujović, Faculty of Medicine, Clinic of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, University of Belgrade

References

1. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, *et al.* Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol* 2001;153:865–74
2. Dratva J, Gomez RF, Schindler C. Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies. *Menopause* 2009;16:385–94
3. Kriplani A, Banerjee K. An overview of age of onset of menopause in northern India. *Maturitas* 2005;52:199–204

4. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, *et al.* The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;326:1406–16
5. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, *et al.* Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353–68
6. Kim C, Cleary PA, Cowie CC, *et al.* Effect of glycemic treatment and microvascular complications on menopause in women with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Cohort. *Diabetes Care* 2014;37:701–8
7. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, *et al.* Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:e28–292
8. Ebong IA, Watson KE, Goff DC Jr, *et al.* Age at menopause and incident heart failure: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause* 2014 Jan 13. Epub ahead of print
9. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, Herrington DM, Vaidya D. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause* 2012;19:1081–7
10. Tom SE, Cooper R, Wallace RB, Guralnik JM. Type and timing of menopause and later life mortality among women in the Iowa Established Populations for the Epidemiological Study of the Elderly (EPESE) cohort. *J Womens Health (Larchmt)* 2012;21:10–16
11. Compston J. How to manage osteoporosis after the menopause. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:1007–19
12. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005;16(Suppl 2):S3–7
13. Pirro M, Fabbriani G, Leli C, *et al.* High weight or body mass index increase the risk of vertebral fractures in postmenopausal osteoporotic women. *J Bone Miner Metab* 2010;28:88–93
14. Briggs AM, Greig AM, Wark JD. The vertebral fracture cascade in osteoporosis: a review of aetiopathogenesis. *Osteoporos Int* 2007;18:575–84
15. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2011;7:137–52
16. Hosseini MS, Arab M, Nemati HB, *et al.* Age-specific incidence rate change at breast cancer and its different histopathologic subtypes in Iran and Western countries. *Pak J Med Sci* 2013;29:1354–7
17. Zhang Y, Liu H, Yang S, Zhang J, Qian L, Chen X. Overweight, obesity and endometrial cancer risk: results from a systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers* 2014;29:e21–9
18. Lee H, Li JY, Fan JH, *et al.* Risk factors for breast cancer among Chinese women: a 10-year nationwide multicenter cross-sectional study. *J Epidemiol* 2014;24:67–76
19. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet No. 311, May 2012. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
20. Pace G, Silvestri V, Guala L, Vicentini C. Body mass index, urinary incontinence, and female sexual dysfunction: how they affect female postmenopausal health. *Menopause* 2009;16:1188–92
21. Connolly BS, Barnett C, Vogt KN, Li T, Stone J, Boyd NF. A meta-analysis of published literature on waist-to-hip ratio and risk of breast cancer. *Nutr Cancer* 2002;44:127–38
22. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569–78
23. Istvan J, Zavala K, Weidner G. Body weight and psychological distress in NHANES I. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:999–1003

24. Cicuttini FM, Baker JR, Spector TD. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *J Rheumatol* 1996;23:1221–6
25. Botlero R, Davis SR, Urquhart DM, Shortreed S, Bell RJ. Age-specific prevalence of, and factors associated with, different types of urinary incontinence in community-dwelling Australian women assessed with a validated questionnaire. *Maturitas* 2009;62:134–9
26. Global Health Observatory. Obesity. Geneva: World Health Organization, 2014. Available at: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity
27. Jacoby E, Goldstein J, Lopez A, Nunez E, Lopez T. Social class, family, and life-style factors associated with overweight and obesity among adults in Peruvian cities. *Prev Med* 2003;37:396–405
28. Hajian-Tilaki KO, Heidari B. Prevalence of obesity, central obesity and the associated factors in urban population aged 20–70 years, in the north of Iran: a population-based study and regression approach. *Obes Rev* 2007;8:3–10
29. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, *et al.* The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011;378:804–14
30. Fonken LK, Workman JL, Walton JC, *et al.* Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:18664–9
31. Sutin AR, Zonderman AB. Depressive symptoms are associated with weight gain among women. *Psychol Med* 2012;42:2351–60
32. Pan A, Lucas M, Sun Q, *et al.* Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women. *Arch Intern Med* 2010;170:1884–91
33. Cerhan JR, Moore SC, Jacobs EJ, *et al.* A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults. *Mayo Clin Proc* 2014;89:335–45
34. Farin HM, Abbasi F, Reaven GM. Body mass index and waist circumference both contribute to differences in insulin-mediated glucose disposal in nondiabetic adults. *Am J Clin Nutr* 2006;83:47–51
35. Sternfeld B, Wang H, Quesenberry CP Jr, *et al.* Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women’s Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2004;160:912–22
36. Guthrie JR, Dennerstein L, Dudley EC. Weight gain and the menopause: a 5-year prospective study. *Climacteric* 1999;2:205–11
37. Franklin RM, Ploutz-Snyder L, Kanaley JA. Longitudinal changes in abdominal fat distribution with menopause. *Metabolism* 2009;58:311–15
38. Abdunour J, Doucet E, Brochu M, *et al.* The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal–Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause* 2012;19:760–7
39. Ho SC, Wu S, Chan SG, Sham A. Menopausal transition and changes of body composition: a prospective study in Chinese perimenopausal women. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:1265–74
40. Han TS, van Leep EM, Serdeel JC, Lean ME. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence in a random sample. *BMJ* 1995;311:1401–5
41. Cust AE, Stocks T, Lukanova A, *et al.* The influence of overweight and insulin resistance on breast cancer risk and tumour stage at diagnosis: a prospective study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:567–76
42. Ding EL, Song Y, Manson JE, *et al.* Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med* 2009;361:1152–63

43. Davis SR, Robinson PJ, Moufarege A, Bell RJ. The contribution of SHBG to the variation in HOMA-IR is not dependent on endogenous oestrogen or androgen levels in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:541–7
44. Flechtner-Mors M, Schick A, Oeztuerk S, *et al.* Associations of fatty liver disease and other factors affecting serum SHBG concentrations: a population based study on 1657 subjects. *Horm Metab Res* 2014;46:287–93
45. Inoue M, Maehata E, Yano M, Taniyama M, Suzuki S. Correlation between the adiponectin–leptin ratio and parameters of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2005;54:281–6
46. Zhou G, Myers R, Li Y, *et al.* Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108:1167–74
47. Dubnov-Raz G, Berry EM. The dietary treatment of obesity. *Med Clin N Am* 2011;95:939–52
48. Buchanan D. Ethical standards to guide the development of obesity policies and programs. Comment on 'Ethical agreement and disagreement about obesity prevention policy in the United States'. *Int J Health Policy Manag* 2013;1:313–15
49. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, *et al.* Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 2012;15:419–29
50. Sorensen MB, Rosenfalck AM, Hojgaard L, Ottesen B. Obesity and sarcopenia after menopause are reversed by sex hormone replacement therapy. *Obes Res* 2001;9:622–6
51. Yuksel H, Odabasi AR, Demircan S, *et al.* Effects of oral continuous 17beta-estradiol plus norethisterone acetate replacement therapy on abdominal subcutaneous fat, serum leptin levels and body composition. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:381–7
52. Davis SR, Walker KZ, Strauss BJ. Effects of estradiol with and without testosterone on body composition and relationships with lipids in postmenopausal women. *Menopause* 2000;7:395–401
53. Goldberg R, Temprosa M, Otvos J, *et al.* Lifestyle and metformin treatment favorably influence lipoprotein subfraction distribution in the Diabetes Prevention Program. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3989–98
54. Merlotti C, Morabito A, Pontiroli AE. Prevention of type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of different intervention strategies. *Diabetes Obes Metab* 2014 Jan 29. Epub ahead of print
55. Lee CM, Colagiuri R, Magliano DJ, *et al.* The cost of diabetes in adults in Australia. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;99:385–90
56. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus – present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:228–36
57. American Heart Association. <https://www.heart.org/ggIRisk/>
58. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, *et al.* Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006;114:82–96
59. Spring B, Ockene JK, Gidding SS, *et al.* Better population health through behavior change in adults: a call to action. *Circulation* 2013;128:2169–76
60. Maruthur NM, Wang N-Y, Appel LJ. Lifestyle interventions reduce coronary artery disease risk. Results from the PREMIER trial. *Circulation* 2009;119:2026–31
61. Saha S, Carlsson KS, Gerdtham U-G, *et al.* Are lifestyle interventions in primary care cost-effective? An analysis based on a Markov model, differences-in-differences approach and the Swedish Bjorknas study. *PLOS One* 2013;8, e80672:1–10

62. Hodis HN, Mack WJ. The timing hypothesis and hormone replacement therapy: a paradigm shift in the primary prevention of coronary heart disease in women. 1. Comparison of therapeutic efficacy. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1005–10
63. Hodis HN, Mack WJ. The timing hypothesis and hormone replacement therapy: a paradigm shift in the primary prevention of coronary heart disease in women. 2. Comparative risks. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1011–18
64. Walsh JME, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004;291:2243–52
65. Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2010;138:25–31
66. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, *et al.* The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376
67. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363–6
68. Salpeter SR, Walsh JME, Greybe, E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004;19:791–804
69. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med* 2009;122:1016–22
70. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, *et al.* Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306–13
71. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, *et al.* A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293–304
72. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, *et al.* Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *BMJ* 2012;345:e6409
73. Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004;35:1024–33
74. Gutierrez J, Ramirez G, Rundek T, Sacco RL. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events: a sex-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:909–19
75. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, *et al.*; Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816–22
76. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, *et al.* Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000;11:556–61
77. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1977;7:407–13
78. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, *et al.* Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025. *J Bone Miner Res* 2007;22:465–75
79. De Laet C, Kanis JA, Oden A, *et al.* Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:1330–8
80. Institute of Medicine. website: www.iom.edu/Reports/2010/Dietary
81. Boland MJ, Avenell A, Baron JA, *et al.* Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691
82. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett W, *et al.* Fall prevention by vitamin D treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004;291:1999–2006

83. The Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33
84. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, *et al.* Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative randomized trial. *J Bone Miner Res* 2006;21:817–28
85. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, *et al.* Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729–38
86. De Villiers TJ. Individualized therapy for osteoporosis prevention and treatment in women under 60. *Climacteric* 2009;12:210–12
87. De Villiers TJ, Stevenson J. The WHI: The effect of hormone replacement therapy on fracture prevention. *Climacteric* 2012;15:263–6
88. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;7:1465–77
89. De Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, *et al.* Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013;16:203–4
90. De Villiers TJ, Pines A, Panay N, *et al.* Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013;16:316–37
91. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, *et al.*; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637–45
92. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, *et al.* for CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista; breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751–61
93. De Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, *et al.* Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int* 2011;22:567–76
94. De Villiers TJ. Bazedoxifene: a novel selective estrogen receptor modulator for postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2010;13:210–18
95. Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, *et al.* Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009;92:1045–52
96. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, *et al.* Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077–82
97. Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med* 2008;358:1304–6
98. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009;24:1095–102
99. Colon-Emeric C. Editorial. Ten vs five years of bisphosphonate treatment for osteoporosis. *JAMA* 2006;296:2968–9

100. Black DM, Delmas PD, Eastell R, *et al.*; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809–22
101. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum* 1995;38: 1134–41
102. Weinstein JN, Barmier JD. *The Dartmouth Atlas of Musculoskeletal Health Care*. Chicago: American Hospital Association Press, 2000
103. Arthritis Foundation, 2014. www.arthritis.org/conditions-treatments/disease-center/osteoarthritis
104. Tanko LB, Christiansen C, Karsdal MA. Potentials of estrogens in the prevention of osteoarthritis: what do we know and what questions are still pending? In Lobo RA, ed. *Treatment of the Postmenopausal Woman*. Academic Press, 2007:393–401
105. Weber MT, Mapstone M, Staskiewicz J, Maki PM. Reconciling subjective memory complaints with objective memory performance in the menopausal transition. *Menopause* 2012;19:735–41
106. Henderson VW. Gonadal hormones and cognitive aging: a midlife perspective. *Women's Health (Lond Engl)* 2011;7:81–93
107. Salthouse TA. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging* 2009;30:507–14
108. Henderson VW, Sherwin BB. Surgical versus natural menopause: cognitive issues. *Menopause* 2007;14:572–9
109. Bove R, Secor E, Chibnik LB, *et al.* Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology* 2014;82:222–9
110. Rocca WA, Bower JH, Ahlskog JE, *et al.* Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007;69:1074–83
111. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010;362:329–44
112. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* 2007;69:2197–204
113. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, *et al.* Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;367:795–804
114. Henderson VW. Three midline strategies to prevent cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Climacteric* 2014;17:in press
115. Stampfer MJ. Cardiovascular disease and Alzheimer's disease: common links. *J Intern Med* 2006;260:211–23
116. Dolan H, Crain B, Troncoso J, *et al.* Atherosclerosis, dementia, and Alzheimer disease in the Baltimore Longitudinal Study of Aging cohort. *Ann Neurol* 2010;68:231–40
117. Stern Y. Cognitive reserve in aging and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012;11:1006–12
118. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, *et al.* Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2011;269:107–17
119. Williams JW, Plassman BL, Burke J, *et al.* *Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline*. Evidence Report/Technology Assessment Number 193. Department of Health and Human Services, Rockville, MD, 2010. AHRQ Publication No. 10-E005
120. Liu HL, Zhao G, Zhang H, Shi LD. Long-term treadmill exercise inhibits the progression of Alzheimer's disease-like neuropathology in the hippocampus of APP/PS1 transgenic mice. *Behav Brain Res* 2013;256:261–

121. Liang KY, Mintun MA, Fagan AM, *et al.* Exercise and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively normal older adults. *Ann Neurol* 2010;68:311–18
122. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, *et al.* Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:3017–22
123. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 2007;30:464–72
124. Kobil T, Liu QR, Gandhi K, *et al.* Running is the neurogenic and neurotrophic stimulus in environmental enrichment. *Learning Memory* 2011;18:605–9
125. Korol DL, Gold PE, Scavuzzo CJ. Use it and boost it with physical and mental activity. *Hippocampus* 2013;32:125–35
126. Vest RS, Pike CJ. Gender, sex steroid hormones, and Alzheimer's disease. *Horm Behav* 2013;63:301–7
127. Bailey ME, Wang AC, Hao J, *et al.* Interactive effects of age and estrogen on cortical neurons: implications for cognitive aging. *Neuroscience* 2011;191:148–58
128. Ding F, Yao J, Zhao L, *et al.* Ovariectomy induces a shift in fuel availability and metabolism in the hippocampus of the female transgenic model of familial Alzheimer's disease. *PLoS One* 2013;8:e59825
129. McClure RE, Barha CK, Galea LA. 17 β -Estradiol, but not estrone, increases the survival and activation of new neurons in the hippocampus in response to spatial memory in adult female rats. *Horm Behav* 2013;63:144–57
130. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, *et al.* Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *JAMA* 2003;289:2651–62
131. Henderson VW, Benke KS, Green RC, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:103–5
132. Shao H, Breitner JCS, Whitmer RA, *et al.* Hormone therapy and AD dementia: new findings from the Cache County study. *Neurology* 2012;79:1846–52
133. Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Ann Neurol* 2011;69:163–9
134. Resnick SM, Henderson VW. Hormone therapy and risk of Alzheimer disease: a critical time. *JAMA* 2002;288:2170–2
135. Asthana S, Gleason CE, Wharton W, *et al.* The Kronos Early Estrogen Prevention Study: results of the Cognitive & Affective Sub-Study (KEEPS Cog). *Menopause* 2012;19:1364 (Abstr)
136. Henderson VW, Popat RA. Effects of endogenous and exogenous estrogen exposures in midlife and late-life women on episodic memory and executive functions. *Neuroscience* 2011;191:129–38
137. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, *et al.* Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996;276:293–9
138. Maki PM, Freeman EW, Greendale GA, *et al.* Summary of the National Institute on Aging-sponsored conference on depressive symptoms and cognitive complaints in the menopausal transition. *Menopause* 2010;17:815–22
139. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, *et al.* Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 2013;202:329–35

140. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, *et al.* Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63: 530–8
141. Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol* 2011;70:960–9
142. Grinberg LT, Rüb U, Ferretti RE, *et al.* The dorsal raphe nucleus shows phospho-tau neurofibrillary changes before the transentorhinal region in Alzheimer's disease. A precocious onset? *Neuropathol Appl Neurobiol* 2009;35:406–16
143. Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nature Rev Neurol* 2011;3:323–31
144. Green KN, Billings LM, Roozendaal B, *et al.* Glucocorticoids increase amyloid-beta and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2006;30:9047–56
145. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, *et al.* GLOBOCAN 2012 v 1.0, Cancer Incidence and Mortality World Wide: IARC Cancer Base No.11 (internet). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013
146. Robson M, Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:154–62
147. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test. *Hemocult Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD001216
148. Gompel A, Baber RJ, de Villiers TJ, *et al.* Oncology in midlife and beyond. *Climacteric* 2013;16:522–35
149. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective*. Washington DC: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2007
150. Romaguera D, Vergnaud AC, Peeters PH, *et al.* Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. *Am J Clin Nutr* 2012;96:150–63
151. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, *et al.* and the American Cancer Society 2010 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2012;62:30–67
152. Anderson G. Conjugated equine estrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:476–86
153. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RL. National use of menopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004;291:47–53
154. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–12
155. Shapiro S. Bias in the evaluation of low-magnitude associations: an empirical perspective. *Am J Epidemiol* 2000;151:939–945
156. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295–300
157. Susser M. *Causal Thinking in the Health Sciences*. New York: Oxford University Press, 1979
158. Susser M. What is a cause and how do we know one? *Am J Epidemiol* 1991;133:635–48
159. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, *et al.* Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55:103–15

160. Karim R, Dell RM, Greene DF, Mack WJ, Gallagher JC, Hodis HN. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause* 2011;18:1172–7
161. Islam S, Liu Q, Chines A, Helzner. Trend in incidence of osteoporosis-related fractures among 40- to 69-year-old women: analysis of a large insurance claims database, 2000–2005. *Menopause* 2009;16:77–82
162. Sarrel PM, NjikeV, Vinante V, Katz DL. The mortality toll of estrogen avoidance: an analysis of excess deaths among hysterectomized women age 50 to 59. *Am J Pub Health* 2013;103:1583–8
163. Lobo RA. Where are we 10 years after the Women's Health Initiative? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1771–80
164. Hodis HN. ELITE – Does the trial outcome confirm or refute the timing hypothesis of hormone therapy? Presented at the 14th World Congress on Menopause of the International Menopause Society, May 1–4, 2014, Cancun, Mexico
165. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, *et al.*; WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1305–14
166. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. The cost-effectiveness of hormone therapy in younger and older postmenopausal women. *Am J Med* 2009;122:45–52
167. Lekander I, Borgström F, Ström O, *et al.* Cost-effectiveness of hormone therapy in the United States. *J Womens Health* 2009;18:1669–77