Donna e declino cognitivo: il ruolo inatteso della menopausa tardiva

Prof.ssa Alessandra Graziottin
Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica
H. San Raffaele Resnati, Milano

Commento a:
Guo M, Wu Y, Gross AL, Karvonen-Gutierrez C, Kobayashi LC.
Age at menopause and cognitive function and decline among middle-aged and older women in the China Health and Retirement Longitudinal Study, 2011-2018
Alzheimers Dement. 2025 Feb;21(2):e14580. doi: 10.1002/alz.14580. PMID: 39936226; PMCID: PMC11815216

Esaminare come l'età alla menopausa influenzi le funzioni cognitive nelle donne cinesi: è questo l'obiettivo dello studio coordinato da Muqi Guo e Lindsay C Kobayashi, rispettivamente della Harvard T.H. Chan School of Public Health di Boston e della University of Michigan School of Public Health di Ann Arbor (Stati Uniti).

Il metodo

L'indagine ha utilizzato dati del «China Health and Retirement Longitudinal Study» (CHARLS). La coorte finale comprendeva **7419 donne in post menopausa** (età 45-101 anni), monitorate per un periodo di 7 anni (2011-2018). L'età alla menopausa è stata classificata utilizzando cinque cut-off clinici: prematura (55 anni).

Le funzioni cognitive sono state misurate al **basale** e fino ad altre tre volte nell'arco dei **7 anni di follow up**, attraverso test neuropsicologici su memoria episodica (richiamo di parole) e funzioni esecutive (calcolo seriale, orientamento temporale, disegno).

Per "basale" lo studio non intende il momento in cui è iniziata la menopausa, ma il momento della prima intervista effettuata, nel 2011, per lo studio CHARLS. Mediamente, al momento del basale, le partecipanti avevano un'età media di 58,5 anni ed erano in post menopausa da circa 8 anni. Tutto ciò significa che il **punteggio cognitivo iniziale** raccolto per lo studio misurava lo stato della donna non al momento della menopausa, ma mediamente 8 anni dopo quel momento. In altre parole, i ricercatori hanno usato l'età alla menopausa (riferita retrospettivamente dalle donne) come una variabile per dividere il campione in gruppi, ma la misurazione della salute cognitiva è iniziata solo quando il deficit cognitivo differenziale fra i diversi gruppi aveva già iniziato a manifestarsi con chiarezza.

I risultati

L'analisi dei dati ha rivelato una **relazione non lineare** (ossia a forma di U rovesciata) fra l'età alla menopausa e la salute cognitiva. Rispetto alla menopausa di riferimento a 50-55 anni (3661/7419; 49,3%), le forme della menopausa prematura (55; 366/7419; 4,9%) sono risultate associate a **punteggi cognitivi basali più bassi**.

Dal follow up sono poi emerse queste indicazioni:

gruppo di riferimento (50-55 anni): per le donne che avevano iniziato la menopausa in

questa fascia d'età, lo studio ha registrato un declino cognitivo naturale pari a 0,037 unità SD per ogni anno di follow-up. Questo valore rappresenta la "normale" velocità di invecchiamento cognitivo per la popolazione studiata;
menopausa prematura (<40 anni): sebbene queste donne partissero con il punteggio basale più basso in assoluto (-0,201 unità SD rispetto al riferimento), il loro tasso di declino annuale non è risultato significativamente diverso da quello del gruppo di riferimento, mostrando una differenza minima e non statisticamente rilevante di 0,002 unità SD per ogni anno di follow-up. In pratica, pur essendo partite svantaggiate, declinavano con una velocità simile alle altre;
menopausa precoce (40-44 anni): anche in questo caso, la velocità di declino era sovrapponibile a quella del gruppo di riferimento, con una differenza quasi nulla di 0,007 unità SD per ogni anno di follow-up. Lo svantaggio cognitivo risiedeva quindi principalmente nel punteggio di partenza, che era di 0,083 unità SD inferiore rispetto alla fascia 50-55 anni;
**menopausa tardiva55 anni): questo è il dato più critico. Anche queste donne partivano con un punteggio basale inferiore rispetto al riferimento (-0,130 unità SD), e in più mostravano una chiara tendenza a un declino più accelerato, con una pendenza aggiuntiva di -0,013 unità SD ogni anno. La magnitudo di questo declino accelerato è equivalente a circa 0,35 anni di invecchiamento cronologico supplementare per ogni anno trascorso.
Proprio a causa di questa "pendenza" più ripida, la traiettoria cognitiva delle donne con menopausa tardiva finiva per incrociare e superare in negativo persino quella delle donne con menopausa prematura. Dopo circa** 4 anni di follow-up**, le donne che avevano avuto una menopausa dopo i 55 anni presentavano infatti i punteggi cognitivi più bassi di tutto il campione. In sintesi, mentre per le menopause precoci il problema sembrava essere un deficit di partenza che si manteneva costante, per la menopausa tardiva si osservava un fenomeno di deterioramento che accelerava progressivamente nel tempo.**

Valori di riferimento e unità SD (Deviazione Standard)

Inizialmente, i ricercatori hanno preso i punteggi cognitivi grezzi di tutte le partecipanti al momento della prima intervista (basale) e li hanno trasformati in un punteggio composito standardizzato**:**

**
hanno stabilito che la media dell'intero campione fosse pari a zero;
hanno stabilito che l'unità di misura del decadimento cognitivo fosse la deviazione standard (SD), fissata a 1;
secondo questa logica, un punteggio di -0.201 significa che la funzione cognitiva è di circa il 20% di una deviazione standard al di sotto della media generale del gruppo.
Il concetto di** unità SD per anno di follow-up **si riferisce invece alla velocità con cui il punteggio cognitivo di una partecipante scivola verso il basso ogni anno rispetto al suo punto di partenza (pendenza, o "slope"). Il valore di riferimento principale è quello del gruppo 50-55 anni: -0,037 SD/anno, numero che rappresenta il ritmo del declino cognitivo atteso o "normale" dovuto all'invecchiamento biologico in questo campione di donne. Per ogni anno che passa, il loro punteggio cognitivo diminuisce mediamente di 0,037 unità sulla scala standardizzata.**

Per gli altri gruppi, lo studio non fornisce solo il loro declino totale, ma anche la differenza di pendenza55 anni) hanno mostrato una pendenza aggiuntiva di -0,013 SD/anno che,

aggiunta al valore di riferimento (0,037), fornisce la stima del declino effettivo locale, ossia 0,050 SD/anno. Tradotto in percentuale, questo significa che la loro discesa cognitiva è più ripida del 35% rispetto a quella delle coetanee che hanno avuto la menopausa a 50-55 anni, pari a circa 0,35 anni di invecchiamento supplementare per ogni anno solare.
In sintesi, l'uso delle unità SD permette di concludere che, sebbene le donne con menopausa tardiva iniziassero con punteggi migliori rispetto a chi aveva avuto una menopausa prematura, la loro velocità di "caduta" era talmente superiore che, con il passare degli anni, finivano per raggiungere livelli di compromissione cognitiva più gravi.

Perché la menopausa tardiva aumenta il rischio cognitivo?55 anni) appare controintuitivo. Lo studio propone diverse spiegazioni scientifiche per questo fenomeno:
ipotesi del «Healthy Cell Bias» (pregiudizio della cellula sana): questa teoria suggerisce che gli effetti benefici degli estrogeni dipendano strettamente dallo stato di salute dei neuroni al momento dell'esposizione. Se i neuroni sono sani, l'estrogeno è protettivo; se i neuroni sono già compromessi o invecchiati, un'esposizione prolungata a livelli pre-menopausali di estrogeni può diventare dannosa;
cambiamenti del sistema immunitario: le donne che raggiungono la menopausa in età molto avanzata potrebbero presentare vulnerabilità specifiche legate a modificazioni immunologiche che avvengono durante la transizione menopausale. Queste alterazioni potrebbero contribuire ad accelerare i processi di neurodegenerazione;
potenziale confusione con la menopausa chirurgica: gli autori osservano che, sebbene abbiano cercato di escludere donne con storie di tumori dell'apparato riproduttivo, il gruppo tardivo potrebbe includere casi di menopausa chirurgica avvenuta dopo i 55 anni che, secondo alcuni studi, correla in generale con un rischio di deterioramento cognitivo più elevato.
Conclusioni e implicazioni cliniche
Lo studio conclude che le età estreme alla menopausa (sia 55 anni) rappresentano un fattore di rischio critico per la salute cognitiva delle donne cinesi. I medici e i responsabili della salute pubblica dovrebbero considerare l'anamnesi riproduttiva, e specificamente l'età alla menopausa, come un indicatore importante per identificare precocemente le pazienti a maggior rischio di declino cognitivo.
In ogni caso, il dato sulla menopausa tardiva è quello che solleva i dubbi più interessanti, poiché sembra ribaltare l'idea che «più estrogeni ci sono, meglio è»: si tratta di un ottimo esempio di come la medicina stia scoprendo che l'equilibrio biologico dipenda spesso da finestre temporali molto specifiche, e come la protezione ormonale, in sé positiva, non sia necessariamente un valore assoluto cumulativo, ma un processo strettamente legato alla cronobiologia e alla resilienza cellulare.