

Prevenција bolesti u postmenopauzi

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 riječi: PREVENCIJA, MENOPAUAZA, DEBLJINA, KARDIOVASKULARNE BOLESTI, OSTEOPOROZA, KOGNITIVNE SPOSOBNOSTI, DEMENCIJA, ZLOĆUDNE NOVOTVORINE, HORMONSKO LIJEČENJE

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

SAŽETAK

Prosječna suvremena žena provest će u postmenopauzi još trećinu života. No, počevši sa šestim desetljećem, u žena se pojavljuju brojne kronične bolesti koje podjednako utječu na kvalitetu i kvantitetu njihova života. Stoga je početak postmenopauze vrijeme za implementaciju brojnih preventivnih strategija čiji je cilj poboljšanje kvalitete života. Debljina, metabolički sindrom i dijabetes, osteoporoza i osteoartritis, pad kognitivnih sposobnosti, demencija, depresija i zloćudne novotvorine vodeća su oboljenja na koja nakon menopauze treba obratiti pozornost. Preventivne strategije u menopauzi trebale bi započeti probirom i pažljivom procjenom rizičnih faktora, a u perspektivi molekularnu i genetsku dijagnostiku kada te metode postanu šire dostupne. Medicinski utemeljena prevencija za navedene bolesti podrazumijeva zdrav životni stil, prestanak pušenja, smanjenje konzumacije alkohola, zdravu prehranu i umjerenu tjelovježbu te stimulaciju mentalnih aktivnosti. Iako većina novijih publikacija u okviru istraživanja Women's Health Initiative ne preporučuje hormonsko liječenje u postmenopauzi kao preventivnu strategiju, ostale studije ipak sugeriraju drukčiji pristup u vrijeme perimenopauze. Naime, za zdravu ženu u dobi od 50 do 59 godina, terapija estrogenom smanjuje mogućnost oboljenja od koronarne bolesti srca, a umanjuje i opći mortalitet. Ovakva interpretacija je u potpunosti usklađena s drugim randomiziranim kontroliranim i opservacijskim studijama. Zato, temeljem novih strategija, čiji je cilj prevencija kroničnih bolesti nakon menopauze, hormonsku supstituciju, posebice estrogenom, treba smatrati dijelom opće prevencije.

UVOD

Rastom svjetske populacije, uz produženje očekivanog trajanja života, milijuni će žena provesti više od trećine života u postmenopauzi. Glavne teme dosadašnjih obilježavanja Svjetskog dana menopauze bile su poglavito vezane uz načine liječenja. Ove godine fokus je na *prevenciji*. Iz perspektive ekonomike zdravstva, iako još uvijek do kraja neusaglašeno, naše je mišljenje da je prevencija bolesti učinkovitija od liječenja. Zato želimo istaknuti najčešće kronične bolesti koje se javljaju u postmenopauzi i predložiti strategije koje bi umanjile njihovu pojavnost. Neke od njih (krvožilne bolesti) su učestalije u nakon menopauze, a ostale se (zloćudne bolesti) u oba spola umnažaju kao posljedica starenja. Usprkos tome, želimo predložiti strategije za uspješnu kontrolu dominantnih bolesti koje se javljaju u postmenopauzi s ciljem poboljšanja ne samo kvantitete (dugovječnosti) već i kvalitete života. *Tranzicijska simptomatologija najčešće prisiljava ženu da konzultira svog liječnika i to je jedinstvena prilika za sistematsku procjenu medicinskog profila osobe i savjetovanje o različitim preventivnim mjerama.*

Uzvišeni cilj koji postavljamo pred sebe je sretna i zdrava žena. Svjesni smo da je pojavnost nekih bolesti različita u pojedinim dijelovima svijeta i zato će naglasak na posebnim strategijama regionalno varirati. Uz to, predviđamo da će se u bliskoj budućnosti poboljšati dostupnost inovativnih,

personaliziranih i, za sada, skupih metoda probira za rizične skupine žena u postmenopauzi. Molekularna dijagnostika i farmakogenomika će u skoroj budućnosti iznjedrili metode za točniju procjenu individualnog rizika i bolju strategiju preventivnih postupaka.

EPIDEMIOLOGIJA KRONIČNIH BOLESTI U POSTMENOPAUI

Očekivano trajanje života je produženo u svim regijama svijeta osim Subsaharske Afrike. To je dobrodošla činjenica obzirom na bolji zdravstveni profil i vitalnost koji produžuju radni vijek garantirajući ugodan život u mirovini, u odnosu na iscrpljivanje ekonomije visokim troškovima liječenja kroničnih bolesti. Zato je poboljšanje zdravlja odraslih osoba jedan od najvažnijih prioriteta. U razvijenim zemljama je dob nastupa prirodne menopauze između 50 i 52 godine^{1,2}, a u zemljama u razvoju 3–4 godine manje³. Iscrpljenje produkcije spolnih steroida je posljedica normalnog starenja i gonadalne disfunkcije, a dovodi do povećane sklonosti za bolesti tkiva koja su hormonski ovisna – mozak, kost, srčano-žilni sustav. Tako je rana menopauza povezana s povišenim rizikom za kardiovaskularne bolesti (*cardiovascular disease*, CVD) i osteoporozi, dok odgođena menopauza uvećava sklonost za maligne bolesti ovisne o estrogenu (endoimetrij, dojka). Na pragu šezdesetih je povišena pojavnost mnogih kroničnih bolesti – pretilost, metabolički sindrom, kardiovaskularne bolesti, osteoporoza i artritis, demencija i kognitivni poremećaji, rak. Zato je nastup menopauze idealno vrijeme za početak preventivskih aktivnosti koje mogu spriječiti ili ublažiti razvoj kroničnih bolesti koje se obično javljaju oko 10 godina kasnije.

Debljina je rastući problem u cijelom svijetu i uzročnik je mnogih kroničnih bolesti. U žena se ankon nastupa menopauze mijenja distribucija masnog tkiva, a taj je događaj uzročnik povišene inzulinske rezistencije pa pojavnost šećerne bolesti u postmenopauzi eksponencijski raste. Usporedno raste i rizik za pojavnost CVD i smrti, a on je, u odnosu na dobne skupine, viši u žena no muškaraca. Ako je nedostatak estrogena uzrok neadekvatnoj distribuciji masnog tkiva, logično bi bilo taj trend spriječiti nadomještanjem estrogena. Izgleda da hormonsko liječenje (*hormonal therapy*, HT) u postmenopauzi umanjuje pojavnost dijabetesa i/ili omogućuje bolju kontrolu bolesti što sugeriraju vrijednosti glikoliziranog hemoglobina^{4,5}. S druge strane, HT ipak pokazuje nešto kompleksniji učinak na šećer u krvi, čineći navedeni utjecaj manje vjerojatnim⁶.

Srčanožilne bolesti su najčešći uzrok smrti u žena i zauzimaju najveću proporciju svih uzroka smrti u dobnoj skupini iznad 50 godina. Procjena ukupne prevalencije koronarne srčane bolesti (*coronary heart disease*, CHD) u žena je 5,1%, a muškaraca 7,9%, dok je cjeloživotni rizik za CHD iznad 40 godina života u žena 32%, a muškaraca 49%. Uz to, najizraženija pojavnost CHD u žena se događa oko 10 godina iza vrhunca u muškoj populaciji, odnosno 20 godina za srčani udar i iznenadnu smrt. Istovremeno je prognoza nakon prvog CHD incidenta lošija u žena no muškaraca⁷. Unutar pet godina od prvog srčanog udara u dobnoj skupini 45–64 godina srce će otkazati u 18% žena, a samo 8% muškaraca. Žene u kojih je menopauza nastupila kasnije imaju manji rizik za neželjeni ishod⁸. Usprkos nedosljednosti rezultata nekih studija, koje su istraživale odnos između menopauze i

srčanožilnih bolesti, a čvrsta je povezanost između menopauze i povišenog rizika za CVD^{9,10} još uvijek predmet rasprava, menopauza prije 45 godina je nedvojbeni činitelj rizika u tom smislu¹⁰. Osteoporoza napreduje starenjem i predstavlja rizik za prijelom kosti¹¹. U dobi od 80 godina osteoporoza kuka, lumbalne kralježnice i podlaktice je prisutna u 70% žena¹². Niski indeks tjelesne mase (*body mass index*, BMI), pušenje i alkohol imaju negativan utjecaj na gustoću i čvrstoću kostiju te povisuju rizik za prijelom¹³. Skoro 50% prijeloma povezanih s osteoporozom se događa u kralježnici¹⁴. Osteoporotske frakture su učestalije u žena no muškaraca, pa su morbiditet i indirektna smrtnost zbog imobilizacije zastupljeniji u ženskoj populaciji. Eksplozivni rast broja osteoporotskih fraktura kuka i kralježaka značajno opterećuje zdravstveni sustav. Osteoartritis je globalni problem starije populacije. Uzrok može biti sportska trauma u mladosti ili proces starenja *per se*, no sigurno je da debljina značajno doprinosi razvoju procesa. Iako naknadna redukcija tjelesne težine ne može doprinjeti izlječenju, izgledno je da poboljšava mobilitet. Upalna bolest zglobova je češća u žena i povezana je s mlađom dobi.

Produženje života donosi globalno povećanje pojavnosti demencije i kognitivnih poremećaja. Danas oko 36 milijuna ljudi boluje od Alzheimerove bolesti i ostalih vrsta demencija. Predviđa se udvostručenje broja oboljelih do 2030. godine¹⁵. Alzheimerova bolest je najčešći uzrok demencije. Ako se dijagnosticira prije 60. godine života, najčešće je povezana sa specifičnim genetskim mutacijama. Bolest je učestalija u žena. Iako nasljedne mutacije nisu značajne za pojavu bolesti u starijoj dobi, polimorfizam gena koji određuje ekspresiju apolipoproteina E povisuje i taj rizik, više u ženskoj no u muškoj populaciji. Alzheimerova bolest dolazi prikriveno. Umanjuje se epizodna memorija u smislu otežanog prisjećanja nedavnih događaja, verbalni tijek je otežan, zaboravljaju se imena i nazivi. Smanjenje kapaciteta vaskularne funkcije događa se usporedno s progresijom demencije bolesti pa će svako poboljšanje u tom smislu djelovati blagotvorno na razvoj Alzheimerove bolesti.

Pojavnost svih vrsta malignih bolesti raste starenjem¹⁶. U žena je najznačajniji rak dojke, debelog crijeva, sluznice maternice, jajnika i pluća. U mnogim zemljama je rak pluća najčešći uzrok smrti među malignim bolestima žena. Na probiru i prevenciji ovih malignih bolesti, primjenom zdravih životnih navika, potrebno je inzistirati u periodu rane postmenopauze^{17,18}. Suprotno, pojava i liječenje maligne bolesti ubrzava nastup menopauze sa svim posljedicama po kvalitetu života, reprodukciju i pojavu ostalih kroničnih bolesti.

UTJECAJ NA METABOLIZAM, DEBLJINA I ŠEĆERNA BOLEST

Debljina je izrasla u globalni zdravstveni problem, a podjednako je zastupljena u žena Zapada i onih iz nerazvijenih zemalja. Debljina (BMI ≥ 30 kg/m²) je zastupljenija u žena no muškaraca¹⁹ i ključna je u patogenezi šećerne bolesti, srčanožilnih bolesti, demencije, nekih malignih bolesti (endometrija, dojke i debelog crijeva), depresije, spolne disfunkcije, urinarne inkontinencije i osteoartritisa²⁰⁻²⁵.

Debljina u žena

Procjena iz 2008. godine govori o 14% žena globalne populacije s prekomjernom tjelesnom težinom (300 milijuna žena)²⁶. Najviša je stopa u Amerikama (29%), Istočnom Mediteranu (24%) i Europi (23%), a najniža u Sjevernoistočnoj Aziji (3%)²⁶. Debljina je direktno povezana s nižom edukacijom i urbanizacijom^{27,28}, a izraženija je u žena no muškaraca (osim u visoko razvijenim zemljama)²⁶.

Globalna pandemija debljine se pripisuje pasivnom prekomjernom unosu energije²⁹. Ostali rizični činitelji za debljinu u žena srednje dobi su rano stupanje u brak, multiparitet, obiteljska opterećenost, rad u smjenama, nekvalitetan san, depresija i neki od antipsihotičnih lijekova^{28,30,31}. Povezanost između depresije i tipa 2 dijabetesa je obostrana³². Androidni adipozitet je čvrsto povezan s inzulinskom rezistencijom i posljedičnim dijabetesom tipa 2, a širi obujam struka s povišenim mortalitetom žena s BMI između 20 i 50 kg/m². Što je debljnina izraženija, mjerena bilo obujmom struka ili putem BMI, to je viši stupanj inzulinske rezistencije³⁴.

Debljina i menopauza

Iako su sredovječne žene mahom zabrinute zbog prirasta tjelesne težine, studije u različitim populacijama su pokazale da je taj događaj povezan prvenstveno sa starenjem, a ne menopauzom^{35,36}. Nagli pad estrogena u postmenopauzi uzrokuje preraspodjelu masnog tkiva u abdominalnu stijenku i visceralno područje, neovisno o tjelesnoj aktivnosti i tjelesnoj težini³⁷. Rezultat je promjena iz ginekoidne u androidnu raspodjelu masnog tkiva i povećanje njegove cjelokupne količine^{38,39}. Ova je, s menopauzom korelirajuća, promjena prisutna u svim etničkim skupinama i nije ovisna stupnju BMI³⁸. Postmenopauzalna akumulacija masnog tkiva u abdominalno područje potiče inzulinsku rezistenciju koja rezultira šećernom bolešću tipa 2. Istovremeno vrijednosti kolesterolske frakcije lipoproteina niske gustoće raste, a smanjuje se odnos ukupnog kolesterola i lipoproteina visoke gustoće³⁷. Svi ovi događaji vode do ostalih bolesti i stanja povezanih sa starenjem, posebno srčanožilnih bolesti, demencije⁴⁰ i raka dojke⁴¹.

Nedovoljno je razjašnjen i zamršen odnos između globulina koji prenosi spolne hormone (*sex hormone binding globulin*, SHBG), debljine i inzulinske rezistencije u žena. Nizak SHBG, zabilježen u pretilih osoba oba spola, u inverziji je s inzulinskom rezistencijom i nezavisni je predskazatelj dijabetesa tipa 2⁴². Obrnut odnos između razine SHBG-a i inzulinske rezistencije neovisan je o endogenim razinama estrogena i androgena, a djelomično ni o BMI u postmenopauzalne žene⁴³. Nizak SHBG je povezan s akumulacijom masnog tkiva u jetrima, što je najvjerojatnije objašnjenje za inzulinsku rezistenciju i dijabetes tipa 2⁴⁴.

U postmenopauzi ne dolazi samo do porasta tjelesne težine, već i do pada adiponektina, adipokina iz masnog tkiva. Niske vrijednosti adiponektina su povezane kardiovaskularnom bolešću, inzulinskom rezistencijom i metaboličkim sindromom⁴⁵. Jedan od medikamenata koji je u široj primjeni pri liječenju dijabetesa tipa 2 je metformin, koji inducira oksidaciju masnih kiselina i suprimira ekspresiju enzima lipogeneze te tako poboljšava inzulinsku senzitivnost⁴⁶.

Prevenција debljine i inzulinske rezistencije

Primarna prevencija debljine je utemeljena na pravilnoj ravnoteži unosa energije i njene potrošnje⁴⁷. Politika javnog zdravstva za prevenciju debljine ističe široku skalu etičkih normi⁴⁸, ali one su izvan okvira ovog preglednog članka. Intervencije za kontrolu debljine uključuju tjelesnu aktivnost, kontrolu unosa kalorija, farmakoterapiju i barijatrijsku kirurgiju, dok komplementarni i alternativni tretmani kao što su akupunktura, joga i herbalni suplementi, također mogu pomoći u redukciji prekomjerne tjelesne mase⁴⁹. Većina kontroliranih randomiziranih studija zaključuje da je menopauzalna hormonska terapija (MHT) povezana s redukcijom centralnog adipoziteta i povisuje stupanj inzulinske senzitivnosti⁵⁰⁻⁵². U studijama proisteklim iz Women's Health Initiative (WHI), konjugirani kobilji estrogen (*conjugated equine estrogen*, CEE) uz medroksiprogesteron acetat (MPA), u usporedbi s placebom, umanjuju rizik za dijabetes tipa 2; odnos rizika (*hazard ratio*, HR) je 0,86 uz 95% interval pouzdanosti (*confidence interval*, CI) 0,76–0,98, $p = 0,02$ odnosno HR 0,81, 95% CI 0,70–0,94, $p = 0,005$ ⁵. Ova dobrobit nestaje nakon prekida hormonskog liječenja.

Metformin ne liječi debljinu ali prevenira progresiju stanja narušene tolerancije glukoze prema bolesti (dijabetes tipa 2)⁵³. Randomizirane kontrolirane studije (*randomized controlled trial*, RCT) pokazuju kako je terapija metforminom nešto manje učinkovita od dijete i tjelovježbe u prevenciji dijabetesa tipa 2, ali dugotrajna praksa zdravog življenja, nakon završetka istraživanja, ipak ostaje izazov⁵⁴. Zaključno, debljina je globalno rastuće zdravstveno i ekonomsko opterećenje⁵⁵. Ono se, unatrag 30 godina, odražava udvostručenjem broja oboljelih od dijabetesa tipa 2⁵⁶. Žene iz nižih socioekonomskih slojeva u većoj mjeri pate od debljine i dijabetesa tipa 2. Menopauzalna tranzicija nije direktni uzrok debljanja, već je to redistribucija masnog tkiva u abdominalne regije. Ove promjene povisuju inzulinsku rezistenciju, intoleranciju glukoze i nastanak dijabetesa tipa 2. Najbolje oružje za borbu protiv debljine je modifikacija životnih navika.

Zdravstveni djelatnici ne smiju propustiti niti jednu priliku za savjetovanje o zdravoj prehrani i tjelesnoj aktivnosti jer je vrijeme menopauzalne tranzicije idealno za usvajanje preventivnih navika i mjera. Hormonsko liječenje može usporiti ili zaustaviti redistribuciju masti, pružajući donekle zaštitu od nastanka dijabetesa tipa 2, ali se ne smije propisivati isključivo u navedenom smislu. Metformin može pomoći ženama s narušenom tolerancijom glukoze da preduhitre progresiju u dijabetes tipa 2.

SRČANO-ŽILNE BOLESTI

Srčano-žilne bolesti (CVD), posebice koronarna srčana bolest (CHD), su vodeći uzrok smrti u razvijenom svijetu. Nakon menopauze, pojavnost je izraženija u žena no muškaraca. Ova činjenica sugerira da pojavom menopauze nestaju protektivni činitelji, poglavito estrogen. Redoviti probir za CVD nakon menopauze je neobično važan i uključuje mjerenje krvnog tlaka, lipida, markera upale, BMI, stupnja tjelesne aktivnosti i sklonosti pušenju. Važna je i obiteljska opterećenost. Budućnost vjerojatno donosi i primjenu genetskih markera u otkrivanju sklonosti ka CVD. Za sada u probiru

koristimo procjenu rizika koja se temelji na izračunu 10-godišnjeg rizika za srčani udar koji se temelji na karakteristikama spola i rase za osobe u dobi 40–79 godina. Najpoznatiji „kalkulator rizika“ je Framinghamov model. U posljednje vrijeme se koristi i novi sustav procjene rizika kojeg preporuča American Heart Association (AHA)⁵⁷. Taj sustav donosi i algoritam za odluku o uključanju statinske terapije. Glavni parametri ovih modela su dob, spol, rasa, cjelokupni kolesterol, sistolički krvni tlak, podatak o liječenju visokog krvnog tlaka, dijabetes i pušenje. Deset-godišnji rizik manji od 7,5% smatra se niskim.

Postupci, kojima se nakon menopauze može smanjiti rizik za CVD uključuju prekid pušenja, kontrolu tjelesne težine kroz dijetalnu prehranu i tjelesnu aktivnost, žustri pristup povišenom krvnom tlaku, kolesterolu i rizičnim činiteljima za trombozu. AHA ističe zdravu prehranu i primjerene životne navike kao ključne činitelje u smanjenju rizika za CVD^{58,59}. Prema PREMIER studiji, zdrav životni stil može umanjiti rizik za CHD 12–15%⁶⁰. Novija švedska studija također potvrđuje opću ekonomsku isplativost dobrih životnih navika⁶¹.

Velik broj studija u muškaraca je zaključio o doborobitnom učinku nekih medikamenata na primarnu prevenciju CHD. Taj se obrazac pokušavao transponirati na žensku populaciju, ali noviji podaci ne podržavaju ovu tezu. Opće je prihvaćeno vjerovanje da statini, u okvirima primarne i sekundarne prevencije, mogu umanjiti koronarne incidente i ukupnu smrtnost podjednako u muškaraca i žena. Ipak, pažljive meta-analize podataka iz RCT jasno pokazuju da statini ne umanjuju stopu koronarnih incidenata niti stopu opće smrtnosti žena u uvjetima primarne prevencije. Zaključci su pogrešno interpretirani iz meta-analiza koje su kombinirale sekundarne s primarnim prevencijama ili miješale rezultate studija u muškaraca i žena. Primjerice, u Heart and Protection Study su analizirani mahom muškarci, njih 75%, a samo ih je 15% bilo bez znakova vaskularne bolesti. Iako je studija imala atribute sekundarne prevencije, meta-analitičkim postupcima je pogrešno zaključeno da statini značajno smanjuju CHD u žena u uvjetima primarne prevencije. Pažljivi pregled rezultata zasebnih studija koje su korištene u meta-analizama jasno pokazuje da statini ne snižuju stopu CHD žena u uvjetima primarne prevencije^{62,63}.

Niti u meta-analitičkim studijama koje su strogo odvajale ispitanike po spolu i vrsti prevencije, nije potvrđena dobrotvorna uloga statina u smanjenju stope CHD u žena⁶⁴⁻⁶⁶. Naročito je važno da statini u okviru primarne prevencije CHD u žena nisu umanjili stopu općeg mortaliteta (Tablica 1). Ove zaključke podupiru i dvije velike studije primarne prevencije CHD u žena: Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) studija, u kojoj 5.356 žena kontrolirano kroz pet godina i druga, Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER), koja je pratila 6.801 ženu^{62,63}. Iako je u početku objavljeno da rezultati studijâ pokazuju dobitan utjecaj statina u odnosu na rizik za CHD u okviru primarne prevencije, naknadna, minucioznija analiza nije pokazala takav učinak^{62,63}. Glavni ciljevi JUPITER studije bili su srčani (*myocardial infarction*, MI) i moždani udar s preživljenjem te smrt kao direktna posljedica kardiovaskularnih zbiljanja. Usput su se bilježile moguće arterijske revaskularizacije te

hospitalizacije zbog nestabilne pektoralne angine. Dok je u muškaraca dobrobitno djelovanje registrirano u odnosu na sve zacrtane događaje, u žena su statini pokazali značajne pomake samo u usputnim ciljevima studije (revaskularizacija i hospitalizacije). Kako su rezultati primarnih i sekundarnih ciljeva prikazani zajedno, dobri rezultati iz sekundarnog dijela su doveli do zaključka da su i primarni ciljevi ostvareni. U stvarnosti, analiza rezultata isključivo primarnih ishoda, nije pokazala statističku značajnost ($p > 0,10$)^{62,63}. Analizirajući sve uzroke smrtnosti, nije pronađena razika između statinske i placebo grupe u oba spola (žene $p = 0,12$; muškarci $p = 0,08$). Niti meta-analize koje su dodatno uključile rezultate JUPITER studije, nisu promijenile zaključak da statini nemaju baš nikakav učinak na opći mortalitet u okviru primarne prevencije u žena^{62,63}. Zaključno, u primarnoj prevenciji CHD nema dokaza da statini umanjuju stopu opće smrtnosti u žena.

Tablica 1 Usporedba hormonskog nadomjesnog liječenja, lijekova za redukciju lipida i aspirina u prevenciji koronarne bolesti srca i općeg mortaliteta u žena. Podaci su prikazani u obliku relativnog rizika (95% interval pouzdanosti)

Ishod	Hormonsko liječenje		Lijekovi za redukciju lipida	Aspirin
	Mlađe žene*	Starije žene*		
Koronarna bolest srca	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	
Opći 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 iza menopauze u trenutku randomizacije; Starije žene: > 60 godina i/ili > 10 godina iza menopauze u trenutku randomizacije

Navedene razlike među spolovima su slične i za aspirin^{62,63,70}. U meta-analizama primarnih prevencija CHD, aspirin u muškaraca za 32% umanjuje rizik za MI bez učinka na pojavnost moždanog udara. U žena aspirin nema učinak na MI, ali značajno (za 17%) snizuje rizik za moždani udar^{62,63}. Aspirin nema nikakav učinak na stopu općeg mortaliteta u primarnoj prevenciji CHD oba spola. Kao ni statini, aspirin nema protektivnog CHD učinka niti u visoko rizičnih pacijentica koje boluju od dijabetesa, a nemaju anamnezu kardiovaskularnih incidenata. Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) je najveća RCT studija o učinku aspirina na primarnu CHD prevenciju. Analizirala je pojavnost CHD događaja u 1.152 žene koje boluju od dijabetesa melitusa tipa 2, a u dobi su od 30–85 godina. Nakon 4,4 godine (medijan) nadzora uz medikaciju aspirinom, u odnosu na placebo grupu nije pronađena nikakva razlika u stopi CHD (relativni rizik (RR) 0,88, 95% CI 0,53–1,44)^{62,63}. Sve studije koje analiziraju primarnu prevenciju CHD podudaraju se u zaključku da nema dokaza da aspirin, u odnosu na placebo, umanjuje stope CHD događaja i opće smrtnosti u žena.

Unatrag 10 godina podaci iz RCT studija, koje analiziraju učinke MHT, pokazuju da postoje dvije grupe žena koje različito reagiraju na MHT ako se u obzir uzmu dva parametra: dob osobe i vrijeme proteklo od menopauze do početka liječenja^{62,63}. To se posebno odnosi na CHD incidente. Dobrobit MHT je evidentna ako je započinje mlađa žena (< 60 godina) koja je do 10 godina u postmenopauzi. Nikakvu dobrobit ili čak nepovoljan učinak može očekivati žena koja MHT započne u dobi od ≥ 60 godina ili je u tom trenutku od menopauze prošlo više od 20 godina^{62,63}. Ovakav zaključak, vezan uz korištenje estrogena i primarne prevencije stope CHD i općeg mortaliteta, potvrđuje i zadnja revizija podataka iz WHI studije⁵. Podcrtava se da je značajno umanjena stopa općeg mortaliteta i onog od CHD u žena koje započinju MHT u okviru 10 godina iza menopauze i imaju manje od 60 godina^{62,63}. Ovi zaključci se podudaraju s rezultatima Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS) koja je analizirala žene koje su MHT započele prosječno oko 7 mjeseci iza menopauze, liječenje je trajalo 10 godina, a praćenje 16 godina⁷². Suprotno nedjelotvornosti statina i aspirina, MHT je i ovdje pokazala dobrobit u smislu redukcije stope CHD i općeg mortaliteta u uvjetima primarne prevencije (Tablica 1). Hipertenzija je u žena, kao i muškaraca, najvažniji rizični činitelj za moždani udar (cerebro-vaskularni inzult, CVI). Rizik za CVI kontinuirano raste iznad krvnog tlaka 115/75 mmHg i udvostručuje se sa svakim porastom od 20/10 mmHg⁷³. Učinkovitom kontrolom hipertenzije rizik za CVI se umanjuje 30-40%, rizik za MI 20-25%, a za zatajenje srca do 50%. Učinak primarne prevencije CVI statinima u žena nije do kraja razjašnjen. Međutim, meta-analize koje obrađuju učinke statina u uvjetima sekundarne prevencije CVI u žena (samo je mali broj ispitanica već iskusio CVI), jasno dokazuju da statini nemaju dobrobitan učinak na stopu CVI (RR 0,92; 95% CI 0,76-1,10) niti na stopu općeg mortaliteta (RR 0,82; 95% CI 0,76-1,13)⁷⁴. Tim više, statini mogu povisiti rizik za hemoragijski moždani udar^{62,63}. S druge strane, aspirin značajno reducira stopu ishemijskog moždanog udara (17%), a nesignifikantno povisuje stopu hemoragijskog moždanog udara (24%) u odnosu na placebo^{62,63}. Suprotno, ali bez statističkog značaja, MHT povisuje rizik za ishemijski, a smanjuje za hemoragični moždani udar u odnosu na placebo (CEE + MPA 18%, a CEE 36%). U apsolutnim omjerima ovi su događaji iznimno rijetki, 5-11 događaja na 10.000 žena kroz 1 godinu korištenja MHT. Značajno je, međutim, da je rizik za CVI beznačajan i rijedak u onih koje su započele MHT u dobi manjoj od 60 godina života. Rezultati WHI bilježe samo 5 dodatnih slučajeva CVI na 10.000 žena godišnje, koje su koristile CEE + MPA i započele liječenje u dobi ispod 60 godina, u odnosu na opću populaciju žena. U istim okolnostima je u korisnica CEE bilo samo 2 slučaja CVI više na 10.000 žena godišnje u odnosu na opću populaciju žena^{62,63}. Rezultati DOPS studije su podjednaki navedenima, ali u kombinacijama 17 β -estradiol + noretisteron acetat (sekvencijski), odnosno samo 17 β -estradiol^{62,63}. U zaključku, rizik za CVI uz MHT je rijedak. Iste je magnitude kao onaj zabilježen kod ispitanica koje su koristile statine i aspirin u primarnoj prevenciji CHD. Ako liječenje započne u dobi nižoj od 60 godina, a od menopauze je prošlo manje od 10 godina, dobrobit MHT premašuje rizike. Naime, MHT značajno umanjuje rizik u domeni CHD i općeg mortaliteta, što statini i aspirin nisu pokazali. U okvirima primarne prevencije CHD stopa rizika je ista za statine, aspirin i MHT^{62,63}.

KOSTI (OSTEOPOROZA, PRIJELOMI I KORNičNI ARTRITIS)

Osteoporozna je definirana kao sistemsko skeletno stanje u kojem je narušena čvrstoća kostiju, a rezultira prijelomom. Najčešće se frakture povezane s osteoporozom događaju u kralješcima, kuku, zapešću, zdjelici, krstačnoj kosti, rebrima, prsnoj kosti, ključnoj kosti i ramenu. Svi osteoporozni prijelomi uključuju nemoć i bol⁷⁵, a povezani su s povećanim morbiditetom i mortalitetom⁷⁶. Prijelomi zbog osteoporoze su česti i zadesit će trećinu žena u dobnoj skupini iznad 50 godina¹². Od osteoporoze boluje oko 75 milijuna ljudi u Europi, SAD-u i Japanu, ali, s obzirom na produženje očekivanog trajanja života, procjenjuje se povećanje broja oboljelih od 240% do 2050. godine⁷⁷. Procjenjuje se da je broj fraktura povezanih s osteoporozom 2005. godine u SAD dosegao oko 2 milijuna, a troškovi liječenja oko 19 milijardi dolara. Hospitalizacije zbog prijeloma kuka donose čak 75% troškova⁷⁸. Čvrstoća kostiju je usko povezana s koštanom pregradnjom, procesom koji uklanja staru kost (resorpcija), zamjenjujući je novom (formacija). U starijoj dobi gubitak koštane mase iznosi oko 1% godišnje. Nedostatak estrogena u postmenopauzi dodatno ubrzava ovaj proces.

Strategije za prevenciju prijeloma povezanih s osteoporozom

U postmenopauzi su zdrava prehrana i zdrave navike najvažniji dio strategije za očuvanje koštane mase. Pušenje i prekomjerno pijenje alkohola su nepovoljni po kost i moraju se izbjegavati. Neaktivnost potiče resorpciju kostiju, a umjereno svakodnevno tjelesno opterećenje stimulira formiranje kostiju. Neki lijekovi (glukokortikoidi) će povisiti rizik za prijelom, pa se preporuča njihovo korištenje u što manjoj učinkovitoj dozi, čim kraće vrijeme. Potrebna su savjetovanja i postupci u svrhu prevencije padova (udobna obuća, prohodni i suhi podovi, izbjegavanje psihotropnih lijekova, itd.).

Prehrana i dodaci prehrani

Dobro programirana prehrana je temelj za održavanje proteinskih razina u koštanom matriksu, dok niski BMI povisuje rizik za prijelom⁷⁹. Minimalni dnevni unos kalcija žene u postmenopauzi mora biti 1.200 mg⁸⁰, odnosno mora zadovoljiti tzv. referentni dnevni unos (*dietary reference intake, DRI*). Suplementacija kalcija se mora uskladiti s unosom putem prehrane, jer visoke doze kalcija mogu rezultirati oštećenjem srca i krvnih žila⁸¹ i pojavom bubrežnih kamenaca. Vitamin D je važan za absorpciju kalcija. Zbog promjena na koži i nedovoljnog izlaganja suncu, oko 60% starijih osoba nema dovoljnu razinu D-vitamina. The Institute of Medicine u SAD preporuča DRI od 600 IU D-vitamina za ženu u dobi od 51–70 godina, odnosno 800 IU nakon te granice. Dovoljan unos vitamina D u starijih je osoba neovisno povezan s umanjnim rizikom za pad⁸².

Farmakološki pripravci za prevenciju

Nastupom menopauze otvaraju se idealne mogućnosti procjene rizika za osteoporozu i posljedične prijelome. FRAX (<http://www.shef.ac.uk,2014>) je integrirani model koji predviđa 10-godišnji rizik za frakturu kroz kalkulaciju anamnestičkih činitelja rizika za određenu osobu i rezultata dobivenih iz DEXA analize (*dual-energy X-ray absorptiometry*). U SAD je preporuka da se farmakološka intervencija započne ako je 10-godišnji rizik za prijelom kuka 5%, a 20% za bilo koji prijelom. Zapravo je potreban dobar balans između podešavanja živornih navika (tjelovježba, prehrana) s farmakološkom intervencijom, a sve u cilju prevencije pobola i smrti zbog prijeloma povezanih s osteoporozom.

U ovom dijelu ne navodimo medikamente za *liječenje* uznapredovale osteoporoze (DEXA T-vrijednost < -2,5).

Lijekovi koji inhibiraju resorpciju kosti

MHT

Poznata je činjenica da MHT uspješno prevenira gubitak koštane mase, a učinak ovosi o dozi. WHI studija je dokazala da liječenje estrogenom umanjuje rizik za sve frakture povezane s osteoporozom, pa čak i u onih s niskim rizikom za prijelom⁸³. Ipak, temeljeno na inicijalnim rezultatima WHI studije, zaključeno je da, uzimajući u obzir negativne efekte MHT na ostala stanja i bolesti, hormonsko liječenje nema indicaciju u tom smislu^{84,85}. Ova preporuka je promjenjena nakon reanalize podataka WHI studije^{86,87} pa se zaključuje da MHT koja je započela prije šezdesete godine života, odnosno unutar 10 godina iza menopauze (*window of opportunity*) nosi vrlo mali rizik⁸⁸. U nedavnim preporukama, izdanim od vodećih svjetskih društava za menopauzu, drži se da je MHT učinkovita i dobrodošla za prevenciju prijeloma povezanih s osteoporozom, ako se primenjuje prema ranije navedenim kriterijima. Vrijeme korištenja MHT nije ograničeno ako se slijede ispravna indicacija i obrasci sigurnosti.

U odnosu na dužinu uporabe MHT, najveća je zabrinutost povezana s rizikom za rak dojke. Ipak, izgleda da je rizik povezan s određenim gestagenima, a ne s MHT *per se*. Stoga se rizik za pojavu raka dojke može umanjiti korištenjem progesterona ili gestagena vrlo bliskih njemu te bazedoksifena (BZA)⁹⁰. Međutim, potrebno je naglasiti da je CEE u dnevnoj dozi od 0,625 mg, za sada jedini dokaz uspješnosti MHT u prevenciji prijeloma te da je MHT posebno učinkovita u mladih pacijentica s osteopenijom. Većina ostalih lijekova koji djeluju na kost, nije pokazala efektivnost u navedenoj kategoriji.

Selektivni modulatori estrogenskih receptora

Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERMs) su sintetičke molekule koje slično djeluju na kosti i lipide kao i estrogeni. Istovremeno ne stimuliraju estrogenske receptore u dojci i endometriju. Raloksifen u dozi od 60 mg dnevno umanjuje gubitak koštanog tkiva u menopauzi ali nema dokaza o

primarnoj protekciji u žene s osteopenijom. U žena s osteoporozom ipak za 34–51% umanjuje rizik za prijelom kralježnice, bez učinka na frakture ostalih lokacija⁹¹. Uz to, raloksifen umanjuje rizik za invazivni, estrogen ovisni, rak dojke za 76%⁹². Suprotno od estrogena, raloksifen ne djeluje na vazomotornu simptomatologiju, čak može inducirati valove vrućine.

BZA je SERM koji je odobren za prevenciju vertebralnih prijeloma^{93,94}. Iako je zaštitni učinak za prijelome podjednak raloksifenu, njegova zaštita endometrija je puno izraženija no u ostalih SERMova. Ove mu odlike, u kombinaciji s CEE, omogućuju anuliranje negativnog utjecaja estrogena na dojku i endometrij. Navedena kombinacija će istovremeno uspješno suzbijati vazomotorne smetnje te održavati ekvilibrij u rodnici i koštanom tkivu⁹⁵.

Bisfosfonati

Bisfosfonati su potentni inhibitori koštane pregradnje koji učinkovito sprječavaju prijelome u pacijentica s osteoporozom. Istovremeno, njihova uloga u prevenciji kod mlađih žena s osteopenijom je ograničena zbog slijedećih razloga:

- Alendronat nije učinkovit u prevenciji fraktura kod T -skora $> -2,5$ u pacijentica bez prethodnih prijeloma⁹⁶;
- Trajanje terapije za prevenciju u mlađih žena bi trebalo trajati duže od 5 godina. U tim okolnostima raste rizik za atipični prijelom bedrene kosti. Taj se prijelom odvija u subtrohanteričkoj regiji femura nakon minimalne traume, prethodi mu oštra bol ili stresna fraktura, a skoro se uvijek događa obostrano. Rtg snimka bedrene kosti tada pokazuje jednostavnu poprečnu ili zakrivljenu frakturu uz difuzno koritikalno zadebljanje vrata femura⁹⁷. Iako uzročno-posljedični mehanizam djelovanja bisfosfonata na atipični prijelom bedrene kosti nije razjašnjen, preporuča se privremeni prekid terapije nakon 5 godina korištenja u pacijentica s niskim rizikom za frakturu⁹⁹.
- Osteonekroza čeljusti izloženog alveolarnog dijela maksile ili mandibule je opisana u pacijenata koji su više od 8 tjedana liječeni bisfosfonatima. Najčešće se događa u onkoloških bolesnika gdje su doze bisfosfonata više no što je preporučeno za prevenciju fraktura u općoj populaciji pacijenata s osteoporozom.

Denosumab

Denosumab je humano monoklonalno antitijelo za receptorski aktivator nuklearnog faktora κB liganda (*receptor activator of nuclear factor- κB ligand*, RANKL) U dozi od 60 mg subkutano dva puta godišnje, denosumab uspješno umanjuje rizik za vertebralne i ne-vertebralne prijelome te frakture kuka u pacijenata s dokazanom osteoporozom, a ograničen mu je preventivni učinak u mlađih žena s osteopenijom. Ponekad izaziva određene neželjene imunološke učinke¹⁰⁰.

KOŽA, HRSKAVICA, VEZIVNO TKIVO

Menopauzalni nedostatak estrogena je povezan s gubitkom vezivnog tkiva kože, arterijske medije, intervertebralnog diska i zglobne hrskavice. Javlja se osteoartritis, jedan od vodećih uzroka morbiditeta u postmenopauzalnih žena. Procijenjuje se da će do 2020. godine oko 59,4 milijuna ljudi u SAD oboljeti od osteoartritisa. Primjerice, pojavnost osteoartritisa koljena će biti oko 240 na 100.000 osoba godišnje¹⁰¹. Dijagnoza osteoartritisa se bilježi druga po učestalosti u bolovanjima u osoba iznad 50 godina, odmah iza CHD. Ekonomske posljedice osteoartritisa u SAD dosižu sto milijardi dolara godišnje, a porast će za 20% do 2020. godine¹⁰². Stoga je u vrijeme perimenopauze posebno važno identificirati žene s opterećujućom obiteljskom anamnezom artritisa, odnosno one koje navode krutost zglobova i težu pokretljivost. U njih je potrebno čim prije započeti fizikalnu terapiju, anti-inflamatornu medikaciju i poticati ih na mjere za redukciju tjelesne težine¹⁰³. Neki pokazatelji sugeriraju povoljnu ulogu estrogena u redukciji rizika za osteoartritis¹⁰³.

DEMENCIJA, KOGNITIVNO URUŠAVANJE, DEPRESIJA

Bojazan od demencije je u starijih osoba izraženija no strah od maligne bolesti. Već u perimenopauzi neke žene primjećuju nedostatak kognitivnih sposobnosti i pamćenja. U to vrijeme pažnja posustaje¹⁰⁵, iako prirodna menopauza *per se* ne oslabljuje memoriju¹⁰⁶. Mnoge kognitivne vještine jedva zamjetljivo slabe već mnogo ranije¹⁰⁷, ali nema dokaza da ih menopauza značajno produbljuje. Prerana menopauza nije dovoljno istražena u tom smislu¹⁰⁸, dok rana kirurška menopauza donosi povišen rizik za narušenu kogniciju ili demenciju^{109,110}.

„Kognicijsko starenje“ je konceptijski odvojeno od patološkog procesa karakterističnog za demenciju. Najčešći uzrok demencije, Alzheimerova bolest, je karakteriziran pojavom neuronskih plakova i neurofibrilarnih čvorića¹¹¹. Upadljiva pojava je nakupljanje pa rasap atipičnih bjelančevina, kao što je β -amiloid. Tijekom patohistološke dijagnostike se ove promjene, tipične za Alzheimerovu bolest, redovito pronalaze u sklopu onih koje su tipične za demenciju¹¹²: infarkcija u vaskularnoj demenciji, Lewy-jeva tjelešca u Levy-jevoj demenciji i tzv. TDP-43 inkluzije u fronto-temporalnoj demenciji. U kombinaciji patoloških zbivanja čak i manja količina plakova i zapetljanih neurofibrila može dovesti do demencije¹¹².

Obzirom da je većina demencija blisko povezana s patologijom tipičnom za Alzheimer¹¹², cjelokupna strategija je bazirana upravo na prevenciji te bolesti. Biokemijski i metabolički markeri Alzheimerove bolesti se mogu detektirati desetljećima prije pojave simptoma¹¹³ pa se pravodobnom prevencijom može značajno odgoditi nastup bolesti. Tri su temeljna pristupa: poboljšati mentalno zdravlje (zdravlje mozga), povećati kognitivnu rezervu i obuzdati patogenezu Alzheimerove bolesti¹¹⁴.

Poboljšanje mentalnog zdravlja

Liječenjem i kontrolom određenih patoloških procesa koji se odvijaju u mozgu, moguće je preduhitriti pojavu izraženih simptoma Alzheimerove bolesti. Primjerice, CVD i Alzheimerova bolest dijele iste

činitelje rizika¹¹⁵ (hipertenzija, dijabetes, hiperlipidemija, debljina i pušenje), a patološka im se zbivanja javljaju istovremeno¹¹²: Poboljšanje kardiovaskularnog statusa može povoljno utjecati na patogenezu Alzheimerove bolesti kroz učinke na oksidativni stres i upalne citokine, ali ipak najviše putem redukcije i kontrole moždane ateroskleroze i začepljenja malih krvnih žila^{112,116}. Briga za kardiovaskularno zdravlje odgađa nastup ne samo vaskularne, već i demencije temeljene na patologiji tipičnoj za Alzheimerovu bolest.

Povećanje kognitivne rezerve

Spoznajna je rezerva ogromnog kapaciteta u smislu skoro beskrajnih neuralnih puteva i moždanih područja koji se uključuju pokretanjem kognitivnog procesa¹¹². Postoje čvrsti dokazi da su inteligentnije osobe, koje su bolje educirane i bave se poslovima koji zahtijevaju višu kognitivnu razinu, u manjem riziku za Alzheimerovu bolest. Mentalno stimulirajuće slobodne aktivnosti i dobra socijalizacija mogu također umanjiti rizik. Za sada nema naznaka da bi neka od mentalnih aktivnosti bila, u ovom smislu, bolja od druge.

Tjelesna aktivnost i Alzheimer-va bolest

Nebrojeni su dokazi da aerobna tjelovježba održava kognitivni kapacitet i umanjuje pojavnost Alzheimerove bolesti. Estrimacija govori da je rizik umanjen za 28%^{118,119}. Animalni modeli¹²⁰ i humane studije¹²¹ pokazuju da tjelesna aktivnost umanjuje deponiranje β -amiloida u mozgu. U zdravim osoba tjelovježba uvećava volumen hipokampusa¹²², regije mozga zaslužne za memoriju, a fizička aktivnost djeluje i neurotropno¹²³⁻¹²⁵.

Estrogen i Alzheimer-va bolest

Estrogen može povoljno utjecati na patogenezu Alzheimerove bolesti. Nakon orhidektomije, supstitucija estradiolom umanjuje odlaganje β -amiloida u mozgu transgeničnog miša sa simptomima sličnim Alzheimerovoj bolesti¹²⁶. Eksperimentalni modeli pokazuju dobrotvorno djelovanje estrogena u smislu poboljšavanja moždane rezerve kroz utjecaj na gipkost neurona, neurogenezu, oksidativni stres i metabolizam mozga¹²⁷⁻¹²⁹. Ipak, učinak estrogena na rizik za demenciju i dalje ostaje kontroverzan. Reultati Women's Health Initiative Memory Study ukazuju da CEE/MPA kombinacija udvostručuje rizik za demenciju u žena starijih od 65 godina¹³⁰. Suprotno, hormonsko nadomjesno liječenje nakon kirurške menopauze¹⁰⁹, u ranijoj postmenopauzi (ali ne i kasnijoj)¹³¹ te u srednjoj dobi (ali ne i starijoj)^{132,133}, umanjuje rizik za Alzheimerovu bolest. Moguće je da su učinci estrogena na rizik za Alzheimerovu bolest ovisni o dobi i vremenskom odmaku od menopauze¹³⁴. Nije jasno može li se učinak kod žena starijih od 65 godina, opisan u WHI studiji, primjeniti na one u ranim pedesetim, kada žene koriste MHT najviše za kontrolu vazomotornih smetnji. Također je nepoznato jesu li možda neprepoznati odnosi u opservacijskim studijama mlađih postmenopauzalnih ispitanica doveli do pogrešnih zaključaka o umanjenom riziku. Za kognitivne ishode, bez prisutnosti demencije, dokazi su

sigurniji. Naime, uvjerljivi podaci pokazuju da MHT ne utječe značajno na kognitivne sposobnosti relativno zdravih žena u postmenopauzi^{135,136}. Nažalost, žene s preranom menopauzom su nedovoljno zastupljene u istraživanjima.

Depresija

Žene su dvostruko sklonije depresiji nego muškarci¹³⁷. U perimenopauzi je žena osjetljivija i promjenjiva je raspoloženja. Istovremeno, to ne znači da je rizik za depresiju povišen¹³⁹. Iako ne mora postojati direktni kauzalitet, rizik za depresiju je usko povezan s rizikom za Alzheimerovu bolest^{139,140}. Stvaranje neurofibrilarnih čvorića u serotonergičnim i noradrenergičnim jezgrama mozga ponekad izaziva naglu pojavu depresije, bez prethodnih poremećaja kognicije^{141,142}. Oksidativni stres i upalni procesi također mogu potaknuti depresiju i Alzheimerovu bolest¹³⁹. Kortizol djeluje izravnije, jer u visokoj koncentraciji umanjuje moždanu rezervu oštećenjem hipokampusa te sudjeluje u akumulaciji β -amiloida^{143,144}.

Strategije za kontrolu kognitivne regresije i depresije

Nažalost, još uvijek nema čvrstih dokaza za preporuku bilo koje strategije za prevenciju demencije¹⁹⁹. Ipak, neki postupci pridonose boljoj funkcionalnosti mozga kroz kontrolu rizika za kardiovaskularne bolesti, stimulacijom mentalne aktivnosti i socijaliziranjem, dok redovita aerobna tjelovježba odlaže pojavu Alzheimerove bolesti¹¹⁴. Depresiju treba prepoznati i liječiti, a zbog povišenog rizika, žene iza 60 godina života ne bi trebale započinjati hormonsko liječenje. Ove činjenice upućuju na potrebu za bolje dizajniranim i sistematičnijim studijama.

RIZIK ZA MALIGNNE BOLESTI

U 2012. godini je u svijetu zabilježeno 14,1 milijun žena koje boluju od maligne bolesti¹⁴⁵, a do 2030. godine ta bi brojka mogla doseći 24 milijuna. Rak dojke je vodeći (1,67 milijuna u 2012. godini), a slijedi rak debelog crijeva (614.000), pluća (583.000), želuca (320.000), endometrija (320.000) i jajnika (239.000). U ukupnoj patologiji rak dojke je zastupljen sa 25,2%, a prva tri entiteta sa 43% sudjeluju u ukupno zabilježenom broju svih malignih bolesti. Stopa pojavnosti malignih bolesti je 1,8 puta viša u razvijenom svijetu nego u zemljama u razvoju, osim raka vata maternice. U Danskoj je zabilježena najviša stopa pojavnosti malignih bolesti u žena (328,8/100.000), slijedi SAD (297,4/100.000) i Republika Koreja (293,6/100.000)¹⁴⁵. Obzirom na dob, pojavnost malignih bolesti varira. Dok se skoro u svim regijama svijeta rak dojke najviše bilježi u postmenopauzi, u Aziji se češće javlja u premenopauzi ili tranzicijskom periodu. Mortalitet također varira po regijama, ali je najčešće povezan s uznapređovalom dobi.

Probir za malignu bolest

Hereditet najizraženije pridonosi riziku za malignu bolest. Iako su neki polimorfizmi već detektirani, širi probir za specifične mutacije nije još zaživio. Iako je za rak dojke identificirano više od 20 mutacija, svaka od njih je specifična samo za manji broj zabilježenih slučajeva. Primjerice mutacije BRCA1 i BRCA2 sudjeluju u patologiji raka dojke samo sa 5%¹⁴⁶.

Programi probira bi mogli, bar u manjoj mjeri, kontrolirati pojavnost i mortalitet od malignih bolesti. Najbolji primjer je pristup probira za rak vrata maternice. Kad bi globalno zaživio, ovaj bi probir, kroz PAPA test i HPV tipizaciju, mogao skoro eradicirati tu malignu bolest. U zemljama u kojima je prihvaćen sistematski probir za rak vrata maternice, broj novooboljelih i smrtnost su drastično umanjeni. Uz to, široka dostupnost vakcinacije također umanjuje pojavnost bolesti povezanih s humanim papiloma virusom (vrat maternice, usna šupljina i ždrijelo). Svjetska zdravstvena organizacija preporuča da svaka žena obavi citološko testiranje (PAPA test) do tridesete godine života, a zatim svakih 10 godina.

Mortalitet od raka dojke je značajno umanjen u zemljama koje su implementirale dobar program probira. Većinom, preporuka je da se skrining provede kroz bianualnu mamografiju za sve žene u dobi od 50 do 74 godine. Za visoko rizičnu populaciju probir se može započeti i ranije, u jednogodišnjim razdobljima. Magnetska je rezonanca rezervirana za nositeljice BRCA1/2 mutacija koje su otkrivene testiranjem zbog obiteljske opterećenosti ili se primjenjuje u onih čiji su mamogrami nejasni.

Za rak debelog crijeva postoje različite strategije. Testiranje na okultno krvarenje (*fecal occult blood testing*, FOBT) se najšire koristi za otkrivanje kolorektalnog karcinoma i jedini je test probira kojeg za sada preporuča Europska Unija. Krvarenje se u kolorektalnog karcinoma javlja sporadično pa se FOBT preporuča svake ili svake druge godine. Iako je senzitivnost testa niska, rezultati Cochran meta-analize pokazuju redukciju mortaliteta za 16%¹⁴⁷. Kolonoskopija je za sada najbolji dijagnostički postupak iako nije evaluiran kroz RCT, dok virtualna kolonoskopija još nije posvuda zaživjela.

Za sada nema specifičnih testova za probir raka endometrija, jajnika i pluća, iako su neki testovi u kliničkoj primjeni. U budućnosti se ipak predviđa da će specifičniji molekularni probir biti dostupan i za navedene entitete. Godišnja kontrola uz fizikalni pregled i dalje ostaju važni elementi probira, a obiteljsko opterećenje dirigira potrebu za specifičnijim testiranjem (strastveni pušači zahtijevaju radiološku dijagnostiku pluća).

Pušenje, alkohol, debljina, prehrana i tjelesna aktivnost su rizični činitelji na koje se može utjecati i, kontrolirajući ih, umanjiti rizik za pojavu malignih bolesti¹⁴⁸. Procijenjuje se da su neadekvatna prehrana (debljina) i tjelesna neaktivnost odgovorni za 572.000 smrti zbog maligne bolesti u SAD te još trećina više zbog pušenja¹⁴⁹. Europska kohort studija (EPIC) je pokazala da zdrave životne navike mogu umanjiti pojavnost raka dojke za 16%, raka debelog crijeva za 27%, pluća 14% i endometrija za 23%¹⁵⁰. Sveukupno je prevenirano 12,6% (95% CI 3,6–21,4%) svih malignih bolesti u okviru polupacije koja je sudjelovala u studiji

Prestanak pušenja i smanjenje unosa alkohola (15 g/dan) su posebno važni. American Cancer Society preporuča redovitu, žustru tjelovježbu 2–3 sata tjedno i prehranu s manje masnoća, a više vlaknastih namirnica te manji unos mesa, posebno crvenog¹⁵¹. Nema jasnih zaključaka o dobrobiti suplementacije mineralima i vitaminima.

Strategije za smanjenje rizika od malignih bolesti za sada ne uključuju MHT iako opservacijske studije sugeriraju da je mortalitet od malignih bolesti moguće umanjiti njenom primjenom. Naime, oposervacijski dio WHI je pokazao 20%-tno smanjenje pojavnosti svih malignih bolesti u ispitanica u dobi od 50–59 godina koje su koristile CEE te, u istoj grupi, smanjen opći i mortalitet od raka dojke nakon 10-godišnjeg liječenja. Čvrsti dokazi govore za protektivni učinak MHT kod raka debelog crijeva. S druge strane, rizik za rak dojke se može povisiti pri dužoj uporabi standardnih doza estrogena u kombinaciji s određenim gestagenima, a mono-terapija estrogenom umanjiti ili granično povisiti rizik pri dugotrajnoj terapiji (10–15 godina)⁹⁰.

Zaključno, potrebna je široka primjena probira i procjene rizika za maligne bolesti, koristeći dostupne alate te postepeno uvoditi genetičke i molekularne testove. Ozbiljna modifikacija životnog stila uz adekvatnu prehranu i tjelovježbu te izbjegavanje štetnih navika (pušenje i alkohol), ključne su u strategiji kontrole rizika za maligne bolesti.

MHT I PREVENCIJA KRONIČNIH BOLESTI: OSVRT NA ZAKLJUČKE WHI STUDIJE

Neovisno o bojazni o povišenom riziku za rak dojke, krajem dvadesetog stoljeća je bilo uobičajeno propisivati MHT za liječenje vazomotornih smetnji uz očekivani protektivni učinak za CHD, osteoporotske prijelome i rak debelog crijeva.

Prvi WHI izvještaj iz 2002. godine o učincima CEE/MA u odnosu na placebo odjednom je promijenio praksu. Studija je prekinuta nakon 5,2 godine zbog zapanjujućeg učinka CEE/MPA: rizik za CHD se ne umanjuje nego povećava, rizik za rak dojke je doista povišen, a „globalni indeks“, koji sintetizira rizike za CHD, rak pluća, moždani udar, plućnu emboliju, kolorektalni rak, rak endometrija, prijelom kuka i opći mortalitet, također sugerira da rizici nadmašuju dobrobit MHT.

Publicitet vezan uz objavu WHI rezultata toliko je uznemirio sustav da se od 2002. godine bilježi značajan negativni trend u propisivanju MHT, u SAD -66%¹⁵³. Taj je pad naročito naglašen nakon 2005. godine nakon prekida kraka WHI kojem je korišteno mono-CEE liječenje i placebo¹⁵⁴. Ovaj je dio studije prekinut nakon 7,2 godine zbog povišenog rizika za moždani udar. Istovremeno, zaključci obrade rezultata ovog kraka studije govore o neutralnom utjecaju, pa čak i umanjenom riziku za rak dojke.

Kroz protekle godine objavljene su dodatne analize podataka prikupljenih kroz WHI studiju⁵, a 2013. godine su publicirani rezultati nakon 13-godišnjeg praćenja⁵. U tom izvještaju se otkrivaju rezultati i ishodi nakon podešavanja prema vremenskoj stratifikaciji; za vrijeme trajanja studije (faza intervencije) i nakon njezina prekida (postintervencijska faza) kada su ispitanice saznale kojoj su grupi pripadale (intervencijska ili placebo), te su bile slobodne izabrati hoće li ili neće koristiti dalje MHT.

Opći je zaključak da se MHT ne preporuča za prevenciju kroničnih bolesti. Ova je preporuka mahom rezultirala procjenom podataka grupe (sve dobne skupine) koja je primala CEE/MPA, a značajnu ulogu je odigrala i opća percepcija o povišenom riziku za rak dojke.

Nedavno je vjerodostojnost WHI nalaza¹⁵⁵ evaluirana korištenjem opće prihvaćenih epidemioloških kriterija uzročnosti (ili prevencije)¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. Zaključak tog pregleda je da nema nikakvog dokaza protiv korištenja MHT za prevenciju kroničnih bolesti.

Naime, „globalni indeks“ nije vrijedan instrument procjene pa CEE/MPA studiju nije trebalo prekinuti. Zato što se CHD, rak dojke, moždani udar, plućna embolija, rak debelog crijeva, rak endometrija i prijelom kuka razlikuju kao klinički i patološki entiteti obzirom na različitu dob, etničku pripadnost, genetske odrednice, doziranje i trajanje liječenja. Naime, statistički nije opravdano zbrajati rizike toliko širokog spektra različitih događaja u kliničkom i epidemiološkom smislu, pa takav prikaz odnosa dobiti i rizika kroz jednu kategoriju, nije vrijedan.

Izračunu „globalnog indeksa“ je pristupljeno s pristranošću. Rizik za prijelome kralježnice i kuka je bio značajno umanjen, međutim pri izračunu „globalnog indeksa“ je iz neobjašnjivih razloga taj podatak izostavljen, što je dovelo do krive interpretacije – zaključka o povišenom riziku. Također, u WHI nije korištena standardna Rtg obrada pa je propuštena dijagnoza asimptomatskih prijeloma. Dodatnoj pogrešnoj interpretaciji rezultata je pridonjela i visoka stopa odustajanja u CEE/MPA (42%) te 10,7% u placebo grupi pa se postavlja pitanje zašto nije bila uključena tzv. *intention-to-treat* analiza.

Procjena rizika i dobiti ne bi bila ista da su u obzir uzete razlike u karakteristikama populacija iz studije. Primjerice, razlika bi se pokazala u grupi ispitanica s anamenzom benignih promjena dojki, obiteljske povijesti raka dojke, hipertenzije, hiperlipidemije, osteoporoze itd. Primjena „globalnog indeksa“ kao parametra procjene rizika za pojedinu osobu je upitna. Uz to, ispitanice koje su izuzete iz studije značajno su se razlikovale po stopi pojavnosti vaginalnog krvarenja. U CEE/MPA grupi je zbog toga izuzeto 44,4%, a placebo grupi samo 6,5% ispitanica. U studiji je znatno veći broj ispitanica koristio CEE/MPA kombinaciju pa je bila neizbježna viša stopa otkrivanja „klinički pritaženih“ karcinoma dojke. Ovome treba dodati da je značajnost povišenog rizika za rak dojke zapravo granična i ovisna o definiciji zacrtanih „primarnih ciljeva“ studije, jer, u originalnom je protokolu rak dojke označen kao „sekundarni cilj“. Kako u konačnici ta definicija nije promijenjena, povezanost nije statistički značajna i može biti posljedica slučajnosti.

Pristran zaključak da je rizik za rak dojke povišen samo u CEE/MPA grupi potkrepljuju rezultati druge, CEE grupe, gdje je samo 2% ispitanica izuzeto iz studije zbog različitih razloga. Naime, za drugu, mono-estrogensku grupu, postoje jaki, nepristrani dokazi protiv zaključka da je rizik za rak dojke povišen, čak je statistički značajno snižen u ispitanica koje su koristile samo estrogensku terapiju kroz 10 godina¹⁵². Neprijeporni dokazi iz CEE grupe dovode do pomisli da su pristrani zaključci, koji proizlaze iz rezultata CEE/MPA grane, bili fabricirani. Usputno, povišen rizik za rak dojke je u CEE/MPA grupi izražen samo za one ispitanice koje su i prethodno koristile MHT¹⁵⁹.

I konačno, značajno povišen rizik za CHD, koji je objavljen u prvom WHI izvješću, se umanjuje tijekom vremena te postaje statistički beznačajan. Naime, početni objavljeni rizik za CHD je značajan nakon 5,2 godine⁸³, nakon 5,6 godina nije statistički značajno povišen⁵, a nakon 13 godina nije uopće povišen. Kao i kod rizika za rak dojke, tako je i u razmatranju rizika za CHD došlo do pristranog zaključka inducirano značajnom razlikom između grupa u smislu različitih stopa isključivanja iz studije. Pristranost se ovdje također očituje u detektiranju „klinički prikrivenih“ CHD u CEE/MPA grupi ispitanica, a posljedica toga je da ranije objašnjeno vremensko umanjeno rizika nije uključeno u zaključke studije.

Ukratko, tri početna razloga za nagli prekid WHI studije - povišen rizik za rak dojke i CHD te nepovoljan „globalni indeks“, nisu vjerodostojni. Štoviše, čvrsti dokazi sugeriraju da mono-estrogensko liječenje ne povisuje rizik za rak dojke, čak ga umanjuje.

Zapravo, ono što je WHI studija neosporno utvrdila je da CEE/MPA (vjerojatno i CEE) povisuje rizik za plućnu emboliju i, moguće, moždanog udara iako za ove zaključke nisu primijenjeni strogi statistički modeli. Ove činjenice svakako narušuju opće usvojena saznanja o umanjenom riziku za osteoporozu i kolorektalni rak u korisnicima MHT.

Pod pretpostavkom da su svi povišeni rizici koje je registrirala WHI studija, slučajni i nenamješteni, a da su svi umanjeni rizici protektivni za zdravlje, vrijedno je razumijeti apsolutne rizike za različite entitete. Apsolutni rizik označava razliku stope rizika u istraživanoj u odnosu na stopu u općoj populaciji. U WHI studiji su apsolutni rizici varirali od -7 do 11 na 10.000 žena godišnje. Čak i kada bi se zanemarila ograničenja WHI studije, navedeni apsolutni rizici govore da su promijene i incidenti zbog MHT doista rijetki.

Konačno, u WHI studiji su istraživani samo oralno administrirani pripravci MPA i CEE, a njihovi su biološki učinci značajno različiti od onih koji se koriste u suvremenoj preskripciji, posebice vezano uz nižu dozu i druge puteve primjene. Stoga je vrlo teško i dalje štititi tezu iz WHI preporuka, da MHT ne bi trebalo propisivati u svrhu prevencije kroničnih bolesti. Nažalost, kriva interpretacija rezultata WHI studije u međuvremenu je prouzročila veliku štetu za zdravlje žena.

MHT KAO MOGUĆA PREVENCIJA

Statističke i interpretacijske manjkavosti WHI studije ostavljaju prostor za razmišljanje kako preventivna vrijednost MHT ipak postoji, pogotovo za niže dobne skupine. Nakon objave WHI rezultata velik je broj korisnica naglo odustao od MHT, a to je dovelo do naglog porasta broja osteoporotskih prijeloma^{160,161} i smrtnih ishoda nakon CHD incidenata u perimenopausalno histerektomiranih žena koje nisu koristile estrogen¹⁶².

Žene u kojih je menopauza nedavno nastupila, odnosno one u dobi od 50–59 godina, najbolje su kandidatkinje za početak MHT, dok preventivno hormonsko liječenje u kasnijoj postmenopauzi nije preporučljivo. Postoje jasni dokazi da za mlađu postmenopausalnu skupinu zdravih žena MHT donosi značajnu kardiovaskularnu dobrobit¹⁶³, tako da ne stoji opće prihvaćeno mišljenje da kombinirano

CEE/MPA liječenje u žene dobi 50–59 godina nosi povišeni rizik za CHD. Iako su podaci o CHD dobrobiti za mlađu populaciju bili odmah poznati, analitičari su ih isključili smatrajući da se na podatke iz subgrupe ne može osloniti. Jasno je, međutim, da su rezultati, pogotovo iz CEE grupe, potpuno konzistentni s rezultataima starijih opservacijskih studija; zatim RCT DOPS studije koja je trajala 16 godina⁷² i, konačno, meta-analize 23 RCT studije koje su obuhvatile ispitanice mlade od 60 godina, odnosno 10 godina od menopauze, što je ranije opisano u odjeljku o CVD.

Bayesian meta-analiza, koja je povezala opservacijske i RCT studije i zbog metodologije izazvala prijepore u krugovima statističara, također je dosljedna u prikazu redukcije općeg mortaliteta u mlađih postmenopauzalnih žena koje koriste MHT⁶⁹. Iako je ishemički moždani udar zabilježen i u mlađih žena koje koriste hormonsko liječenje (oralni kontraceptivi), nivo rizika je statistički graničan, a apsolutni rizik vrlo rijedak. Kroz 13-godišnji nadzor grupe ispitanica u dobi od 50–59 godina koje su koristile CEE ili CEE/MPA, ni u jednoj grupi nije zabilježen statistički značajan porast rizika, niti u periodu aktivnog liječenja, niti u periodu naknadne opservacije⁵.

Tzv. „timing“ hipoteza govori da je za dobrobitan učinak MHT potrebno liječenje započeti u okviru 6 godina od menopauze. ELITE studija slijedi navedenu hipotezu, potvrđujući da je u žena koje su liječene sa 1 mg peroralnog estradiola u okviru 6 godina od menopauze, značajno stanjena debljina intima-medija karotidne arterije. Taj efekt nije uočen u žena koje su bile > 10 godina od menopauze¹⁶⁴. „Timing“ hipoteza može biti zanimljiva i u kontekstu održavanja kognitivne funkcije i redukcije rizika za Alzheimerovu bolest, ali ipak, dostupni podaci su nedovoljni za takav zaključak.

Čvrstoća dokaza je izraženija ako studija traje 10 i više godina. Zato je značajan zaključak deriviran nakon 10- i 13-godišnjeg praćenja u WHI studiji, koji govori o statistički značajnoj redukciji u „globalnom indeksu“ i pojavnosti MI u grupi 50–59-godišnjih ispitanica koje su primale CEE^{5,165}. DOPS studija je kroz 16 godišnje praćenje prikazala protektivni učinak MHT na kardiovaskularne događaje i mortalitet. Ovi podaci upućuju i na dobar ekonomski učinak pravovremenog starta MHT i nastavka liječenja kroz 15–30 godina. Naime u navedenim okolnostima se produžuje tzv. *quality-adjusted life-years* (QALY) za 1,5 godinu, što se, uz vrijednost od US\$ 2.400 za 1 QALY, smatra dobrim ekonomskim učinkom^{166,167}.

Razina protekcije koju pruža MHT ovisi o izboru gestagena. Kombinacija CEE/MPA je u WHI studiji pokazala dobrobitne učinke samo za grupu mlađih ispitanica. Isti ishod pokazuje kombinacija s noretindron-acetatom u DOPS studiji. Dosadašnja istraživanja potiču razmišljanja o utjecaju različitih gestagena na različite kardiovaskularne ishode i rizik za rak dojke, pa je u tom smislu potrebna posebna pozornost i individualizacija.

Za sada nema ni adekvatnih informacija o tome kako različiti estrogeni utječu na poželjnu prevenciju. Primjerice, pojavnost duboke venske tromboze i ishemijski moždani udar (iako rijedak u mlađih žena) se može umanjiti ili eliminirati transdermalnim putem primjene estrogena, ali, u tom smislu nema podataka o kardiovaskularnim učincima. Biološka i nasljedna osobnost, te različita sklonost

akviriranju rizičnih činitelja sugeriraju različit pristup u izboru MHT. Kako za sada nema idelnog oblika MHT, nade se polažu u budućnost.

Odluka o propisivanju MHT u okviru strategije za prevenciju kroničnih bolesti u mlađih postmenopauzalnih žena, još uvijek nije čvrsta preporuka. Koa što je ranije diskutirano, za sada nema dokazanih intervencija osim modifikacije životnih navika. U mlađih žena s vazomotornim smetnjama, odluka o liječenju je jasna i ispravna. Slično je i za mlađe žene s visokim rizikom za osteoporotske prijelome, MHT je dobra odluka. U onih koje žele zadržati postojeću kvalitetu života ili imaju ostale navedene rizike, odluka o propisivanju MHT je i dalje kontroverzna. Dakle, selektivnost za prevenciju nekih kroničnih bolesti i stanja, rezervirana je samo za mlađu postmenopauzalnu populaciju žena.

SAŽETAK O PREVENTIVNIM STRATEGIJAMA

Nastup menopauze je vrijeme za ozbiljnu procjenu rizika za nastanak kroničnih bolesti- Postupnik uključuje jasnu anamenu i sistematičan fizikalni pregled te probir kroz postojeće konvencionalne markere rizika, u budućnosti molekularne i genetičke pokazatelje. Period do 10 godina iza menopauze je idealan za početak bilo koje od raspoloživih i dokazanih intervencija.

U svih žena treba poticati usvajanje navika zdravog načina prehrane, redovite tjelovježbe, kontrole tjelesne težine, mentalnog treninga i redovitog probira na maligne bolesti. Dio navedene strategije može biti i MHT, posebno u onih s jasnom menopauzalnom simptomatologijom. Specifični rizici (osteoporoza) dozvoljavaju specifično preventivno liječenje.

ZAKLJUČAK

Produženje očekivanog trajanja života nosi duže življenje u postmenopauzi. U tom kontekstu je poboljšanje kvalitete života najvažniji cilj onih koji se brinu za zdravlje žene. *Pojavnost kroničnih bolesti u žena je najizraženija oko šezdesete godine života pa je vremenski okvir do 10 godina iza menopauze idealan za implementaciju mjera prevencije.* Strategija prevencije svih navedenih kroničnih bolesti primarno inzistira na usvajanju zdravog životnog stila (prehrana i tjelovježba), prestanku pušenja i prekomjernog pijenja alkohola. U kontekstu te strategije MHT može biti dobar izbor u specifičnim situacijama.

Podaci o sukobu interesa Profesor S. R. Davis je od NHMRC (Australja) nagrađen s Research Fellowship Grant br. 1041853, za konzultantske usluge prima honorar od Trimel Pharmaceuticals (Kanada) te neograničenu potporu od Lawley Pharmaceuticals (Australja) i Besins Healthcare; Dr T. J. de Villiers je honoriran za promotivne nastupe od tvrtki Bayer, Abbott i Pfizer, kao član savjetodavnog tijela od tvrtki Merck i Amgen, a za pokriće putnih troškova od tvrtke Pfizer; profesorica A. Gompel je honorirana za promotivne nastupe za tvrtke Viropharma, Behring, Richter i Shire; Dr W. J. Mack je dobio nagradu za istraživanje od National Institutes of Health; profesor S. Shapiro je honoriran za rad u savjetodavnim tijelima tvrtki Bayer Schering i Merck; profesor R. J.

Baber je honoriran za promotivne nastupe od tvrtke Abbott Pharmaceuticals. Profesori R. A. Lobo, V. W. Henderson, H. N. Hodis i M. A. Lumsden ne navode podatke o sukobu interesa.

Izvori financiranja Za aktivnosti u okvirima ovog preglednog članka nije primljena financijska potpora.

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, Zavela 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. Abdulnour 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, Oetzuerk 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/gglRisk/>
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, Ensrad 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;256:261–72
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. 17β -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. *Hemoccult 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