

PREGLEDNI ČLANAK

„Brain fog“ u menopauzi: vodič za zdravstvene djelatnike pri donošenju odluka i savjetovanje o mentalnom zdravlju

P. M. Maki^a and N. G. Jaff^b

^aDepartment of Psychiatry, Psychology and OB/GYN, University of Illinois College of Medicine, Chicago, IL, USA; ^bDepartment of Chemical Pathology, National Health Laboratory Service and University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

KONTAKT

Pauline M. Maki, Department of Psychiatry, Psychology and OB/GYN, University of Illinois College of Medicine, 912 S. Wood St., Chicago, IL 60612, USA; pmaki1@uic.edu

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

Preveo i obradio doc. dr. sc. prim. Ivan Fističić, dr. med., Institut za žensko zdravlje, Zagreb; znanstveni savjetnik Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

ABSTRAKT

Tijekom menopauzalne tranzicije žene nerijetko navode promjene u procesu spoznaje – kognicije. Zabrinutost proizlazi iz razmišljanja da je „mentalna omaglica“ početni stadij ozbiljnijih mentalnih promjena. U tom je periodu odlučujuća uloga zdravstvenih profesionalaca u savjetovanju, moderiranju i razumijevanju kognitivnih promjena u menopauzalnoj tranziciji. Ovim člankom Svjetsko društvo za menopauzu (*International Menopause Society, IMS*) pruža pregled podataka o kognitivnoj problematici u menopauzi te daje okvir za kliničko savjetovanje i donošenje odluka o liječenju. Među predstavljanim temama su specifične kognitivne promjene koje se javljaju u menopauzi, trajanje tih promjena i njihov utjecaj na zdravlje te uloga estrogenske deprivacije i simptomatologije na kogniciju. Predstavljene su teme za kliničko savjetovanje i raspravu o rizicima. Članak uključuje i kratki 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.

Uvod

Kognitivne promjene značajno umanjuju kvalitetu života žena perimenopauzi (*menopause transition, MT*)¹. Uloga estradiola u procesu spoznaje jasno je dokumentirana i potvrđena brojnim bazalnim i kliničkim studijama². Osim toga, menopauzalna simptomatologija, uključujući vazomotorne smetnje (VMS), promjene raspoloženja i poremećaje sna, značajno narušuje spoznajne procese u perimenopauzi³. Ipak, još uvijek nije jasno u kojoj je mjeri kognitivna disfunkcija u perimenopauzi prediktor rizika za demenciju i štiti li hormonsko liječenje (*menopausal hormone therapy, MHT*) od demencije ili povisuje rizik za nju.

Teme ovogodišnjeg Svjetskog dana menopauze su kognicija i promjene raspoloženja, a cilj ovog preglednog članka je 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 mojenja spoznajna funkcija u menopauzi?
- Kako čimbenici povezani s menopauzom utječu na kogniciju?
- Koja je uloga hormonskog liječenja?
- 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, prosuđivanje, zamišljanje i rješavanje problema“⁴. Kognitivne tegobe u menopauzi uključuju poteškoće s prisjećanjem riječi i brojeva, smetnje u svakodnevnom životu (pogrešno stavljanje predmeta poput ključeva), poteškoće s koncentracijom (odsutni um, gubitak misaonog tijeka, nesnalaženje) i zaboravljanje (sastanaka, događaja)⁵. Dodatno, kognitivne poteškoće se mogu manifestirati i poremećajem pažnje ili hiperaktivnošću⁶.

Interakcija navedenih kognitivnih poteškoća stvara „mentalnu maglu“ (definicija na Slici 1). Intenzitet navedenih simptoma je varira među ženama, ali razlike nisu naglašene¹.

Neka istraživanja sugeriraju da su kognitivni problemi u menopauzalnoj tranziciji povezani s promjenama u mozgu koje perzistiraju do kasne životne dobi i dovode do demencije⁷⁻⁹. Znači li to da je menopauza uzročnik demencije i da li se menopauzalnom tranzicijom automatski otvara put prema demenciji? Činjenica je da sve žene prolaze kroz menopauzu, ali većina ipak neće razviti demenciju. Promjerice, u SAD je rizik za Alzheimerovu bolest (*Alzheimer's disease, AD*) u dobi od 45 godina 19,5%, a u dobi od 65 godina 21,1%¹⁰. Prevalencija AD-a 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 Americi¹¹. Međutim, žene treba uvjeriti da je demencija u srednjoj životnoj dobi vrlo rijetka, 293 na 100 000 žena, osim ako u obitelji nemaju slučajeve AD s ranim početkom^{11,12}.

Preporuke za kliničko savjetovanje

- „Mogućdana 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 rijetka.
- Unatoč nekim istraživanjima koja sugeriraju da kognitivni problemi povezani s menopauzom mogu u konačnici 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 etablirane postmenopauze. Kognitivne domene koje se najpouzdanije mijenjaju u MT su verbalno učenje i pamćenje, sa skromnijim ili manje pouzdanim učincima na psihomotornu brzinu i radnu memoriju/pažnju¹³⁻¹⁸. Radno pamćenje odnosi se na sposobnost memoriranja i upravljanja stavkama u kratkoročnom pamćenju, kao što je zadržavanje nove adrese e-pošte na umu dok upisujete sadržaj e-pošte. 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 tijekom životnog vijeka^{19,20}. Neke su studije pokazale da je stupanj zaboravljivosti u direktnoj korelaciji s učinkom na testovima verbalnog pamćenja^{21,22}. Istovremeno se u menopauzalnoj tranziciji ne mijenjaju kognitivne funkcije višeg reda kao što su izvršne funkcije (npr. strateško razmišljanje, planiranje)¹⁸.

Longitudinalne studije su dokazale povezanost menopauze i narušene kognicije, iako je prosječna razina kognitivnih performansi ostala unutar granica normale^{13-17,23}. Jedina studija koja se bavila učestalošću novonastalih kognitivnih oštećenja tijekom MT istraživala je tamnopute žene nižeg ekonomskog statusa, od kojih je polovica nosila virus humane imunodeficijencije (HIV)¹⁶. Tamo je u 11-13% žena zabilježena uznapredovala kognitivna disfunkcija, stopa koja se nije razlikovala prema HIV serostatusu. Čimbenici koji razlikuju žene koje proživljavaju relaps kognitivnog oštećenja u MT su nepoznati. U nekih kognitivna disfunkcija i demencija koreliraju s niskom razinom obrazovanja, odnosno profesijom ili aktivnostima koje ne zahtijevaju visoki stupanj kognicije²⁴. Uz navedene čimbenike, „niskoj kognitivnoj rezervi“²⁴ doprinosi 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 perimenopauze¹³. Nalazi iz *Penn Ovarian Aging* studije pokazuju da poteškoće u verbalnom učenju perzistiraju kroz postmenopauzu, dok se istovremeno verbalno pamćenje popravlja¹⁴. Iako je period praćenja bio je kratkotrajan, 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 kroz postmenopauzu¹⁶. Također, nalazi studije upućuju na to da poteškoće s pamćenjem u većine ispitanica prestaju završetkom menopauzalne tranzicije, a u manjem se broju nastavljaju kroz postmenopauzu. Istovremeno, poteškoće s verbalnim učenjem najčešće perzistiraju kroz postmenopauzu.

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 normaliziraju u postmenopauzi. Zaključno, kognitivne se promjene u menopauzi mogu povezati s promjenama u razini spolnih steroida, odnosno pojavom menopauzalne simptomatologije, a ne ranom fazom dementskog 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.
- Ove poteškoće 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.
- Period života u kojem se javljaju navedene promjene ukazuje na etiologiju povezanu s hormonskim dizbalansom 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 receptora²⁵. Orhidektomija ili supresija ekskrecije estradiola, analogom hormona koji oslobađa gonadotropin, narušuju kogniciju u smislu potkapacitiranog verbalnog učenja i pamćenja. Estrogen uspješno otklanja simptomatologiju²⁶⁻²⁸. Logičan je zaključak 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 direktno su povezani s poteškoćama u pamćenju^{29,30}. Radiološke studije mozga povezuju VMS s nepovoljnim promjenama u strukturi (hiperintenzitet bijele tvari) i funkciji mozga³¹⁻³³. Početni dokazi sugeriraju da se te promjene mogu poništiti čak i ako se intervencija ne temelji na estrogenu³⁴. Poteškoće sa spavanjem i loše raspoloženje također su povezani s kognitivnim poteškoćama u menopauzi^{21,35}. Iako uzročna uloga poremećaja spavanja u kognitivnim poteškoćama u menopauzi tek treba biti utvrđena, postoje čvrsti dokazi iz studija deprivacije sna o uzročnoj ulozi poremećaja spavanja u verbalnom učenju i poteškoćama s pamćenjem³⁶. Simptomi depresije i anksioznosti također su povezani s kognitivnim simptomima u menopauzi, iako još nije poznato uzrokuje li liječenje tih simptoma oporavak pamćenja²¹. 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 ovih simptoma može koristiti kognitivnim sposobnostima.

Koja je uloga hormonskog liječenja?

MHT i kognicija

Iz gornjih dokaza može biti očito da bi hormonsko liječenje moglo biti korisno u perimenopauzi kada se pojave kognitivne poteškoće u žena s izraženim VMS. Nažalost, učinak MHT u nije poznat, budući da nema randomiziranih kliničkih ispitivanja MHT ili oralnih kontraceptiva na kogniciju kod žena u perimenopauzi, niti kliničkih ispitivanja MHT na kogniciju u žena s umjerenim do teškim VMS³. Istražen je samo učinak MHT 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 postmenopauzi³⁷⁻⁴⁰. Studije su prikazale slične rezultate u različitim režimima MHT – oralni E₂, transdermalni E₂, konjugirani konjski estrogen plus medroksiprogesteron acetat (CEE/MPA) i samo CEE. Učinci kombinirane MHT 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 starijih⁴¹, dok oralni E₂ plus vaginalni progesteron nemaju učinak kod žena više od 10 godina nakon prirodne ili kirurške menopauze³⁹. Studije koje su uključile žene s kirurkom menopauzom sugeriraju da estrogenska terapija (ET) koristi pamćenju⁴². Kod starijih žena ET ne djeluje na kogniciju⁴³⁻⁴⁷.

MHT i demencija

Mnoge se žene boje da će, ako uzimaju MHT, povećati svoj osobni rizik za demenciju. Petogodišnji podaci Inicijative za zdravlje žena (*Women's Health Initiative, WHI*) utvrdili su dvostruko veći rizik od demencije svih uzroka s CEE/MPA⁴⁸. U suprotnosti su rezultati 18-godišnjeg praćenja ispitanica iz WHI gdje je CEE doveo do 26% smanjenog rizika od smrti od AD, a CEE/MPA nije doveo ni do kakvog učinka za smrt od AD⁵⁰. Razlozi odstupanja u nalazima iz 5- i 18-godišnjih praćenja iz WHI nisu u potpunosti razumljivi. Ako su oba vjerodostojna, onda mogu sugerirati rani rizik od HT na demenciju kod vulnerabilne populacije žena (one s niskim stupnjem kognicije⁵¹ ili one s dijabetesom^{52,53}) nakon čega slijedi dugoročna korist.

Za sada ne postoji opsežna studija koja bi sugerirala izbor formulacije MHT kojom bi se poboljšala kognicija. Stoga se moramo osloniti na velike, populacijske studije, a te studije, poput WHI, daju proturječne nalaze. Velika finska studija slučajeva i kontrola (case-control study) na više od 84 000 žena, otkrila je da je sistemska primjena MHT (samo ET ili EPT) povezana s većim rizikom za AD bez obzira na formulaciju, čak je i CEE bio povezan s povećanim rizikom za AD⁵⁴. Nasuprot tome, druga studija sličnog dizajna iz Ujedinjenog Kraljevstva na 118.000 žena iz u dobi od 55 i više godina otkrila je da, sveukupno, MHT nije bila povezana s povećanim ili smanjenim rizikom od demencije ili AD⁵⁵. Dugotrajna uporaba ET-a tijekom 10 ili više godina povezana je sa smanjenim izgledima za razvoj demencije, dok je uporaba MHT-a tijekom 5-9 godina povezana s 10% povećanim rizikom od demencije, a uporaba dulja od 10 godina povezana je s povećanjem od 20%⁵⁵. Što se tiče formulacije, estradiol tijekom 1-5 godina, ali ne dulje, bio je povezan sa smanjenim rizikom od AD⁵⁵.

Ženama koje su ooforektomirane u generativnoj dobi može se savjetovati liječenje ET-om barem do tipične dobi za menopauzu. 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 menopauza⁵⁶. Ova i druge studije pružaju uvjerljive dokaze da bilateralnu ooforektomiju treba poduzeti s oprezom, uzeti u obzir dobrobiti i dugoročne rizike, te treba uspostaviti odgovarajuće kontinuirano liječenje i strategije praćenja^{57,58}.

MHT i demencija – potencijalni rizici i dobrobiti

U savjetovanju s pacijenticama o MHT 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 koji je potreban da bi došlo do neželjenog događaja – demencije. Tablica 1 prikazuje sve rizične činitelje za demenciju temeljem rezultata iz CEE/MPA kraka WHIMS⁵⁹. Naime, broj žena koje je potrebno liječiti CEE/MPA da bi se uzrokovao jedan slučaj demencije bilo kojeg uzroka je 436 žena. Ovi podaci mogu umiriti one koje žele koristiti MHT u liječenju VMS. Žene moraju razumjeti da su podaci o riziku od demencije i MHT proturječni pa nakon savjetovanja mogu izraziti interes za uzimanje MHT za prevenciju demencije. U savjetovanju s pacijenticama kliničari igraju važnu ulogu u kontekstualiziranju moguće koristi od korištenja MHT u prevenciji demencije. Koristeći 18-godišnje podatke praćenja iz WHI, koji su otkrili 26% smanjeni rizik za smrt od demencije za žene koje su uzimale CEE⁶⁰, broj žena koje je potrebno liječiti kako bi se spriječio jedan smrtni

slučaj od AD je 2004. Drugim riječima, u tom najboljem slučaju, samo bi jedna od 2004 žena liječenih s MHT smanjila rizik za smrt od AD. Odnosno, pojedina žena vjerojatno neće smanjiti svoj osobni rizik za smrt od AD korištenjem MHT-a. Umjesto toga, preporučuju se druge intervencije za smanjenje rizika od AD.

Preporuke za kliničko savjetovanje

- Temeljem trenutnih 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 i poboljšavaju li MHT ili oralni kontraceptivi kogniciju u perimenopauzi.
- Korištenje MHT u ranoj u postmenopauzi čini se sigurnim za kognitivnu funkciju.
- Korištenje ET kod žena s ranom menopauzom može biti od pomoći u održavanju kognitivnih funkcija i smanjenju rizika od demencije.
- Korištenje ET čak i kasno u postmenopauzi čini se sigurnim za kognitivnu funkciju.
- Korištenje MHT u kasnoj u postmenopauzi je rizično 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 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 u budućnosti. Važna poruka koju treba prenijeti ovim pacijenticama jest da se demencija može odgoditi ili spriječiti 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 utjecati⁶¹. Smjernice Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) i Povjerenstva Lancet 2020^{61,62} 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 rizika⁶¹.

Srednja životna dob je idealno vrijeme za intervenciju na promjenjive čimbenike rizika za demenciju, budući da je nedavna meta-analiza otkrila pet čimbenika u srednjim godinama koji

povećavaju rizik od demencije za 41% do 78%: pretilost, dijabetes melitus, trenutno pušenje, hiperkolesterolemiju i hipertenziju (granični krvni tlak također)⁶³. Popratni sustavni pregled, kojeg je objavilo Povjerenstvo Lancet, otkrio je da su još tri čimbenika – hiperhomocisteinemija, psihološki stres i prekomjerno pijenje – povezana s povećanim rizikom od demencije⁶³. Slika 3 pruža kliničarima savjete za konzultaciju s pacijentima o strategijama za optimizaciju kognitivnog zdravlja temeljem promjenjivih čimbenika rizika za demenciju. Preporuča se višestruki pristup smanjenju rizika od demencije, budući da se rizik od demencije povećava za 20% s jednim čimbenikom rizika, 65% sa dva i 200% sa tri⁶⁴. Veliko randomizirano kliničko ispitivanje na osobama s rizikom od demencije otkrilo je poboljšanu kogniciju u onih koji su unaprijedili način života u smislu adekvatne prehrane, redovite tjelovježbe, kognitivnog treninga i praćenja rizika za kvno-žilne bolesti⁶⁵.

Osobito je važno intervenirati u slučaju pojave povišenog krvnog tlaka u srednjoj životnoj dobi jer je hipertenzija značajan faktor rizika za demenciju⁶⁶. 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 demencije⁶⁷. Sistolički krvni tlak veći od 130 mmHg u srednjoj životnoj dobi povezan je sa 34% povećanim rizikom od kognitivne disfunkcije i demencije, dok je odnos između 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 AD⁶⁶.

Za održavanje kognitivnog zdravlja je važno 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 aktivnosti⁶⁸. U žena srednjih godina s dobrim kardiovaskularnim profilom rizik za demenciju je nizak⁶⁹. WHO preporuča 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 oba⁶².

Društveni odnosi i angažmani bitne su odrednice dobrobiti tijekom života, dok društvena izolacija, usamljenost, niska društvena aktivnost i slaba društvena podrška povećavaju rizik od kognitivnog pada i demencije u starijih osoba⁷⁰. 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^{61,62,70}.

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.
- Preporuča se višestruki pristup prevenciji demencije, budući da su promjenjivi čimbenici rizika za demenciju aditivni.
- Zdravlje srca je zdravlje mozga. Procijenite i liječite hipertenziju, dislipidemiju i dijabetes, ciljajući na razinu krvnog tlaka od $\geq 120/80$ mmHg kako biste optimizirali 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.
- Savjetujte pacijente da zadrže društveni angažman, osobito ako imaju povijest depresije.
- Savjetujte 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 razvoju⁷¹. Studije menopauze u zemljama s visokim dohotkom ne mogu se nekritički primijeniti na žene u zemljama s niskim i srednjim dohotkom (low- and middle-income countries, LMICs)^{61,64}. Tamnpute Amerikanke s niskim primanjima, koje imaju sličnosti sa ženama u LMIC, pokazale su veću ranjivost na kognitivne promjene povezane s menopauzom nego Amerikanke s višim primanjima, uključujući trajne padove radnog pamćenja/pažnje i verbalne memorije⁷². Malo je podataka o učinku menopauze ili promjenjivih čimbenika rizika na uspješnost kognitivnih testova u žena iz LMIC^{61,64}. Kognitivna izvedba žena iz LMIC 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 uglavnom u svim zemljama. Zarazne bolesti kao što je HIV također su češće u LMIC zemljama, a nalazi iz studija o HIV u SAD ne mogu se generalizirati na one u LMIC gdje upotreba antiretrovirusne terapije nije toliko raširena. Kognitivna izvedba u menopauzi ovisi o čimbenicima koji su različiti u različitim kulturama, a uključuju težinu VMS, poremećaj spavanja, psihološke simptome, dob u menopauzi i kiruršku menopauzu. Naposljetku, nedostatak mogućnosti farmakološkog liječenja simptoma menopauze u mnogim zemljama zahtijeva pristup usmjeren na životni stil koji će održati zdravlje mozga^{73,74}.

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 zdravlje, fizičko zdravlje, stresni životni događaji, ozbiljnost simptoma menopauze, dob u menopauzi i kirurška menopauza.

U LMIC zemljama, žene koje doživljavaju kognitivne promjene u menopauzi mogu se uputiti da razmotre intervencije u životnom stilu koje su 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 pogađa žene⁷⁵. Iako su zabilježeni nedostaci u pamćenju i pažnji nakon infekcije SARS-CoV-2^{76,77}, možda je najjača povezanost s egzekutivnom disfunkcijom, što dokazuje studija koja je istraživala promjene u strukturi mozga prije i poslije infekcije SARS-CoV-2⁷⁸.

Iako egzekutivna disfunkcija može biti simptom menopauzalne 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 nesanicu⁷⁹. Također su zabilježena noćna znojenja i disregulacija temperature. Nepravilnosti menstrualnog ciklusa povezane su s akutnom infekcijom SARS-CoV-2 i cijepljenjem⁸⁰, što se može objasniti kratkotrajnim prekidom funkcije spolnih steroidnih hormona, a koji zauzvrat može akutno pogoršati peri- i postmenopauzalne simptome⁸¹. 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 su česte i povezane su s tjeskobom zbog bojazni da te promjene predviđaju demenciju u kasnijem životu. Liječnici koji se bave menopauzom igraju važnu ulogu u normalizaciji tih tegoba i pružanju smjernica utemeljenih na dokazima za optimizaciju kognitivnog zdravlja svojih 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 menopauzu za veliku većinu žena. Poteškoće s pamćenjem nestaju kod mnogih žena u postmenopauzi, ali se mogu nastaviti kod žena s kognitivnim dizbalansom zbog niskog obrazovanja, društvenih razlika i drugih čimbenika. Niska koncentracija E₂ i simptomi menopauze – VMS, poremećaji spavanja i problemi s raspoloženjem – 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. MHT se ne preporučuje u 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-u; ovaj rizik znači da 436 žena treba liječiti kako bi bio zabilježen jedan novi slučaj demencije. Podaci dugotrajnog praćenja iz WHI sukobljavaju se s podacima iz WHIMS i sugeriraju smanjeni rizik za smrt od AD. Međutim, čak i u tom slučaju, blagotvorni učinci estrogena bilježe se tek ako je MHT primjenjena u 2004 žene koje trebaju biti liječene kako bi se smanjio rizik za smrt od AD-a, što je u suprotnosti s podacima o broju žena na MHT koje je koriste da bi spriječile demenciju.

Do sada nisu objavljeni pouzdani podaci koji bi sugerirali strategiju liječenja u vezi s formulacijom MHT ili trajanjem liječenja. Kliničko savjetovanje trebalo bi se usredotočiti na višestruki pristup smanjenju demencije kroz promjenjive čimbenike rizika kao što su pretilost,

hypertenzija, dijabetes, tjelesna aktivnost, pušenje, kognitivna aktivnost, društvena interactie, oštećenje sluha i depressie.

Podaci o potencijalnom sukobu interesa Pauline Maki je konzultantica za AbbVie, Astellas, Bayer, Johnson & Johnson, Pfizer i Mithra te posjeduje dionice u Alloy, MidiHealth, i Estrigenix. Nicole Jaff ne prijavljuje sukob interesa. Autori teksta su pojedinačno odgovorni za sadržaj članka.

Članak nije sponzoriran.

Literatura

1. Greendale G, Karlamangla AS, Maki PM. De overgang en cognitie van de menopauze. *JAMA Inzichten*. 2020;323(15).
2. Rettberg JR, Yao J, Brinton RD. Oestrogeen: Een hoofdregulator van bio-energetische systemen in de hersenen en het lichaam. *Front Neuro-endocrinol*. 2014;35(1):8–30.
3. Maki P, Thurston R. Menopauze en gezondheid van de hersenen: hormonale veranderingen zijn slechts een deel van het verhaal. *Voorste Neurol*. 2020;11(562275).
4. EenPA Woordenboek van de Psychologie. In *APA Dictionary of Psychology*. 2nd ed. Washington, DC: American Psychological Association; 2022.
5. Sullivan Mitchell E, Fugate Woods N. Midlife vrouwen attributies over waargenomen geheugenveranderingen: observaties van de Seattle Midlife Women's Health Study. *J Womens Gezondheid Gend Gebaseerde Med*. 2001;10(4):351–362.
6. Epperson C, Shanmugan S, Kim D, et al. Nieuwe beginnende uitvoerende functieproblemen tijdens de menopauze: een mogelijke rol voor lisdexamfetamine. *Psychofarmacologie (Berl)*. 2015;232(16):3091–3100.
7. Rettberg J, Yao J, Brinton R. Oestrogeen: een meesterregulator van bio-energetische systemen in de hersenen en het lichaam. *Front Neuro-endocrinol*. 2014;35(1):8–30.
8. Jett S, Malviya N, Schelbaum E, et al. Endogene en exogene oestrogeenblootstelling: hoe de reproductieve gezondheid van vrouwen hersenveroudering kan stimuleren en de preventie van Alzheimer kan informeren. *Front Veroudering Neurosci*. 2022;16(83):1807.

9. Scheyer O, Rahman A, Hristov H, et al. Vrouwelijk geslacht en Alzheimer-risico: de menopauzeverbinding. *J Vorige Alzheimer Dis.* 2018;5(4):225–230.
10. Chêne G, Beiser A, Au R, et al. Geslacht en incidentie van dementie in de Framingham Heart Study vanaf het midden van het volwassen leven. *Alzheimer Dement.* 2013;11(3):310–320.
11. Cao Q, Tan C, Xu W, et al. De prevalentie van dementie: een systematische review en meta-analyse. *J Alzheimer Dis.* 2020;73(3):1157–1166.
12. Hendriks S, Peetoom K, Bakker C, et al. Wereldwijde prevalentie van jongontvangende dementie: een systematische review en meta-analyse. *JAMA Neurol.* 2021;78(9):1080–1090.
13. Greendale GA, Huang MH, Wight RG, et al. Effecten van de overgang naar de menopauze en het gebruik van hormonen op de cognitieve prestaties bij midlife-vrouwen. *Neurologie.* 2009;72(21):1850–1857.
14. Epperson CN, Sammel MD, Freeman EW. Menopauze-effecten op verbaal geheugen: bevindingen van een longitudinale gemeenschapscohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3829–3838.
15. Kilpi F, Soares ALG, Fraser A, et al. Veranderingen in zes domeinen van cognitieve functie met reproductieve en chronologische veroudering en geslachtshormonen: een longitudinale studie bij 2411 Britse mid-life vrouwen. *BMC Dames Health.* 2020;20(1):177.
16. Maki PM, Springer G, Anastos K, et al. Cognitieve veranderingen tijdens de overgang naar de menopauze: een longitudinaal onderzoek bij vrouwen met en zonder hiv. *Menopauze.* 2021;28(4):360–368.
17. Weber MT, Rubin LH, Schroeder R, Steffenella T, Maki PM. Cognitieve profielen in de perimenopauze: Hormonale en menopauzale symptomen correleren. *Climacterisch.* 2021;24(4):401–407.
18. Maki P, Weber M. Een onderzoeksprimer voor studies van cognitieve veranderingen tijdens de overgang naar de menopauze. *Climacterisch.* 2021;24(4):382–388.
19. Kramer J, Yaffe K, Lengenfelder J, Delis D. Leeftijds- en geslachtsinteracties op verbale geheugenprestaties. *J Int Neuropsychol Soc.* 2003;9(1):97–102.
20. Kramer J, Delis D, Daniel M. Sekseverschillen in verbaal leren. *J Clin Psychol.* 1988; 44:907–915.

21. Drogos LL, Rubin LH, Geller SE, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM. Objectieve cognitieve prestaties zijn gerelateerd aan subjectieve geheugenklachten bij midlife vrouwen met matige tot ernstige vasomotorische symptomen. *Menopauze*. 2013;20(12):1236–1242.
22. Weber M, Mapstone M. Geheugenklachten en geheugenprestaties in de overgang naar de menopauze. *Menopauze*. 2009;16(4):694–700.
23. Fuh JL, Wang SJ, Lee SJ, Lu SR, Juang KD. Een longitudinale studie van cognitieverandering tijdens de vroege overgang van de menopauze in een landelijke gemeenschap. *Maturitas*. 2006;53(4):447–453.
24. Stern Y. Cognitieve reserve. *Neuropsychologie*. 2009;47(10):2015–2028.
25. Osterlund M, Keller E, Horde Y. De menselijke voorhersenen hebben discrete oestrogeenreceptor alfa-boodschapper RNA-expressie: hoge niveaus in het amygdaloïde complex. *Neurowetenschap*. 2000;95(2):333–342.
26. Sherwin B. Oestrogeen- en/of androgeenvervangings therapie en cognitief functioneren bij chirurgisch menopauzale vrouwen. *Psychoneuro-endocrinologie*. 1988;13(4):345–357.
27. Georgakis M, Beskou-Kontou T, Theodoridis I, Skalkidou A, Petridou E. Chirurgische menopauze in verband met cognitieve functie en risico op dementie: een systematische review en meta-analyse. *Psychoneuro-endocrinologie*. 2019;106:9–19.
28. Grigorova M, Sherwin B. Geen verschillen in prestaties op test van werkgeheugen en uitvoerend functioneren tussen gezonde oudere postmenopauzale vrouwen die al dan niet hormoontherapie gebruiken. *Climacterisch*. 2006;9(3):181–194.
29. Maki PM, Drogos LL, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Geller SE. Objectieve opvliegers zijn negatief gerelateerd aan verbale geheugenprestaties bij midlife vrouwen. *Menopauze*. 2008;15(5):848–856.
30. Fogel J, Rubin LH, Kilic E, Walega DR, Maki PM. Fysiologische vasomotorische symptomen worden geassocieerd met verbale geheugendisfunctie bij overlevenden van borstkanker. *Menopauze*. 2020;27(11):1209–1219.
31. Maki PM, Wu M, Rubin LH, et al. Opvliegers worden geassocieerd met een veranderde hersenfunctie tijdens een geheugentaak. *Menopauze*. 2020;27(3):269–277.
32. Thurston RC, Aizenstein HJ, Derby CA, Sejdic E, Maki PM. Menopauzale opvliegers en witte stof hyperintensiteiten. *Menopauze*. 2016;23(1):27–32.

33. Thurston RC, Maki PM, Derby CA, Sejdic E, Aizenstein HJ. Menopauzale opvliegers en het standaardmodusnetwerk. *Fertil Steril*. 2015;103(6):1572–1578 e1571.
34. Maki PM, Rubin LH, Savarese A, et al. Stellate ganglionblokkade en verbaal geheugen bij midlife vrouwen: bewijs van een gerandomiseerde studie. *Maturitas*. 2016; 92:123–129.
35. Weber MT, Rubin LH, Schroeder R, Steffenella T, Maki PM. Cognitieve profielen in de perimenopauze: hormonale en menopauzale symptomen correleren. *Climacterisch*. 2021;24(4):401–407.
36. Newbury CR, Crowley R, Rastle K, Tamminen J. Slaapgebrek en geheugen: Meta-analytische beoordelingen van studies over slaapgebrek voor en na het leren. *Psychol Bull*. 2021;147(11):1215–1240.
37. Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ, Burriss SW, Yaffe K. Hormoontherapie bij menopauzale vrouwen met cognitieve klachten: een gerandomiseerde, dubbelblinde studie. *Neurologie*. 2007;69(13):1322–1330.
38. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. Effecten van hormoontherapie op cognitie en stemming bij recent postmenopauzale vrouwen: bevindingen van de gerandomiseerde, gecontroleerde KEEPS-cognitieve en affectieve studie. *PLoS Med*. 2015;12(6):e1001833.
39. Henderson VW, St John JA, Hodis HN, et al. Cognitieve effecten van oestradiol na de menopauze: Een gerandomiseerde studie van de timinghypothese. *Neurologie*. 2016;87(7):699–708.
40. Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, et al. Langetermijneffecten op de cognitieve functie van postmenopauzale hormoontherapie voorgeschreven aan vrouwen van 50 tot 55 jaar. *JAMA Stagiarr Med*. 2013;173(15):1429–1436.
41. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, et al. Effecten van combinatie oestrogeen plus progestageen hormoonbehandeling op cognitie en affect. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(5):1802–1810.
42. Sherwin Bb. Oestrogeen en / of androgeen vervangende therapie en cognitief functioneren bij chirurgisch menopauzale vrouwen. *Psychoneuro-endocrinologie*. 1988;13(4):345–357.
43. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Oestrogeentherapie bij postmenopauzale vrouwen: effecten op cognitieve functie en dementie. *JAMA*. 1998;279(9):688–695.

44. Viscoli CM, Messing LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. Oestrogeentherapie en risico op cognitieve achteruitgang: resultaten van de Women's Oestrogeen for Stroke Trial (WEST). *Ben J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):387–393.
45. Almeida OP, Lautenschlager NT, Vasikaran S, Leedman P, Gelavis A, L. Een 20 weken durende gerandomiseerde gecontroleerde studie van estradiolvervangingstherapie voor vrouwen van 70 jaar en ouder: effect op stemming, cognitie en kwaliteit van leven. *Neurobiol Veroudering.* 2006;27(1):141–149.
46. Pefanco MA, Kenny AM, Kaplan RF, et al. Het effect van 3-jarige behandeling met 0,25 mg/dag gemicroniseerd 17beta-oestradiol op de cognitieve functie bij oudere postmenopauzale vrouwen. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(3):426–431.
47. Resnick SM, Espeland MA, An Y, et al. Effecten van geconjugeerde paarden-oestrogenen op cognitie en affect bij postmenopauzale vrouwen met voorafgaande hysterectomie. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4152–4161.
48. Shumaker S, Legault C, Rapp S, et al. Oestrogeen plus progestageen en de incidentie van dementie en milde cognitieve stoornissen bij postmenopauzale vrouwen: The Women's Health Initiative Memory Study: een gerandomiseerde gecontroleerde studie. *JAMA.* 2003; 289:2651–2662.
49. Shumaker S, Legault C, Kuller L, et al. Geconjugeerde paarden-oestrogenen en incidentie van waarschijnlijke dementie en milde cognitieve stoornissen bij postmenopauzale vrouwen: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA.* 2004; 291:2947–2958.
50. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopauzale hormoontherapie en langdurige all-cause en oorzaak-specifieke mortaliteit: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA.* 2017;318(10):927–938.
51. Espeland M, Rapp S, Shumaker S, et al. Geconjugeerde paarden oestrogenen en wereldwijde cognitieve functie bij postmenopauzale vrouwen: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA.* 2004;291(24):2959–2968.
52. Resnick S, Espeland M, Jaramillo S, et al. Postmenopauzale hormoontherapie en regionale hersenvolumes: de WHIMS-MRI-studie. *Neurologie.* 2009;72(2):135–142.
53. Espeland M, Brinton R, Hugeschmidt C, et al. Impact van diabetes type 2 en postmenopauzale hormoontherapie op de incidentie van cognitieve ve-stoornissen bij oudere vrouwen. *Diabetes zorg.* 2015;38(12):2316–2324.

54. Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, et al. Gebruik van postmenopauzale hormoontherapie en risico op de ziekte van Alzheimer in Finland: landelijke case-control studie. *Bmj*. 2019;364(1665).
55. Vinogradova Y, Dening T, Hippisley-Cox J, Taylor L, Moore M, Coupland C. Gebruik van menopauzale hormoontherapie en risico op dementie: geneste case-control studies met behulp van QResearch en CPRD databases. *Bmj*. 2021;374(n2182).
56. Rocca W, Bower J, Maraganore D, et al. Verhoogd risico op cognitieve stoornissen of dementie bij vrouwen die oöforectomie ondergingen vóór de menopauze. *Neurologie*. 2007;69(11):1074–1083.
57. Georgakis M, Petridou E. Langetermijnrisico op cognitieve stoornissen en dementie na bilaterale oöforectomie bij premenopauzale vrouwen - tijd om het beleid te heroverwegen? . *JAMA Netw Open*. 2021;4(11).
58. Rocca W, Mielke M, Gazzuola RL, Stewart E. Voortijdige of vroege bilaterale oöforectomie: een update van 2021. *Climacterisch*. 2021;24(5):466–473.
59. Shumaker S, Legault C, Rapp S, et al. Oestrogeen plus progestageen en de incidentie van dementie en milde cognitieve stoornissen bij postmenopauzale vrouwen: de Women's Health Initiative Memory Study: een gerandomiseerde gecontroleerde studie. *J Am Med Assoc*. 2003;289(20):2651–2662.
60. Manson J, Aragaki A, Rossouw J, et al. Menopauzale hormoontherapie en langdurige all-cause en oorzaak-specifieke mortaliteit: het Women's Health Initiative gerandomiseerde studies. *JAMA*. 2017;18(10):927–938.
61. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Preventie, interventie en zorg voor dementie: rapport 2020 van de Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413–446.
62. Risicoreductie van cognitieve achteruitgang en dementie: who-richtlijnen. Genève: Wereldgezondheidsorganisatie. 2019.
63. Li X, Zhang M, Xu W, et al. Midlife aanpasbare risicofactoren voor dementie: een systematische review en meta-analyse van 34 prospectieve cohortstudies. *Curr Alzheimer Res*. 2019;16(14):1254–1268.
64. Peters R, Stand A, Rockwood K, Peters J, D'Este C, Anstey K. Het combineren van aanpasbare risicofactoren en risico op dementie: een systematische review en meta-analyse. *BMJ Open*. 2019;9(1).

65. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. Een 2-jarige multidomeininterventie van dieet, lichaamsbeweging, cognitieve training en vasculaire risicomonitoring versus controle om cognitieve achteruitgang bij risicovolle ouderen (FINGER) te voorkomen: een gerandomiseerde gecontroleerde studie. *Lancet*. 2015;385(9984):2255–2263.
66. Ou Y, Tan C, Shen X, et al. Bloeddruk en risico's op cognitieve stoornissen en dementie: een systematische review en meta-analyse van 209 prospectieve studies. *Hypertensie*. 2020;76(1):217–225.
67. SPRINT MIND Onderzoekers voor de SPRINT Research Group, Williamson J, Pajewski N, et al. Effect van intensieve versus standaard bloeddrukcontrole op waarschijnlijke dementie: een gerandomiseerde klinische studie. *JAMA*. 2018;321(6):553–561.
68. Oliveira D, Knight H, Jones K, Ogollah R, Orrell M. Motivatie en bereidheid om fysieke activiteit te verhogen voor vermindering van het risico op dementie: Cross-sectional UK-enquête onder mensen van 50 jaar en ouder. *Aging Ment Gezondheid*. 2022;26(9):1899–1908.
69. Hörder H, Johansson L, Guo X, et al. Midlife cardiovasculaire fitness en dementie: een 44-jarige longitudinale bevolkingsstudie bij vrouwen. *Neurologie*. 2018;90(15):e1298–e1305.
70. Penninkilampi R, Casey A, Singh M, Brodaty H. De associatie tussen sociale betrokkenheid, eenzaamheid en risico op dementie: een systematische review en meta-analyse. *J Alzheimer Dis*. 2018;66(4):1619–1633.
71. OlaOlorun F, Shen W. *Oxford Research Encyclopedia of Global Public Health*. 2020.
72. Maki P, Springer G, Anastos K, et al. Cognitieve veranderingen tijdens de overgang naar de menopauze: een longitudinaal onderzoek bij vrouwen met en zonder hiv. *Menopauze*. 2021;28(4):360–368.
73. Drew S, Khutsoane K, Buwu N, et al. Het verbeteren van ervaringen van de menopauze voor vrouwen in Zimbabwe en Zuid-Afrika: co-productie van een informatiebron. *Soc Sci*. 2022;11(143).
74. Jaff N, Crowther N. De associatie van reproductieve veroudering met cognitieve functie bij sub-SaharaAnse Afrikaanse vrouwen. *Methoden Mol Biol*. 2022;2343:71–91.
75. Thompson E, Williams D, Walker A, et al. Lange COVID-last en risicofactoren in 10 Britse longitudinale studies en elektronische medische dossiers. *Nat Gemeenschap*. 2022;13(1):3528.

76. Vanderlind W, Rabinovitz B, Miao I, et al. Een systematische review van neuropsychologische en psychiatrische sequela's van COVID-19: implicaties voor de behandeling. *Curr Opin Psychiatrie*. 2021;34(4):420–433.
77. Ziauddeen N, Gurdasani D, O'Hara M, et al. Kenmerken en impact van lange Covid: bevindingen uit een online enquête. *PLoS Een*. 2022;17(3).
78. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. SARS-CoV-2 is geassocieerd met veranderingen in de hersenstructuur in uk biobank. *Natuur*. 2022;604(7907):697–707.
79. Nasserie T, Hittle M, Goodman S. Beoordeling van de frequentie en verscheidenheid van aanhoudende symptomen bij patiënten met COVID-19: een systematische review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5).
80. Muhaidat N, Alshrouf M, Azzam M, Karam A, Al-Nazer M, Al-Ani A. Menstruatieklachten na COVID-19 vaccine: een cross-sectioneel onderzoek in de MENA-regio. *Int J Womens Gezondheid*. 2022;14:395–404.
81. Stewart S, Newson L, Briggs T, Grammatopoulos D, Young L, Gill P. Lang COVID-risico - een signaal om geslachtshormonen en de gezondheid van vrouwen aan te pakken. *Lancet Reg Gezondheid Eur*. 2021;11(100242).

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	Stopa u placebo	Ralika u stopama,	Broj	Hazard ratio (95% confidence interval)
	CEE/MPA grupi, dogadjaji na 10,000 žena- godina	grupi, dogadjaji na 10,000 žena- godina	dogadjaji na 10,000 žena- godina	ispitanica potreban za pojavu neželjenog dogadjaja	
Neželjeni dogadjaj - svi uzroci	45 slučajeva	22 slučaja	23 dodatna slučaja	436	2.05 (1.21– 3.48)
Demencija					
Ishod	Stopa u	Stopa u placebo	Razlika u	Broj	Hazard ratio (95% confidence interval)
	CEE/MPA grupi, dogadjaji na 10,000 žena- godina	grupi, dogadjaji na 10,000 žena- godina	stopama, dogadjaji na 10,000 žena- godina	ispitanica za povoljan ishod	
Smrt od Azheimerove bolesti	15slučaja	20 slučaja	5 slučajeva manje	2004	0.74 (0.59– 0.94)

^aShumaker 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;

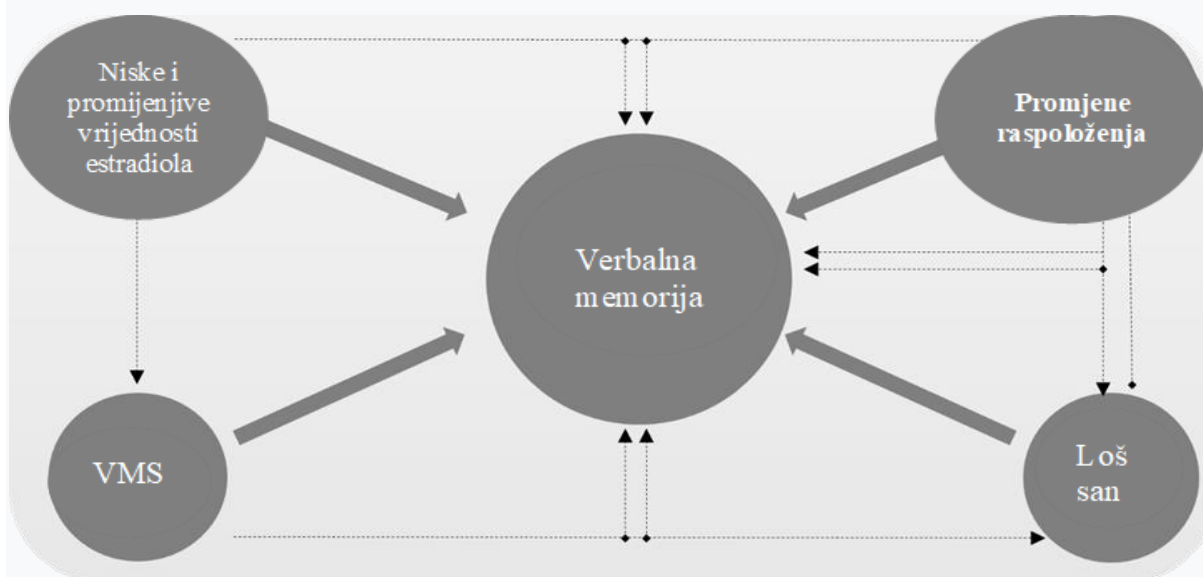
^bManson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2017;318(10):927–938.

CEE, konjugirani kobilji estrogene; MPA, medroksiprogesteron acetat

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, uključuju poteškoće s peisjećanjem riječi, brojeva i imena, gubitak misaonog tijeka, nesnalaženje, zaboravnost i poteškoće u rješavanju zadataka.

Slika 2. Model koji povezuje estradiol i čimbenike menopauze s disfunkcijom verbalnog pamćenja. VMS, vazomotorni simptomi.



Slika 3. Savjeti pacijentima za optimizaciju zdravlja mozga na temelju promjenjivih čimbenika rizika za demenciju. Iz: Promjenjivi čimbenici rizika za prevenciju demencije. Smjernice WHO-a iz 2019. i Komisije za Lancet iz 2020.^{61,62}.

