

# ***Brain fog u menopauzi:***

## **Preporuke Međunarodnoga društva za menopazu pri donošenju odluka i savjetovanje o mentalnom zdravlju**

---

Pauline M. Maki<sup>1</sup>, Nicole G. Jaff<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Psychology and OB/GYN, University of Illinois College of Medicine, Chicago, IL, USA

<sup>2</sup>Department of Chemical Pathology, National Health Laboratory Service and University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

Preveo i obradio doc. dr. sc. prim. Ivan Fistonić, dr. med., Institut za žensko zdravlje, Zagreb;  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; znanstveni savjetnik Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

**Medix** Specijalizirani  
medicinski  
dvomjesečnik

*Brain fog u menopauzi: Preporuke Međunarodnoga društva za menopazu  
pri donošenju odluka i savjetovanje o mentalnom zdravlju realizirane su  
kao prilog časopisa Medix br. 153/154, rujan/listopad 2022.*



# **Brain fog u menopauzi: Preporuke Međunarodnoga društva za menopazu pri donošenju odluka i savjetovanje o mentalnom zdravlju**

**Pauline M. Maki<sup>1</sup>, Nicole G. Jaff<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Psychology and OB/GYN, University of Illinois College of Medicine, Chicago, IL, USA

<sup>2</sup>Department of Chemical Pathology, National Health Laboratory Service and University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

**SAŽETAK** Tijekom menopauzalne tranzicije žene nerijetko navode promjene u procesu spoznaje – kognicije. Zabrinutost proizlazi iz razmišljanja da je „mentalna omaglica“ početni stadij ozbiljnih mentalnih promjena. U tom je razdoblju odlučujuća uloga zdravstvenih profesionalaca u savjetovanju, moderiranju i razumijevanju kognitivnih promjena. Ovim člankom Svjetsko društvo za menopazu (engl. *International Menopause Society*, IMS) pruža pregled podataka o kognitivnoj problematici u menopauzi te daje okvir za kliničko savjetovanje i donošenje odluka o liječenju. Među predstavljenim temama su specifične kognitivne promjene koje se javljaju u menopauzi, trajanje tih promjena i njihov utjecaj na zdravje te uloga estrogenske deprivacije i simptomatologije na kogniciju. Predstavljene su teme za kliničko savjetovanje i raspravu o rizicima. Članak uključuje i kratak pregled promjenjivih čimbenika rizika za kognitivne promjene i demenciju koje su povezane s procesom uznapredovale dobi te smjernice za savjetovanje pacijentica o optimizaciji mentalnog zdravlja.

**KLJUČNE RIJEČI** hormonsko liječenje u menopauzi; demencija; kognicija; memorija; menopauza; perimenopauza

**K**ognitivne promjene značajno umanjuju kvalitetu života žena u perimenopauzi (engl. *menopause transition*, MT).<sup>1</sup> Uloga estradiola u procesu spoznaje jasno je dokumentirana i potvrđena brojnim bazalnim i kliničkim studijama.<sup>2</sup> Osim toga, menopauzalna simptomatologija, uključujući vazomotorne smetnje (VMS), promjene raspoloženja i poremećaje sna, značajno narušuje spoznajne procese u perimenopauzi.<sup>3</sup> Ipak, još nije jasno u kojoj je mjeri kognitivna disfunkcija u perimenopauzi prediktor rizika za demenciju i štiti li hormonsko liječenje (engl. *menopausal hormone therapy*, MHT) od demencije ili povisuje rizik za nju.

Teme ovogodišnjega Svjetskog dana menopauze su kognicija i promjene raspoloženja, a cilj ovog preglednog članka pružiti medicinskim profesionalcima pregled podataka i smjernica te okvir za kliničko savjetovanje i donošenje odluka u procesu kliničke skrbi za žene u menopauzi.

Ključni dijelovi su usredotočeni na pitanja koja se često postavljaju u kliničkoj praksi: što podrazumijevamo pod pojmovima kognitivna funkcija i mentalna magla, kako se mijenja spoznajna funkcija u menopauzi, kako čimbenici povezani s menopauzom utječu na kogniciju, koja je uloga hormonskog liječenja te koje su preporuke za optimizaciju mentalnog zdravlja?

## **Definicija kognicije i „mentalne/moždane magle“ u menopauzi**

Kognicija podrazumijeva „sve oblike znanja i svijesti kao što su opažanje, poimanje, pamćenje, rasuđivanje, propuštanje, zamišljanje i rješavanje problema“.<sup>4</sup> Kognitivne tegobe u menopauzi uključuju poteškoće s prisjećanjem riječi i brojeva, smetnje u svakodnevnom životu (pogrešno stavljanje predmeta poput ključeva), poteškoće u koncentraciji (odsutni um, gubitak misaonog tijeka, nesnalaženje) i zaboravljanje (sastanaka, događaja).<sup>5</sup> Dodatno, kognitivne poteškoće se mogu manifestirati i poremećajem pozornosti ili hiperaktivnošću.<sup>6</sup>

Interakcija navedenih kognitivnih poteškoća stvara „mentalnu maglu“ (definicija na slici 1). Intenzitet navedenih simptoma varira među ženama, ali razlike nisu naglašene.<sup>1</sup>

**SLIKA 1. Definicija menopauzalne mentalne (moždane) magle**

**Definicija moždane magle u menopauzi:** međusobna povezanost kognitivnih simptoma koje žene doživljavaju u razdoblju menopauze, a koji se često očituju u poteškoćama s pamćenjem i pažnjom, uključujući poteškoće s prisjećanjem riječi, brojeva i imena, gubitak misaonog tijeka, nesnalaženje, zaboravnost i poteškoće u rješavanju zadataka

Neka istraživanja sugeriraju da su kognitivni problemi u menopauzalnoj tranziciji povezani s promjenama u mozgu koje perzistiraju do kasne životne dobi i dovode do demencije.<sup>7-9</sup> Znači li to da je menopauza uzročnik demencije i otvara li se automatski menopauzalnom tranzicijom put prema demenciji? Činjenica je da sve žene prolaze kroz menopazu, ali većina ipak neće razviti demenciju. Primjerice, u SAD-u je rizik za Alzheimerovu bolest (engl. *Alzheimer's disease*, AD) u dobi od 45 godina 19,5%, a u dobi od 65 godina 21,1%.<sup>10</sup> Prevalencija AD-ja ovisi o biološkom spolu i zemljopisnom položaju, s višim stopama među ženama nego muškarcima te višim stopama u Europi i Sjevernoj Americi nego u Aziji, Africi i Južnoj Americi.<sup>11</sup> Međutim, žene treba uvjeriti da je demencija u srednjoj životnoj dobi vrlo rijetka, 293 na 100.000 žena, osim ako u obitelji nemaju slučajevе AD-ja s ranim početkom.<sup>11,12</sup>

**Preporuke za kliničko savjetovanje:**

- „moždana magla“ u menopauzi se odnosi na konstelaciju kognitivnih simptoma koje žene doživljavaju u razdoblju menopauze, a koji se često očituju u poteškoćama s pamćenjem i pažnjom
- kognitivne promjene u menopauzi ne treba miješati s demencijom jer je demencija prije 64. godine života rijetka
- unatoč nekim istraživanjima koja sugeriraju da kognitivni problemi povezani s menopauzom mogu u kočnicima dovesti do demencije, važno je napomenuti da, iako je kognitivna problematika u menopauzi česta, velika većina žena neće razviti demenciju.

**Kognitivne domene na koje utječe menopauza**

Da bi se saznalo koje su kognitivne domene zahvaćene menopauzalnom tranzicijom (MT), potrebno je provesti neuropsihološko testiranje velike skupine žena longitudinalno, od bazalnih vrijednosti prije menopauze do etabliране postmenopauze. Kognitivne domene koje se najpouzdanoji mijenjaju u MT-u su verbalno učenje i pamćenje, sa skromnijim ili manje pouzdanim učincima na psihomotornu brzinu i radnu memoriju/pažnju.<sup>13-18</sup> Radno pamćenje odnosi se na sposobnost memoriranja i upravljanja stavkama u kratkoročnom pamćenju. Verbalno učenje i pamćenje odnose se na kodiranje i prisjećanje riječi, parova riječi, kratkih priča ili drugog verbalnog materijala.

Postoje pouzdane spolne razlike u verbalnom učenju i pamćenju u korist žena.<sup>19,20</sup> Neke su studije pokazale da je stupanj zaboravljivosti u izravnoj korelaciji s učinkom na testovima verbalnog pamćenja.<sup>21,22</sup> Istovremeno se u menopauzalnoj tranziciji ne mijenjaju kognitivne funkcije višeg reda kao što su izvršne funkcije (npr. strateško razmišljanje, planiranje).<sup>18</sup>

Longitudinalne su studije dokazale povezanost menopauze i narušene kognicije, iako je prosječna razina kognitivnih performansi ostala unutar granica normale.<sup>13-17,23</sup>

Jedina studija koja se bavila učestalošću novonastalih kognitivnih oštećenja tijekom MT-a istraživala je tamnopute žene nižega ekonomskog statusa, od kojih je polovica nosila virus humane imunodeficijencije (HIV)<sup>16</sup>: u 11-13% žena zabilježena je uznapredovala kognitivna disfunkcija, stopa koja se nije razlikovala prema HIV serostatusu. Čimbenici koji razlikuju žene koje proživljavaju relaps kognitivnog oštećenja u MT-u su nepoznati. U nekim kognitivna disfunkcija i demencija koreliraju s niskom razinom obrazovanja, odnosno profesijom ili aktivnostima koje ne zahtijevaju visoki stupanj kognicije.<sup>24</sup> Uz navedene čimbenike, „niskoj kognitivnoj rezervi“<sup>24</sup> pridonosi menopauzalna simptomatologija (posebno poremećaj sna), genetska dispozicija, tjelesno/mentalno zdravlje i stres. Istraživanje *Study of Women Across the Nation* sugerira da je kognitivna problematika najizraženija tijekom perimenopauze.<sup>13</sup> Nalazi *Penn Ovarian Aging* studije pokazuju da poteškoće u verbalnom učenju perzistiraju kroz postmenopazu, dok se istovremeno verbalno pamćenje popravlja.<sup>14</sup>

Iako je razdoblje praćenja bilo kratkotrajno, autori zaključuju da su tamnopute žene s niskim primanjima pokazale promjene u verbalnom učenju i pamćenju, kao i suptilnije promjene u pažnji/radnom pamćenju koje su se zadržale tijekom postmenopauze.<sup>16</sup> Također, nalazi studije upućuju da poteškoće u pamćenju u većine ispitaniča prestaju završetkom menopauzalne tranzicije, a u manjem se broju nastavljaju tijekom postmenopauze. Istovremeno, poteškoće s verbalnim učenjem najčešće perzistiraju kroz postmenopazu.

Razjašnjenjem navedenih činjenica moguće je značajno umanjiti bojazan od neposrednog kognitivnog poremećaja kao što je Alzheimerova bolest jer, iako kognitivne promjene počinju u perimenopauzi, obično se norma-

liziraju u postmenopauzi. Zaključno, kognitivne se promjene u menopauzi mogu povezati s promjenama u razini spolnih steroida, odnosno pojmom menopauzalne simptomatologije, a ne ranom fazom dementnog poremećaja.

#### Preporuke za kliničko savjetovanje:

- podaci iz kliničkih studija pokazuju da je u menopauzi narušen proces kognicije
- posebno su česte poteškoće u učenju i verbalnom pamćenju, a nastaju u perimenopauzi, kada menstrualni ciklusi postanu neredoviti
- u većine perimenopauzalnih žena kognitivne funkcije su u normalnom rasponu, dok se u 11-13% žena bilježi klinički značajno oštećenje kognicije
- razdoblje života u kojem se javljaju navedene promjene ukazuje na etiologiju povezanu s hormonskim disbalansom i simptomima menopauze, a ne na Alzheimerovu demenciju, koja je vrlo rijetka u toj životnoj dobi.

#### Čimbenici povezani s menopauzom koji utječu na spoznajne procese

Područja mozga koja upravljaju pamćenjem i drugim kognitivnim funkcijama, uključujući hipokampus i prefrontalni korteks, prepuna su estrogenskih receptora.<sup>25</sup> Orhidektomija ili supresija ekskrecije estradiola, analogom hormona koji oslobađa gonadotropin, narušuju kogniciju u smislu potkapacitiranog verbalnog učenja i pamćenja. Estrogen uspješno otklanja simptomatologiju.<sup>26-28</sup> Logičan je zaključak da su promjene u verbalnoj i radnoj memoriji usko vezane uz nedovoljnu produkciju estrogena u perimenopauzi.

Čini se da menopauzalna simptomatologija također pridonosi poteškoćama s pamćenjem u perimenopauzi. Naime, učestala vazomotorna simptomatologija (VMS) i neuredan san izravno su povezani s poteškoćama u pamćenju.<sup>29,30</sup> Radiološke studije mozga povezuju VMS s nepovoljnim promjenama u strukturi (hiperintenzitet bijele tvari) i funkciji mozga.<sup>31-33</sup> Početni dokazi sugeriraju da se te promjene mogu poništiti čak i ako se intervencija ne temelji na estrogenu.<sup>34</sup>

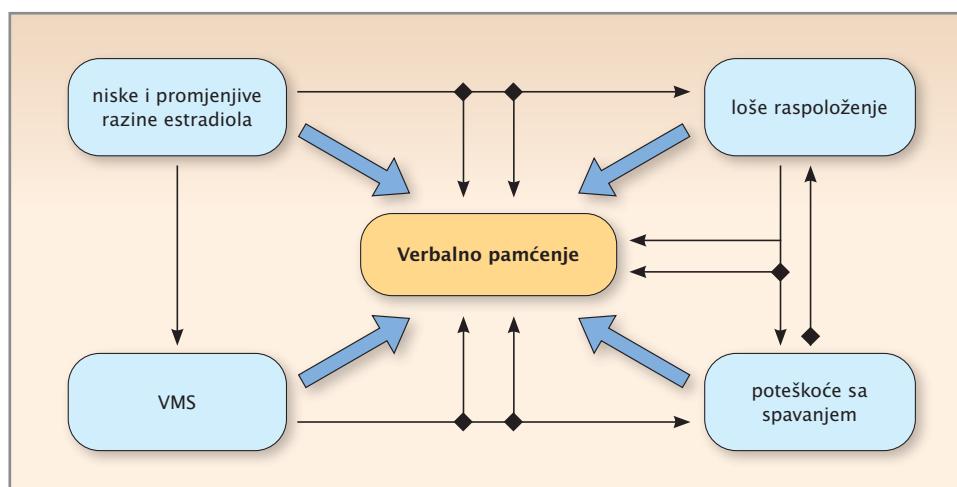
Poteškoće sa spavanjem i loše raspoloženje također su povezani s kognitivnim poteškoćama u menopauzi.<sup>21,35</sup> Iako uzročna uloga poremećaja spavanja u kognitivnim poteškoćama u menopauzi tek treba biti utvrđena, postoje dokazi iz studija deprivacije sna o uzročnoj ulozi poremećaja spavanja u verbalnom učenju i poteškoćama s pamćenjem.<sup>36</sup> Simptomi depresije i anksioznosti također su povezani s kognitivnim simptomima u menopauzi, iako još nije poznato uzrokuje li liječenje tih simptoma oporavak pamćenja.<sup>21</sup>

Slika 2 prikazuje opću shemu za razumijevanje uloge estradiola i simptoma menopauze u poteškoćama s pamćenjem.

#### Preporuke za kliničko savjetovanje:

- kognitivne poteškoće u srednjim godinama povezane su s promjenama estradiola, VMS-a, spavanja i raspoloženja
- liječenje tih simptoma može koristiti kognitivnim sposobnostima.

**SLIKA 2.** Model koji povezuje estradiol i čimbenike menopauze s disfunkcijom verbalnog pamćenja.



VMS – vazomotorni simptomi

## Uloga hormonskog liječenja

**MHT i kognicija.** Prema navedenim dokazima, hormonsko liječenje moglo bi biti korisno u perimenopauzi kada se pojave kognitivne poteškoće u žena s izraženim VMS-om. Nažalost, učinak MHT-ja u nije poznat jer nema randomiziranih kliničkih ispitivanja MHT-ja ili oralnih kontraceptiva na kogniciju kod žena u perimenopauzi niti kliničkih ispitivanja MHT-ja na kogniciju u žena s umjerenim do teškim VMS-om.<sup>3</sup> Istražen je samo učinak MHT-ja na kogniciju kod žena u ranoj i kasnoj postmenopauzi. U četiri velika klinička ispitivanja, MHT je imao neutralne učinke na kogniciju kod žena u ranoj postmenopauzi.<sup>37-40</sup> Studije su prikazale slične rezultate u različitim režimima MHT-ja – oralni E2, transdermalni E2, konjugirani konjski estrogen plus medroksiprogesteron acetat (CEE/MPA) i samo CEE. Učinci kombiniranog MHT-ja na kogniciju kod žena u kasnoj postmenopauzi mogu ovisiti o režimu primjene. Čini se da CEE/MPA ima negativne učinke kod žena u dobi od 65 godina i starijih<sup>41</sup>, dok oralni E2 plus vaginalni progesteron nemaju učinak kod žena više od 10 godina nakon prirodne ili kirurške menopauze.<sup>39</sup> Studije koje su uključile žene s kirurškom menopauzom sugeriraju da estrogenska terapija (ET) koristi pamćenju.<sup>42</sup> Kod starijih žena ET ne djeluje na kogniciju.<sup>43-47</sup>

**MHT i demencija.** Mnoge se žene boje da će, ako uzimaju MHT, povećati osobni rizik za demenciju. Petogodišnji podaci Inicijative za zdravlje žena (engl. *Women's Health Initiative*, WHI) utvrdili su dvostruko veći rizik od demencije svih uzroka s CEE/MPA.<sup>48</sup> U suprotnosti su rezultati 18-godišnjeg praćenja ispitanih iz WHI-a: CEE je doveo do 26% smanjenog rizika od smrti od AD-ja, a CEE/MPA nije doveo ni do kakvog učinka za smrt od AD-ja.<sup>50</sup> Razlozi odstupanja u nalazima petogodišnjih i osamnaestogodišnjih praćenja iz WHI-a nisu u potpunosti razumljivi. Ako su oba vjerodostojna, onda mogu sugerirati rani rizik od HT-ja na demenciju kod vulnerabilne populacije žena (one s niskim stupnjem kognicije<sup>51</sup> ili one s dijabetesom<sup>52,53</sup>), nakon čega slijedi dugoročna korist.

Za sada ne postoji opsežna studija koja bi sugerirala izbor formulacije MHT-ja kojom bi se poboljšala kognicija. Stoga se valja osloniti na velike, populacijske studije, a te studije, poput WHI-a, daju proturječne nalaze. Velika finska studija slučajeva i kontrola (*case-control study*) na više od 84.000 žena, otkrila je da je sistemski primjena MHT-ja (samo ET ili EPT) povezana s većim rizikom za AD bez obzira na formulaciju, čak je i CEE bio povezan s povećanim rizikom za AD.<sup>54</sup> Nasuprot tome, studija sličnog dizajna iz Ujedinjenog Kraljevstva na 118.000 žena u dobi od 55 i više godina otkrila je da, sveukupno, MHT nije bio povezan s povećanim ili smanjenim rizikom od demencije ili AD-ja.<sup>55</sup> Dugotrajna uporaba ET-ja tijekom 10 ili više godina povezana je sa smanjenim izgledima za razvoj demencije, dok je uporaba MHT-ja tijekom pet do devet godina povezana s 10% povećanim rizikom od demencije, a uporaba dulja od 10 godina s povećanjem od 20%.<sup>55</sup>

Što se tiče formulacija, estradiol tijekom jedne do pet godina, ali ne dulje, bio je povezan sa smanjenim rizikom od AD-ja.<sup>55</sup>

Ženama koje su ooforektomirane u generativnoj dobi može se savjetovati liječenje ET-a barem do tipične dobi za menopazu. Žene s ooforektomijom koje nisu liječene ET-om imale su veći rizik od kognitivnog pada ili demencije 30 godina nakon operacije u usporedbi sa ženama koje su liječene ET-om neposredno nakon operacije i koje su ostale na ET-u najmanje do dobi od 50 godina kada bi nastupila prirodna menopauza.<sup>56</sup> Ta i druge studije pružaju uvjerljive dokaze da bilateralnu ooforektomiju treba poduzeti s oprezom, uzeti u obzir dobrobiti i dugoročne rizike te uspostaviti odgovarajuće kontinuirano liječenje i strategije praćenja.<sup>57,58</sup>

**MHT i demencija – potencijalni rizici i dobrobiti.** U savjetovanju s pacijenticama o MHT-ju i demenciji može biti korisno razjasniti sve rizike za demenciju koji su istraženi u memorijalnoj *Women's Health Initiative* studiji (WHIMS) u smislu apsolutnog rizika i broja liječenih žena kojima je potreban da bi došlo do neželjenog događaja – demencije.

Tablica 1 prikazuje sve rizične činitelje za demenciju temeljem rezultata iz CEE/MPA kraka WHIMS-a.<sup>59</sup> Naime, broj žena koje je potrebno liječiti CEE/MPA-om da bi se uzrokovao jedan slučaj demencije bilo kojeg uzroka je 436 žena. Ti podaci mogu umiriti one koje žele koristiti MHT u liječenju VMS-a. Žene moraju razumjeti da su podaci o riziku od demencije i MHT-ja proturječni pa nakon savjetovanja mogu izraziti zanimanje za uzimanje MHT-ja za prevenciju demencije. U savjetovanju s pacijenticama kliničari igraju važnu ulogu u kontekstualiziranju moguće koristi od korištenja MHT-ja u prevenciji demencije. Koristeći 18-godišnje podatke praćenja iz WHI-a, koji su otkrili 26% smanjeni rizik za smrt od demencije za žene koje su uzimale CEE<sup>60</sup>, broj žena koje je potrebno liječiti kako bi se spriječio jedan smrtni slučaj od AD-ja je 2004. Drugim riječima, u tom, najboljem slučaju, samo bi jedna od 2004 žena liječenih MHT-om smanjila rizik za smrt od AD-ja. Stoga se preporučuju druge intervencije za smanjenje rizika od AD-ja.

### Preporuke za kliničko savjetovanje:

- temeljem trenutačnih smjernica, MHT se ne preporučuje za liječenje kognitivne problematike u menopauzi, kao ni prevenciju kognitivnog pada ili demencije
- postoje dvije velike, klinički relevantne praznine u znanstvenoj literaturi – poboljšava li MHT kogniciju kod žena s VMS-om i poboljšavaju li MHT ili oralni kontraceptivi kogniciju u perimenopauzi
- korištenje MHT-ja u ranoj u postmenopauzi čini se sigurnim za kognitivnu funkciju

**TABLICA 1.** Apsolutni rizik za demenciju i smrt od Alzheimerove bolesti uz korištenje hormonskog liječenja u menopauzi temeljeni na rezultatima iz studije *Women's Health Initiative*

| Ishod   | Stopa u CEE/MPA grupi, događaji na 10.000 žena – godina | Stopa u placebo grupi, događaji na 10.000 žena – godina | Razlika u stopama, događaji na 10.000 žena – godina | Broj ispitanica potreban za pojavu neželjenog događaja | Hazard ratio (95% confidence interval) |
|---|---|---|---|--|--|
| Neželjeni događaj – svi uzroci demencija <sup>a</sup> | 45 slučajeva  | 22 slučaja  | 23 dodatna slučaja                                  | 436  | 2.05 (1.21–3.48)                       |
|   | Stopa u CEE/MPA grupi, događaji na 10.000 žena – godina | Stopa u placebo grupi, događaji na 10.000 žena – godina | Razlika u stopama, događaji na 10.000 žena – godina | Broj ispitanica za povoljan ishod                      | Hazard ratio (95% confidence interval) |
| Smrt od Alzheimerove bolesti <sup>b</sup>             | 15 slučaja  | 20 slučaja  | 5 slučajeva manje                                   | 2004   | 0.74 (0.59–0.94)                       |

<sup>a</sup>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: a randomized controlled trial. JAMA. 2003;289(20):2651–62;

<sup>b</sup>Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA. 2017;318(10):927–938.

CEE – konjugirani kobilji estrogeni; MPA – medroksiprogesteron acetat

- korištenje ET-a kod žena s ranom menopauzom može biti od pomoći u održavanju kognitivnih funkcija i smanjenju rizika od demencije
- korištenje ET-a čak i kasno u postmenopauzi čini se sigurnim za kognitivnu funkciju
- korištenje MHT-ja u kasnoj u postmenopauzi rizično je ako je formulacija CEE/MPA, ali se čini neutralnom ako je formulacija oralni E2 plus vaginalni progesteron
- relativno je malen učinak MHT na demenciju, bilo da je koristan ili štetan
- dosadašnja istraživanja ne pružaju pouzdane podatke koji bi sugerirali odluke o liječenju, formulaciji MHT-ja ili trajanju uporabe u odnosu na rizik od demencije.

### Promjenjivi čimbenici rizika za demenciju

Pacijentice s kognitivnim poteškoćama u menopauzi često su zabrinute zbog rizika za demenciju. Važna poruka koju im treba prenijeti jest da se demencija može odgoditi ili sprječiti rješavanjem određenih zdravstvenih problema. Određeni čimbenici rizika za demenciju kao što su dob i spol ne mogu se mijenjati, ali se procjenjuje da je oko 40% demencija u svijetu uzrokovano čimbenicima rizika na koje se može utjecati.<sup>61</sup> Smjernice Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) i Povjerenstva Lancet 2020<sup>61,62</sup> slažu se oko specifičnih promjenjivih čimbenika rizika, uključujući tjelesnu aktivnost, pušenje, kognitivnu aktivnost, društvenu interakciju, pretilost, hipertenziju, dijabetes, oštećenje sluha i depresiju. Povjerenstvo Lancet također je uključilo traumatsku ozljedu mozga i onečišćenje zraka kao potencijalno promjenjive čimbenike rizika.<sup>61</sup>

Srednja životna dob je idealno vrijeme za intervenciju na promjenjive čimbenike rizika za demenciju; nedavna je metaanaliza otkrila pet čimbenika u srednjim godinama koji povećavaju rizik od demencije za 41–78%: pretilost, dijabetes melitus, trenutačno pušenje, hiperkolesterolemija i hipertenzija (granični krvni tlak također).<sup>63</sup> Popratni sustavni pregled, koji je objavilo Povjerenstvo Lancet, otkrio je da su još tri čimbenika – hiperhomocisteinemija, psihološki stres i prekomjerno pijenje – povezana s povećanim rizikom od demencije.<sup>63</sup> Slika 3 pruža kliničarima savjete za konzultaciju s pacijentima o strategijama za optimizaciju kognitivnog zdravlja temeljem promjenjivih čimbenika rizika za demenciju.

Preporučuje se višestruki pristup smanjenju rizika od demencije jer se rizik od demencije povećava za 20% s jednim čimbenikom rizika, 65% s dva i 200% s tri.<sup>64</sup> Veliko randomizirano kliničko ispitivanje na osobama s rizikom od demencije otkrilo je poboljšanu kogniciju u onih koji su unaprijedili način života u smislu primjerene prehrane, redovite tjelovježbe, kognitivnog treninga i praćenja rizika za krvno-žilne bolesti.<sup>65</sup>

Osobito je važno intervenirati u slučaju pojave povišenoga krvnog tlaka u srednjoj životnoj dobi jer je hipertenzija značajan faktor rizika za demenciju.<sup>66</sup> Dokazi iz kliničkog ispitivanja na odraslim osobama u dobi od 50 godina i starijima pokazali su da snižavanje sistoličkog krvnog tlaka na 120 mmHg sprječava blago kognitivno oštećenje, odnosno pretklinički stadij demencije.<sup>67</sup> Sistolički krvni tlak veći od 130 mmHg u srednjoj životnoj dobi povezan je s 34% povećanim rizikom od kognitivne disfunkcije i demencije, dok je odnos dijastoličkog krvnog tlaka i rizika od demencije bio u obliku slova U. Naime, dijastolički krvni tlak između 90 i 100 mmHg povezan je sa smanjenim rizikom za AD.<sup>66</sup>

Za održavanje kognitivnog zdravlja važno je uključiti pacijente srednje životne dobi u tjelesnu aktivnost te formirati strategiju upravljanja tjelesnom težinom.

Čini se da su žene posebno motivirane za smanjenje rizika od demencije putem tjelesne aktivnosti.<sup>68</sup> U žena srednjih godina s dobrom kardiovaskularnim profilom rizik za demenciju je nizak.<sup>69</sup> SZO preporučuje da se starije odrasle osobe uključe u najmanje 150 minuta aerobne tjelesne aktivnosti umjerenog intenziteta tjedno ili 75 minuta usporedive aerobne tjelesne aktivnosti jakog intenziteta tijekom tjedna, ili ekvivalentnu kombinaciju oba.<sup>62</sup>

Društveni odnosi i angažmani bitne su odrednice dobrobiti tijekom života, dok društvena izolacija, usamljenošć, niska društvena aktivnost i slaba društvena podrška povećavaju rizik od kognitivnog pada i demencije u starijih osoba.<sup>70</sup> Društveni angažman i povezanost identificirani su kao korisne intervencije u prevenciji kognitivne degeneracije, posebice jer postoji dodatni rizik od demencije ako se depresija kombinira s neadekvatnim društvenim angažmanom.<sup>61,62,70</sup>

#### Preporuke za kliničko savjetovanje:

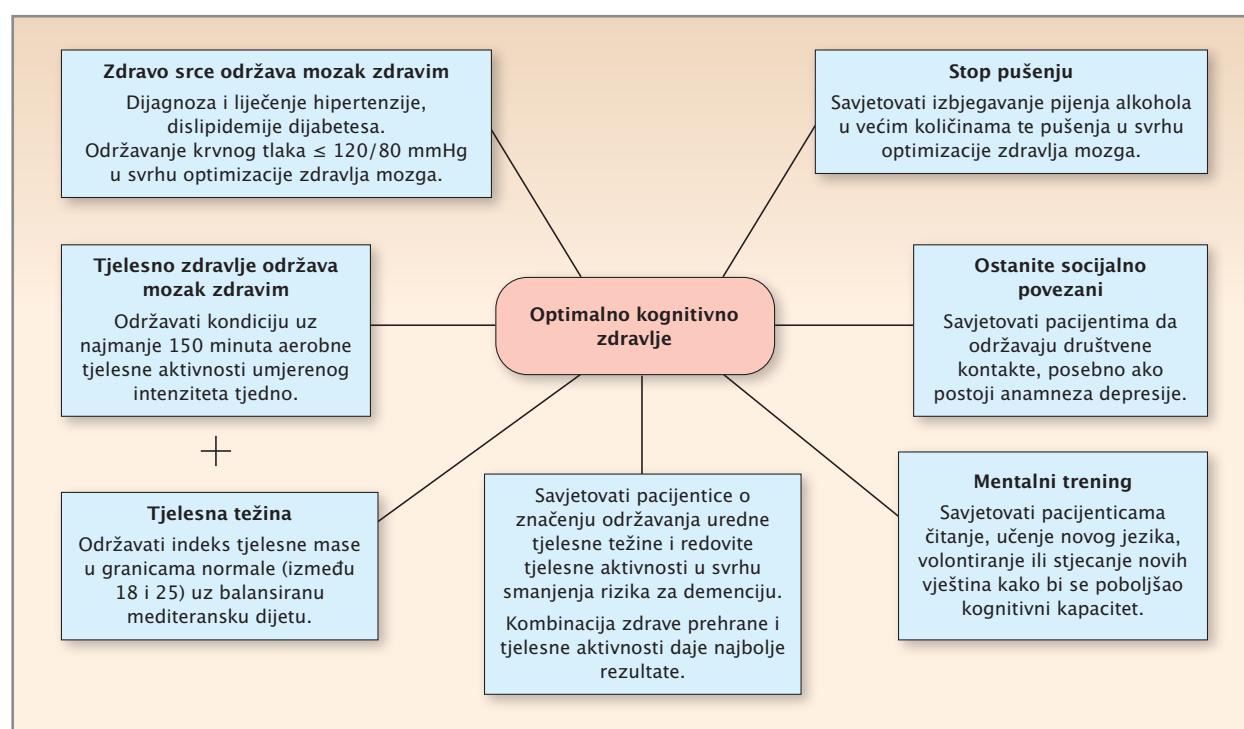
- neki promjenjivi čimbenici rizika povezani su s boljim kognitivnim zdravljem, uključujući pretilost, hipertenziju, dijabetes, tjelesnu aktivnost, pušenje, kognitivnu aktivnost, društvenu interakciju, oštećenje sluha i depresiju aditivno
- preporučuje se višestruki pristup prevenciji demencije jer su promjenjivi čimbenici rizika za demenciju aditivni
- zdravlje srca je zdravlje mozga; procijenite i liječite hipertenziju, dislipidemiju i dijabetes, ciljajući na razinu krvnog tlaka  $\geq 120/80$  mmHg kako bi se optimiziralo zdravlje mozga
- savjetovati pacijente o važnosti kontrole težine i tjelovježbe za smanjenje rizika od demencije; žene bi trebale održavati režim vježbanja od najmanje 150 minuta aerobne tjelesne aktivnosti umjerenog intenziteta tjedno
- savjetovati pacijente da zadrže društveni angažman, osobito ako imaju povijest depresije
- savjetovati pacijente da izbjegavaju pretjerani unos alkohola i da prestanu pušiti kako bi optimizirali zdravlje mozga.

#### Kulturne i etničke razlike

Od šest milijuna žena u svijetu koje godišnje uđu u menopauzu, 76% živi u zemljama u razvoju.<sup>71</sup> Studije menopauze u zemljama s visokim dohotkom ne mogu se nekritički primijeniti na žene u zemljama s niskim i srednjim dohotkom (engl. *low and middle income countries*, LMIC).<sup>61,64</sup> Tannopute Amerikanke s niskim primanjima, koje imaju sličnosti sa ženama u LMIC-ju, pokazale su veću ranjivost na kognitivne promjene povezane s menopauzom nego Amerikanke s višim primanjima, uključujući trajne padove radnog pamćenja/pažnje i verbalne memorije.<sup>72</sup>

**SLIKA 3.** Savjeti pacijentima za optimizaciju zdravlja mozga na temelju promjenjivih čimbenika rizika za demenciju.

Iz: Promjenjivi čimbenici rizika za prevenciju demencije. Smjernice SZO-a iz 2019. i Komisije za Lancet iz 2020.<sup>61,62</sup>



Malo je podataka o učinku menopauze ili promjenjivih čimbenika rizika na uspješnost kognitivnih testova u žena iz LMIC-ja.<sup>61,64</sup> Kognitivna izvedba žena iz LMIC-ja može biti drugačija od one u žena iz zemalja s višim dohotkom zbog kognitivnih ranjivosti povezanih s niskom razinom obrazovanja, traumom u ranom djetinjstvu, lošom prehranom, izazovima mentalnog zdravlja, poremećajima tjelesnog zdravlja, stresnim životnim događajima i drugim čimbenicima koji se razlikuju u svim zemljama.

Zarazne bolesti kao što je HIV također su češće u LMIC zemljama, a nalazi iz studija o HIV-u u SAD-u ne mogu se generalizirati na one u LMIC-ju, gdje upotreba antiretrovirusne terapije nije toliko raširena. Kognitivna izvedba u menopauzi ovisi o čimbenicima koji su različiti u različitim kulturama, a uključuju težinu VMS-a, poremećaj spavanja, psihološke simptome, dob u menopauzi i kiruršku menopazu. Naposljeku, nedostatak mogućnosti farmakološkog liječenja simptoma menopauze u mnogim zemljama zahtjeva pristup usmjerjen na životni stil koji će održati zdravlje mozga.<sup>73,74</sup>

#### **Preporuke za kliničko savjetovanje:**

- općenito, dokazi o odnosu kognicije i menopauze temelje se na rezultatima studija koje su provedene u zemljama Zapada i ne mogu se primijeniti na druge društvene zajednice
- kognitivna izvedba ovisi o mnogim čimbenicima koji se razlikuju u različitim kulturama, kao što su razina obrazovanja, prehrana, traume u ranom djetinjstvu, mentalno i fizičko zdravlje, stresni životni događaji, ozbiljnost simptoma menopauze, dob u menopauzi i kirurška menopazu
- u LMIC zemljama, žene koje doživljavaju kognitivne promjene u menopauzi mogu se uputiti da razmotre intervencije u životnom stilu usmjerene na kardiometaboličko zdravlje, prehranu, društvene odnose i tjelesnu aktivnost.

#### ***COVID, mentalna magla, problemi s pamćenjem i loša koncentracija***

Uporne kognitivne poteškoće vidljive su nakon infekcije SARS-CoV-2, stanja za koje se čini da nesrazmjerno više pogoda žene.<sup>75</sup> Iako su zabilježeni nedostaci u pamćenju i pažnji nakon infekcije SARS-CoV-2<sup>76,77</sup>, možda je najjača povezanost s egzekutivnom disfunkcijom, što dokazuje studija koja je istraživala promjene u strukturi mozga prije i poslije infekcije SARS-CoV-2<sup>78</sup>.

Iako egzekutivna disfunkcija može biti simptom menopausalne tranzicije (MT), longitudinalne studije ne pokazuju pouzdanu promjenu u toj kognitivnoj domeni u MT-u. Nažalost, razmatranje drugih simptoma, čak i nepravilnosti menstrualnog ciklusa, možda neće biti od posebne pomoći u razlikovanju kognitivnih poteškoća uzrokovanih menopauzom od onih uzrokovanih infekcijom SARS-CoV-2. Najčešći simptomi dugotrajnog COVID-a uključuju otežano disanje, umor ili iscrpljenost te poremećaje spavanja ili nesanica.<sup>79</sup> Također su zabilježena noćna znojenja i disregulacija temperature. Nepravilnosti menstrualnog ciklusa povezane su s akutnom infekcijom SARS-CoV-2 i cijepljenjem<sup>80</sup>, što se može objasniti kratkotrajnim prekidom funkcije spolnih steroidnih hormona, a koji zauzvrat može akutno pogoršati peri i postmenopausalne simptome.<sup>81</sup>

Zasad nema dovoljno indikativnih podataka za prepoznavanje kognitivnih problema i intervencija povezanih s menopauzom u odnosu na SARS-CoV-2.

#### **Preporuke za kliničko savjetovanje:**

- simptomi menopauze i dugotrajnog COVID-a vrlo su slični i mogu dovesti do pogrešne dijagnoze
- nema dovoljno podataka za razlikovanje kognitivnih problema uzrokovanih menopauzom od kognitivnih problema uzrokovanih SARS-CoV-2, iako se čini da je egzekutivna disfunkcija istaknuta karakteristika SARS-CoV-2, a ne menopauze.

#### **Zaključak**

Kognitivne tegobe u menopauzi česte su i povezane s tjeskobom zbog bojazni da te promjene predviđaju demenciju u kasnjem životu. Liječnici koji se bave menopauzom igraju važnu ulogu u normalizaciji tih tegoba i pružanju smjernica utemeljenih na dokazima za optimizaciju kognitivnog zdravlja pacijentica. Kognitivne sposobnosti na koje najviše utječe menopauza uključuju učenje i prisjećanje verbalnog materijala te, u manjoj mjeri, radnu memoriju i pozornost. Kognitivna izvedba ostaje unutar normalnih granica tijekom prijelaza u menopazu za veliku većinu žena. Poteškoće s pamćenjem nestaju kod mnogih žena u postmenopauzi, ali se mogu nastaviti kod žena s kognitivnim disbalansom zbog niskog obrazovanja, društvenih razlika i drugih čimbenika.

Niska koncentracija E2 i simptomi menopauze – vazomotorna simptomatologija (VMS), poremećaji spavanja i problemi u raspoloženju – utječu na kogniciju kod žena srednjih godina. Liječenje tih problema može pomoći u poboljšanju spoznajnih procesa, iako podaci kliničkih ispitivanja još nisu dostupni da bi se definitivno preporučio taj pristup.

Probleme s pamćenjem u menopauzi ne treba miješati s demencijom, koja je rijetka prije 64. godine. Neka

istraživanja sugeriraju da kognitivni problemi u perimenopauzi mogu utjecati na rizik za demenciju kasnije u životu. Hormonsko liječenje (engl. *menopausal hormone therapy*, MHT) se ne preporučuje za liječenje kognitivnih problema u menopauzi ili za sprječavanje kognitivnog pada ili demencije kasnije u životu. U uputama uz MHT navodi se povećani rizik od demencije koji se nalazi u WHIMS-ju; taj rizik znači da 436 žena treba liječiti kako bi bio zabilježen jedan novi slučaj demencije. Podaci dugotrajnog praćenja iz WHI-a sukobljavaju se s podacima iz WHIMS-a i sugeriraju smanjeni rizik za smrt od AD-ja. Čak i u tom slučaju, blagotvorni učinci estrogena bilježe se tek ako je MHT primijenjen u 2004 žene koje trebaju biti liječene kako bi se smanjio rizik za smrt od AD-ja, što je u suprotnosti s podacima o broju žena na MHT-ju koje ga koriste da bi spriječile demenciju.

Dosad nisu objavljeni pouzdani podaci koji bi sugerirali strategiju liječenja u vezi s formulacijom MHT-ja ili trajanjem liječenja. Kliničko savjetovanje trebalo bi se usredotočiti na višestruki pristup smanjenju demencije kroz promjenjive čimbenike rizika kao što su pretilost, hipertenzija, dijabetes, tjelesna aktivnost, pušenje, kognitivna aktivnost, društvena interakcija, oštećenje sluha i depresija.

### Podaci o potencijalnom sukobu interesa

Pauline Maki je konzultantica za AbbVie, Astellas, Bayer, Johnson & Johnson, Pfizer i Mithra te posjeduje dionice u Alloy, MediHealth i Estrigenix. Nicole Jaff ne prijavljuje sukob interesa. Autori teksta su pojedinačno odgovorni za sadržaj članka. Članak nije sponzoriran.

## Brain fog in menopause: a health-care professional's guide for decision-making and counselling on cognition

Pauline M. Maki<sup>1</sup>, Nicole G. Jaff<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Psychology and OB/GYN, University of Illinois College of Medicine, Chicago, IL, USA

<sup>2</sup>Department of Chemical Pathology, National Health Laboratory Service and University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

**SUMMARY** Midlife women commonly experience changes in their cognitive function as they transition through the menopause and express concern about whether these changes represent the initial stages of a more serious cognitive disorder. Health-care practitioners play an important role in counselling women on cognitive changes at midlife and normalizing women's experience. The aim of this commissioned International Menopause Society White Paper on cognition is to provide practitioners with an overview of data informing clinical care of menopausal women and a framework for clinical counselling and decision-making. Among the topics presented are the specific cognitive changes occurring in the menopause, the duration of such changes and their severity. The role of estrogen and menopause symptoms is reviewed. We present talking points for clinical counselling on the effects of hormone therapy on cognition and dementia risk in women, including discussion of absolute risk. Lastly, a brief review of modifiable risk factors for age-related cognitive decline and dementia is presented, with guidance for counselling patients on optimizing their brain health at midlife and beyond.

**KEY WORDS** cognition; dementia; memory; menopause; menopausal hormone therapy; perimenopause

### LITERATURA

- Greendale G, Karlamangla AS, Maki PM. The menopause transition and cognition. *JAMA Insights*. 2020;3(23):15.
- Rettberg JR, Yao J, Brinton RD. Estrogen: A master regulator of bioenergetic systems in the brain and body. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(1):8–30.
- Maki P, Thurston R. Menopause and brain health: hormonal changes are only part of the story. *Front Neurol*. 2020;11(562275).
- APA Dictionary of Psychology. In: APA Dictionary of Psychology. 2<sup>nd</sup> ed. Washington, DC: American Psychological Association; 2022.
- Sullivan Mitchell E, Fugate Woods N. Midlife women's attributions about perceived memory changes: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *J Womens Health Gend Based Med*. 2001;10(4):351–62.
- Epperson C, Shanmugan S, Kim D, et al. New onset executive function difficulties at menopause: a possible role for lisdexamfetamine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(16):3091–100.
- Rettberg J, Yao J, Brinton R. Estrogen: a master regulator of bioenergetic systems in the brain and body. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(1):8–30.
- Jett S, Malviya N, Schelbaum E, et al. Endogenous and exogenous estrogen exposures: how women's reproductive health can drive brain aging and inform Alzheimer's prevention. *Front Aging Neurosci*. 2022;16(83):1807.
- Scheyer O, Rahman A, Hristov H, et al. Female sex and Alzheimer's risk: the menopause connection. *J Prev Alzheimers Dis*. 2018;5(4):225–30.
- Chêne G, Beiser A, Au R, et al. Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life. *Alzheimers Dement*. 2013;11(3):310–20.
- Cao Q, Tan C, Xu W, et al. The prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(3):1157–66.
- Hendriks S, Peetoom K, Bakker C, et al. Global prevalence of young-onset dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2021;78(9):1080–90.
- Greendale GA, Huang MH, Wight RG, et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology*. 2009;72(21):1850–7.
- Epperson CN, Sammel MD, Freeman EW. Menopause effects on verbal memory: findings from a longitudinal community cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3829–38.
- Kilpi F, Soares ALG, Fraser A, et al. Changes in six domains of cognitive function with reproductive and chronological ageing and sex hormones: a longitudinal study in 2411 UK mid-life women. *BMC Women's Health*. 2020;20(1):177.
- Maki PM, Springer G, Anastas K, et al. Cognitive changes during the menopausal transition: a longitudinal study in women with and without HIV. *Menopause*. 2021;28(4):360–8.
- Weber MT, Rubin LH, Schroeder R, et al. Cognitive profiles in perimenopause: Hormonal and menopausal symptom correlates. *Climacteric*. 2021;24(4):401–7.
- Maki P, Weber M. A research primer for studies of cognitive changes across the menopause transition. *Climacteric*. 2021;24(4):382–8.
- Kramer J, Yaffe K, Lengenfelder J, Delis D. Age and gender interactions on verbal memory performance. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003;9(1):97–102.
- Kramer J, Delis D, Daniel M. Sex differences in verbal learning. *J Clin Psychol*. 1988;44:907–15.
- Drogos LL, Rubin LH, Geller SE, et al. Objective cognitive performance is related to subjective memory complaints in midlife women with moderate to severe vasomotor symptoms. *Menopause*. 2013;20(12):1236–42.
- Weber M, Mapstone M. Memory complaints and memory performance in the menopausal transition.

- Menopause. 2009;16(4):694–700.
23. Fuh JL, Wang SJ, Lee SJ, et al. A longitudinal study of cognition change during early menopausal transition in a rural community. *Maturitas*. 2006;53(4):447–53.
24. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009;47(10):2015–28.
25. Osterlund M, Keller E, Hurd Y. The human forebrain has discrete estrogen receptor alpha messenger RNA expression: high levels in the amygdaloid complex. *Neuroscience*. 2000;95(2):333–42.
26. Sherwin B. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. 1988;13(4):345–57.
27. Georgakis M, Beskou-Kontou T, Theodoridis I, et al. Surgical menopause in association with cognitive function and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;106:9–19.
28. Grigorova M, Sherwin B. No differences in performance on test of working memory and executive functioning between healthy elderly postmenopausal women using or not using hormone therapy. *Climacteric*. 2006;9(3):181–94.
29. Maki PM, Dragos LL, Rubin LH, et al. Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women. *Menopause*. 2008;15(5):848–56.
30. Fogel J, Rubin LH, Kilic E, et al. Physiologic vaso-motor symptoms are associated with verbal memory dysfunction in breast cancer survivors. *Menopause*. 2020;27(11):1209–19.
31. Maki PM, Wu M, Rubin LH, et al. Hot flashes are associated with altered brain function during a memory task. *Menopause*. 2020;27(3):269–77.
32. Thurston RC, Aizenstein HJ, Derby CA, et al. Menopausal hot flashes and white matter hyperintensities. *Menopause*. 2016;23(1):27–32.
33. Thurston RC, Maki PM, Derby CA, et al. Menopausal hot flashes and the default mode network. *Fertil Steril*. 2015;103(6):1572–8.
34. Maki PM, Rubin LH, Savarese A, et al. Stellate ganglion blockade and verbal memory in midlife women: Evidence from a randomized trial. *Maturitas*. 2016;92:123–9.
35. Weber MT, Rubin LH, Schroeder R, et al. Cognitive profiles in perimenopause: hormonal and menopausal symptom correlates. *Climacteric*. 2021;24(4):401–7.
36. Newbury CR, Crowley R, Rastle K, et al. Sleep deprivation and memory: Meta-analytic reviews of studies on sleep deprivation before and after learning. *Psychol Bull*. 2021;147(11):1215–40.
37. Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ, et al. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology*. 2007;69(13):1322–30.
38. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: Findings from the randomized, controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Med*. 2015;12(6):e1001833.
39. Henderson VW, St John JA, Hodis HN, et al. Cognitive effects of estradiol after menopause: A randomized trial of the timing hypothesis. *Neurology*. 2016;87(7):699–708.
40. Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, et al. Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 Years. *JAMA Intern Med*. 2013;173(15):1429–36.
41. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, et al. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(5):1802–10.
42. Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. 1988;13(4):345–57.
43. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, et al. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA*. 1998;279(9):688–95.
44. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al. Estrogen therapy and risk of cognitive decline: results from the Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST). *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(2):387–93.
45. Almeida OP, Lautenschlager NT, Vasikaran S, et al. A 20-week randomized controlled trial of estradiol replacement therapy for women aged 70 years and older: effect on mood, cognition and quality of life. *Neurobiol Aging*. 2006;27(1):141–9.
46. Pefanco MA, Kenny AM, Kaplan RF, et al. The effect of 3-year treatment with 0.25 mg/day of micronized 17beta-estradiol on cognitive function in older postmenopausal women. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(3):426–31.
47. Resnick SM, Espeland MA, An Y, et al. Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4152–61.
48. Shumaker S, Legault C, Rapp S, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289:2651–62.
49. Shumaker S, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291:2947–58.
50. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2017;318(10):927–38.
51. Espeland M, Rapp S, Shumaker S, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291(24):2959–68.
52. Resnick S, Espeland M, Jaramillo S, et al. Postmenopausal hormone therapy and regional brain volumes: the WHIMS-MRI Study. *Neurology*. 2009; 72(2):135–42.
53. Espeland M, Brinton R, Hugenschmidt C, et al. Impact of type 2 diabetes and postmenopausal hormone therapy on incidence of cognitive impairment in older women. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2316–24.
54. Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, et al. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study. *BMJ*. 2019;364(16665).
55. Vinogradova Y, Dening T, Hippisley-Cox J, et al. Use of menopausal hormone therapy and risk of dementia: nested case-control studies using QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2021;374(n2182).
56. Rocca W, Bower J, Maraganore D, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2007;69(11):1074–83.
57. Georgakis M, Petridou E. Long-term risk of cognitive impairment and dementia following bilateral oophorectomy in premenopausal women-time to rethink policies? *JAMA Netw Open*. 2021;4(11).
58. Rocca W, Mielke M, Gazzuola RL, Stewart E. Premature or early bilateral oophorectomy: a 2021 update. *Climacteric*. 2021;24(5):46673.
59. Shumaker S, Legault C, Rapp S, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2003;289(20):2651–62.
60. Manson J, Aragaki A, Rossouw J, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2017;18(10):927–38.
61. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413–46.
62. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization. 2019.
63. Li X, Zhang M, Xu W, et al. Midlife modifiable risk factors for dementia: a systematic review and meta-analysis of 34 prospective cohort studies. *Curr Alzheimer Res*. 2019;16(14):1254–68.
64. Peters R, Booth A, Rockwood K, et al. Combining modifiable risk factors and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(1).
65. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255–63.
66. Ou Y, Tan C, Shen X, et al. Blood pressure and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 209 prospective studies. *Hypertension*. 2020;76(1):217–25.
67. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Williamson J, Pajewski N, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;321(6):553–61.
68. Oliveira D, Knight H, Jones K, et al. Motivation and willingness to increase physical activity for dementia risk reduction: Cross-sectional UK survey with people aged 50 and over. *Aging Ment Health*. 2022;26(9):1899–908.
69. Hördér H, Johansson L, Guo X, et al. Midlife cardiovascular fitness and dementia: A 44-year longitudinal population study in women. *Neurology*. 2018;90(15):e1298–e305.
70. Penninkilampi R, Casey A, Singh M, et al. The association between social engagement, loneliness, and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2018;66(4):1619–33.
71. OlaOlorun F, Shen W. Oxford Research Encyclopedia of Global Public Health. 2020.
72. Maki P, Springer G, Anastos K, et al. Cognitive changes during the menopausal transition: a longitudinal study in women with and without HIV. *Menopause*. 2021;28(4):360–8.
73. Drew S, Khutsoane K, Buwu N, et al. Improving experiences of the menopause for women in Zimbabwe and South Africa: co-producing an information resource. *Soc Sci*. 2022;11(143).
74. Jaff N, Crowther N. The association of reproductive aging with cognitive function in sub-Saharan African women. *Methods Mol Biol*. 2022;2343:71–91.
75. Thompson E, Williams D, Walker A, et al. Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nat Commun*. 2022 Jun;13(1):3528.
76. Vanderlind W, Rabinovitz B, Miao I, et al. A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequelae of COVID-19: implications for treatment. *Curr Opin Psychiatry*. 2021;34(4):420–33.
77. Ziaudeen N, Gurdasani D, O'Hara M, et al. Characteristics and impact of long Covid: findings from an online survey. *PLoS One*. 2022;17(3).
78. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022;604(7907):697–707.
79. Nasserie T, Hittle M, Goodman S. Assessment of the frequency and variety of persistent symptoms among patients with COVID-19: a systematic review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5).
80. Muhaidat N, Alshrouf M, Azzam M, et al. Menstrual symptoms after COVID-19 vaccine: a cross-sectional investigation in the MENA region. *Int J Womens Health*. 2022;14:395–404.
81. Stewart S, Newson L, Briggs TA, et al. Long COVID risk – a signal to address sex hormones and women's health. *Lancet Reg Health Eur*. 2021 Dec;11:100242.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE**

Prof dr. sc. Pauline M. Maki, dr. med.

Department of Psychiatry, Psychology and OB/GYN, University of Illinois College of Medicine

912 S. Wood St., Chicago IL 60612, USA

E-mail: pmaki1@uic.edu



# Lenzetto®

*Moderno rješenje  
menopauznih tegoba*

Lenzetto® je transdermalni sprej namijenjen hormonskom nadomjesnom liječenju simptoma nedostka estrogena u žena u menopauzi.

Moderan način primjene  $17\beta$  estradiola u spreju koji primjenu čini jednostavnom i diskretnom, uz mogućnost individualnog podešavanja dnevne doze ovisno o kliničkom odgovoru na terapiju.

Zašto ne iskoristiti prednosti transdermalne primjene hormonskog nadomjesnog liječenja na diskretniji način?

Samo za zdravstvene radnike.

Cjelokupni Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputa o lijeku nalaze se na stranicama HALMED-a.  
<http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Lenzotto-153-mg-po-potisku-transdermalni-sprej-otopina/11869/>



GEDEON RICHTER