NEWSLETTER #11 · ZAŁĄCZNIK 3

Hormony egzogenne (antykoncepcja i terapia menopauzalna) a ryzyko demencji — zestawienie dwóch kohort UK Biobank 2026

Co zbadano i jak?

Oba badania korzystają z tej samej bazy danych — UK Biobank — co czyni je porównywalnymi metodologicznie, ale różnią się zakresem analizy i pytaniami badawczymi.

Liu i wsp. (Maturitas 2026) — badanie prospektywne + metaanaliza: 273 069 kobiet obserwowanych przez 3 802 608 osobolat, 4710 przypadków demencji. Zastosowano modele Coxa stratyfikowane według wieku, etniczności, statusu APOE4, wykształcenia, dochodów i czynników reprodukcyjnych. Do analizy dołączono systematyczny przegląd piśmiennictwa.

Ou i wsp. (Translational Psychiatry 2026) — badanie prospektywne z rozszerzeniem o funkcje poznawcze i neuroobrazowanie: 233 896 kobiet, 9,04 roku obserwacji średnio, 2632 przypadki demencji. Zastosowano modele Coxa, regresję liniową, analizę mediacji z 10 000 iteracji bootstrapowych oraz MRI mózgu (>40 000 uczestniczek). Poziom EBM: umiarkowany — duże kohortowe, ale obserwacyjne.

Grupy badane — liczby

- **Liu et al.:** n=273 069 (pełna kohorta), 4710 przypadków demencji; OC: dane dla całej grupy kobiet; HTZ: analizowana osobno.
- **Ou et al.:** n=233 896; OC użytkowniczki: 165 693 (79%); HTZ użytkowniczki: 81 190 (37%). Mediana wieku: użytkowniczki OC 56 lat (49–62), nieużytkowniczki 63 lata (57–66). Użytkowniczki OC były lepiej wykształcone, miały niższy BMI i mniej chorób współistniejących ($p<0,001$).

Wyniki — liczby, które mają znaczenie

Hormonalne środki antykoncepcyjne (OC):

- **Liu et al.:** HR demencja ogólna 0,90 (95%CI: 0,84–0,95), HR AD 0,87 (0,79–0,95), HR VaD 0,81 (0,70–0,93) — efekt najsilniejszy przy 4–14 latach stosowania.
- **Ou et al.:** HR demencja 0,806 (0,724–0,897), HR AD 0,767 (0,659–0,893), HR VaD 0,735 (0,578–0,934). Zależność krzywoliniowa (kształt J): najsilniejsza ochrona przy ~6 latach stosowania, efekt słabnie po >10 latach.

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ):

- **Liu et al.:** brak istotnego związku z demencją w kohorcie (HR zbliżone do 1,0); metaanaliza — 4 europejskie badania wykazały umiarkowany wzrost ryzyka AD po HTZ pomenopauzalnej, ale łączna analiza kohortowa: HR 0,98 (0,90–1,06).
- **Ou et al.:** HR demencja 0,897 (0,811–0,992), HR AD 0,804 (0,696–0,928), brak efektu dla VaD. Efekt zależny od wieku włączenia, czasu trwania i wieku odstawienia ($p<0,05$).

Funkcje poznawcze i struktury mózgu (tylko Ou et al.):

OC wiązały się z lepszymi wynikami wnioskowania numerycznego i werbalnego, krótszym czasem reakcji i lepszym dopasowaniem par ($p<0,001$). Stosowanie OC korelowało z większymi objętościami hipokampa obustronnie ($P_{FDR}=0,008–0,038$). Analiza mediacji: pallidum (lewe — 10%, prawe — 6%) i wzgórze właściwe lewe (8,4%) częściowo mediują związek między czasem stosowania OC a szybkością reakcji.

Dlaczego wyniki się różnią — analiza metodologiczna

Zasadnicza rozbieżność dotyczy HTZ: Liu et al. nie obserwują ochrony, Ou et al. — obserwują. Kilka czynników to wyjaśnia:

- **Wielkość grupy HTZ:** Ou et al. mają 81 190 użytkowniczek HTZ — wystarczająco dużo, by wykryć efekt o HR=0,897.
- **Analiza czasowa:** Ou et al. uwzględniają wiek włączenia HTZ, wiek odstawienia i czas trwania jako osobne zmienne — i wszystkie są istotne. To potwierdza hipotezę okna krytycznego.
- **„Healthy user bias":** kobiety stosujące OC w Ou et al. były istotnie zdrowsze. Autorzy korygują te różnice w modelach, ale efekt resztkowy jest nieunikniony w badaniu obserwacyjnym.

Które badanie jest bardziej wiarygodne?

To pytanie bez jednoznacznej odpowiedzi — oba mają mocne strony. Liu et al. mają więcej przypadków demencji i metaanalizę. Ou et al. mają bogatszą analizę (funkcje poznawcze, neuroobrazowanie, analiza mediacji). Jeśli chodzi o HTZ — bardziej precyzyjna analiza Ou et al. jest bliższa hipotezie okna krytycznego.

Co z tego wynika w gabinecie

Oba badania nie zmieniają wskazań do HTZ ani OC — to wciąż decyzja indywidualna. Ale dają argument: nie ma dobrego uzasadnienia, żeby odmawiać HTZ zdrowej kobiecie w perimenopauzie z powodu „ryzyka demencji" — dane wskazują na odwrotny kierunek, przynajmniej przy wczesnym włączeniu.

Dla OC: kilka lat stosowania (4–14 lat wg Liu, ~6 lat wg Ou) wiąże się z optymalną ochroną. Dla HTZ: timing ma kluczowe znaczenie — włączenie wkrótce po menopauzie, a nie lata po niej.

Ograniczenia: retrospektywne dane (recall bias), brak informacji o składzie preparatów, brak danych o poziomach hormonów endogennych, niemożliwy do wyeliminowania healthy user bias.

Źródła

Liu J i wsp. Association between exogenous hormone use and dementia: A prospective cohort study and synthetic analysis. Maturitas 2026;208:108895.

https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2026.108895

Ou YN i wsp. Associations of oral contraceptives and hormone replacement therapy with incident dementia risk: a population-based cohort study. Transl Psychiatry 2026.

https://doi.org/10.1038/s41398-026-04007-4

Newsletter #11 · Kwiecień 2026