Età alla menopausa e funzioni cognitive: una correlazione complessa

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

Commento a:
Saelzler UG, Sundermann EE, Foret JT, Gatz M, Karlsson IK, Pederson NL, Panizzon MS.
Age of menopause and dementia risk in 10,832 women from the Swedish Twin Registry
Alzheimers Dement. 2025 Aug;21(8):e70541. doi: 10.1002/alz.70541. PMID: 40772431; PMCID: PMC12329569

Indagare l'associazione fra età della donna alla menopausa e rischio di demenza a lungo termine: è questo l'obiettivo dello studio coordinato da Ursula G. Saelzler, del Dipartimento di Psichiatria della University of California a San Diego (Stati Uniti), al quale hanno preso parte anche due ricercatrici del Dipartimento di Epidemiologia medica e Biostatistica del Karolinska Institutet di Stoccolma (Svezia).
Il team ha analizzato i dati di **10.832 donne svedesi** entrate in menopausa a un'età compresa fra 30 e 64 anni, distinguendo fra:
menopausa spontanea (10.182 donne; 94% del campione);
menopausa iatrogena da ovariectomia bilaterale (650 donne; 6%).
Gruppo menopausa spontanea
L'assunto di partenza era che gli estrogeni abbiano **un ruolo neuroprotettivo assoluto** e che quindi le donne che entrano in menopausa precocemente abbiano un rischio maggiore di sviluppare una demenza.
Per le donne con menopausa spontanea, la ricerca ha evidenziato tuttavia una correlazione più complessa:
da un lato, ha confermato che **la menopausa precoce** è un potente fattore predittivo di deterioramento cognitivo: una donna che entri in menopausa a 31 anni presenta un rischio di demenza oltre 2.5 volte superiore rispetto a una donna entrata in menopausa all'età fisiologica (51 anni circa);
dall'altro, tuttavia, ha rivelato che **anche una menopausa molto ritardata** aumenta il rischio: una donna che entri in menopausa a 64 anni ha un rischio di sviluppare una demenza quasi 2 volte superiore rispetto alla media.
In altre parole, invece della relazione lineare che ci si attendeva (più tardi si verifica la menopausa, minore è il rischio cognitivo), i ricercatori hanno scoperto **un'associazione a forma di «U»**: qualsiasi deviazione significativa (sia in difetto che in eccesso) dall'età media della menopausa sembra determinare un aumento del rischio di demenza di circa il 30% per ogni 10 anni di scostamento. Un risultato analogo a quello prodotto dallo studio cinese che abbiamo esaminato una settimana fa: i dati empirici sembrano sfidare la visione semplificata secondo cui una maggiore esposizione agli ormoni sia sempre preferibile; gli estrogeni influenzano molteplici percorsi biologici e la loro interazione con i processi patologici della demenza potrebbe non essere puramente lineare.
Gli autori formulano diverse ipotesi per spiegare perché una menopausa tardiva, che teoricamente dovrebbe prolungare la protezione estrogenica, correli invece con un rischio

maggiore di deterioramento cognitivo:
età alla menopausa come marker di salute generale: l'elevata deviazione dalla media (sia precoce che tardiva) potrebbe riflettere uno stato di salute generale compromesso. In questo senso, **la menopausa tardiva non sarebbe la causa della demenza**, ma un indicatore di altre disfunzioni biologiche sottostanti che aumentano il rischio complessivo;
ruolo dell'adiposità e dell'indice di massa corporea (BMI): dopo la menopausa, gli estrogeni endogeni sono prodotti principalmente attraverso l'aromatizzazione nel tessuto adiposo. Poiché BMI e distribuzione del grasso cambiano con l'età, le complesse interazioni fra adiposità, livelli ormonali e salute metabolica potrebbero mediare il rischio di deterioramento cognitivo in modi non ancora pienamente compresi;
fattori bio-psico-sociali: la transizione menopausale può coincidere con cambiamenti nella salute cardiometabolica, alterazioni del tono dell'umore e una diversa percezione di sé in famiglia e nella società. Questi fattori possono mediare in modo imprevedibile l'associazione fra età alla menopausa e deterioramento cognitivo;
dinamiche temporali degli estrogeni: l'età alla menopausa, definita dall'ultimo ciclo mestruale, potrebbe essere solo un proxy statistico dei livelli circolanti di estrogeni. La durata effettiva della transizione e le fluttuazioni ormonali variano drasticamente da donna a donna, e il solo dato cronologico dell'età alla menopausa potrebbe nascondere scenari ormonali più complessi.
Restringere l'analisi alle sole donne che non avevano mai utilizzato ormoni esogeni nel corso della loro vita, né sotto forma di contraccettivi orali (pillola), né come terapia ormonale sostitutiva per la menopausa, non ha cambiato la distribuzione dei risultati.
Nel campione analizzato di donne con menopausa spontanea, circa il 58% rientrava in questa categoria. L'uso di ormoni esterni ha un impatto profondo sul sistema endocrino e potrebbe, in teoria, mascherare o alterare il legame naturale fra età della menopausa e rischio cognitivo: per esempio, una donna entrata precocemente in menopausa, e che assuma estrogeni sintetici per anni, riceve una protezione farmacologica che, sempre in teoria, potrebbe alterare i dati statistici.
Per escludere questa interferenza, i ricercatori hanno ripetuto l'intera analisi statistica utilizzando esclusivamente i dati delle circa 6000 donne che non avevano mai assunto ormoni. La sotto-analisi ha confermato esattamente **lo stesso modello a «U»** riscontrato nel gruppo generale: sia la menopausa precoce che quella tardiva rimanevano associate a un rischio maggiore di demenza rispetto all'età media.
Tutto ciò conferma **la robustezza dello studio**: il fatto che la correlazione paradossale (menopausa tardiva = più rischio) persista anche in chi non ha mai preso ormoni esogeni suggerisce infatti come l'effetto non sia dovuto ai farmaci, ma a processi biologici intrinseci legati alla tempistica naturale della transizione menopausale.
Per quanto riguarda la menopausa spontanea, lo studio conclude quindi che il rischio di demenza aumenta quando l'età alla menopausa si discosta dalla norma in entrambe le direzioni. Questo suggerisce la necessità di **approcci interdisciplinari** per:
comprendere come i fattori endocrini, biologici e psicosociali interagiscano nella patogenesi del deterioramento cognitivo;
monitorare la salute cognitiva delle donne che entrano in menopausa molto presto o molto tardi.
Gruppo menopausa iatrogena
Il secondo gruppo oggetto di studio (**650 donne**) mostra dinamiche differenti rispetto a quello della menopausa spontanea. Ecco le indicazioni principali che emergono dall'analisi dei dati:

assenza della curva a «U»: a differenza di quanto visto per la menopausa spontanea, in questo gruppo non è emerso un aumento del rischio legato a una menopausa indotta in età avanzata. La scarsità di casi oltre i 55 anni e la stessa limitatezza del campione possono peraltro spiegare a livello puramente matematico tale assenza;
relazione lineare negativa: per le donne in menopausa iatrogena, il rischio di demenza segue una linea retta (più tardi avviene l'intervento, minore è il rischio cognitivo);
effetto protettivo degli anni fertili: ogni anno supplementare di età fertile correla con una riduzione del rischio di demenza del 5,8%.
In sintesi, per le donne sottoposte a chirurgia ovarica, i dati supportano la tesi «più estrogeni = minore rischio»: prolungare la funzione ovarica il più a lungo possibile fornisce una protezione lineare e costante contro il declino cognitivo.