UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea in Neuroscienze e Riabilitazione Neuropsicologica

Tesi di laurea Magistrale

Traiettorie cognitive in menopausa: un'analisi del Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention

Cognitive Trajectories in Menopause: An Analysis of the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention (WRAP)

Relatrice

Prof.ssa Elisa Di Rosa

Laureanda: Sabrina Riccardo

***Matricola*: 2120117**

Anno Accademico 2024/2025

INDICE

Capitolo 1 - La Malattia di Alzheimer……....1

1.1 Introduzione ai disturbi neurocognitivi……....1

1.1.1 Il disturbo neurocognitivo maggiore……1

1.1.2 Il disturbo neurocognitivo minore……3

1.2 Manifestazioni e caratteristiche della Malattia di Alzheimer……5

1.2.1 Neuropatologia e Biomarker……6

1.2.2 Criteri diagnostici: evoluzione e pratica clinica……...11

1.2.3 Manifestazioni cliniche tipiche e atipiche……..…….14

1.2.4 I fattori di rischio……19

Capitolo 2 - La menopausa come fattore di rischio non modificabile…….…..27

2.1 La menopausa naturale……...27

2.1.1 La transizione menopausale……28

2.1.2 Ormoni e salute cerebrale……....31

2.1.3 La terapia ormonale in menopausa……..32

2.2 La menopausa indotta……35

2.3 La sintomatologia menopausale……36

2.3.1 I sintomi vasomotori……....37

2.3.2 I disturbi del sonno……..38

2.3.3 I disturbi dell'umore……....39

2.3.4 Le compromissioni cognitive……..44

2.3.5 Caratteristiche e moderatori della sintomatologia menopausale…….43

Capitolo 3 - Traiettorie cognitive in menopausa: il ruolo di eziologia e sintomatologia menopausale……..……45

3.1 Obiettivi e ipotesi dello studio..……...45

3.2 Metodi……46

3.2.1 Il campione…….…46

3.2.2 Le misure……47

3.2.3 Analisi dei dati……50

3.3 Risultati……..51
3.3.1 Analisi descrittive……....51
3.3.2 Confronto tra i gruppi alla baseline……..…52
3.3.3 Analisi di regressione lineare mista…….53
3.4 Discussione……65
3.5 Conclusione……...70

Introduzione

Le demenze sono state definite dall'Organizzazione mondiale di sanità come una priorità di salute pubblica (Bolognini & Papagno, 2020). Tra esse, la forma più diffusa è la Malattia di Alzheimer (Alzheimer's Disease, AD), la cui prevalenza è in continua crescita, proporzionalmente all'aumento della longevità della popolazione. Numerosi studi hanno evidenziato come l'eziopatogenesi dell'AD sia multifattoriale, comprendendo fattori biologici e di stile di vita. Tra i fattori biologici, ricopre particolare importanza quello del sesso: infatti, tra gli individui che hanno ricevuto una diagnosi di AD, circa due su tre sono donne (Jauregi-Zinkunegi et al., 2024). Nello specifico, sarebbero le fluttuazioni ormonali che caratterizzano la menopausa e le manifestazioni sintomatologiche conseguenti ad aumentare il rischio di sviluppare l'AD. Questo conferma la presenza di una complessa interazione tra sistema endocrino e nervoso, che differisce in base al sesso (Than et al., 2021).

La transizione menopausale è stata individuata come finestra critica in grado di influenzare la salute cerebrale tramite il deficit estrogenico, il quale ha un impatto sulle funzioni cognitive sia diretto che indiretto. Questo quadro fisiologico è stato associato ad un aumentato rischio di sviluppare una demenza, in particolare AD (Brinton et al., 2015). L'incidenza della transizione menopausale è ancora maggiore nelle donne con menopausa indotta chirurgicamente: la brusca interruzione della secrezione ormonale porta ad una sintomatologia fisica e psicologica di maggiore gravità, e a compromissioni cognitive più gravi di quelle che si verificano nella menopausa naturale (Vearncombe & Pachana, 2009).

Alla luce di queste evidenze, l'obiettivo dello studio era quello di confermare la presenza di differenze nelle traiettorie cognitive e affettive delle donne in menopausa, in funzione dell'eziologia della menopausa e della tipologia di sintomi esperiti.

Lo studio è stato condotto analizzando il Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention (WRAP), uno studio longitudinale che ha come obiettivo quello di identificare i fattori presenti durante la mezza età associati allo sviluppo della Malattia di Alzheimer, in soggetti privi di diagnosi di demenza alla baseline (Johnson et al., 2018). Sono stati presi in considerazione i dati di donne in postmenopausa, testate ogni due anni, in media per quattro volte. Come variabili dipendenti sono state utilizzate delle misure della performance cognitiva e della sintomatologia affettiva, utilizzando l'eziologia

menopausale, la tipologia di sintomi, e i loro effetti di interazione con il tempo come predittori.

La presente tesi si articola in tre sezioni principali: due di carattere teorico e una relativa allo studio condotto.

Il primo capitolo fornisce un inquadramento teorico relativo alla Malattia di Alzheimer, descrivendo in modo dettagliato la neuropatologia e i biomarker, i criteri diagnostici, le manifestazioni cliniche, e ponendo, infine, particolare attenzione sui fattori di rischio.

Successivamente, il secondo capitolo si concentra sulla menopausa come fattore di rischio non modificabile per l'insorgenza della malattia di Alzheimer. In questo capitolo, vengono presentati i meccanismi biologici alla base della menopausa e della sintomatologia ad essa sottostante, la differenza tra menopausa spontanea e indotta, il ruolo della terapia ormonale, e vengono dettagliatamente descritti i sintomi *core* che caratterizzano la transizione menopausale.

Infine, nel terzo capitolo viene introdotto lo studio, articolato in obiettivi e ipotesi dello studio, descrizione del campione e delle misure utilizzate, presentazione e discussione dei risultati.

Lo studio si propone di delineare dei profili di rischio per lo sviluppo della patologia, al fine di favorire la diagnosi precoce e rendere sempre più efficaci le strategie di prevenzione, con l'obiettivo primario di ottenere una maggiore qualità di vita, il più a lungo possibile.

Capitolo 1

La Malattia di Alzheimer

1.1 Introduzione ai disturbi neurocognitivi

1.1.1 Il disturbo neurocognitivo maggiore

Il progressivo aumento della longevità media della popolazione comporta un incremento proporzionale della prevalenza delle demenze, al punto che l'Organizzazione Mondiale di Sanità e l'Alzheimer's Disease International ha definito le demenze come una priorità mondiale di salute pubblica (Alzheimer's Disease International et al., 2015 in Bolognini & Papagno, 2020). Questo aumento della prevalenza della demenza si è registrato sia in paesi con reddito medio-basso che in quelli con reddito elevato; tuttavia, l'incidenza della malattia è leggermente diminuita negli ultimi anni in alcuni paesi come Stati Uniti, Francia e Regno Unito, probabilmente grazie a cambiamenti in ambito educativo, socioeconomico, sanitario e di stile di vita (Knopman et al.,2021).

La demenza, o deterioramento cognitivo, viene definita come "la progressiva perdita delle funzioni cognitive, di entità tale da compromettere l'autonomia funzionale nella vita quotidiana" (Bolognini & Papagno, 2020, p. 9). Da questa definizione si evincono le due caratteristiche principali della demenza: la compromissione funzionale e i deficit cognitivi multipli.

Il quadro di compromissione cognitiva è spesso associato a disturbi dell'umore, del comportamento e della personalità, andando a configurare un quadro clinico particolarmente complesso e specifico in base all'eziologia della demenza.

Questa condizione è la conseguenza di una patologia acquisita e non di un deficit cognitivo congenito: si osserva una modificazione significativa del quadro cognitivo rispetto ad un livello preesistente (Lucchelli & Papagno, 2018). Data la vasta variabilità interindividuale, che può portare alcuni individui con decadimento cognitivo ad avere prestazioni simili a quelle di soggetti neurologicamente indenni, è importante che, in sede di valutazione, vengano forniti dai familiari o dal paziente stesso gli elementi per condurre un confronto efficace con il funzionamento precedente.

È possibile distinguere le demenze tra degenerative (o primarie) e non degenerative (o secondarie). Mentre queste ultime sono imputabili a cause organiche note e alcune di esse sono potenzialmente reversibili, le patologie neurodegenerative hanno cause in larga

misura ancora ignote che conducono ad una progressiva perdita di neuroni e sinapsi (Piras & Piras, 2015; Bolognini & Papagno, 2020). Inoltre, è necessario fare diagnosi differenziale tra demenza e altre condizioni di alterazione psicofisica, come il *delirium*, che è una condizione di durata limitata, o i deficit cognitivi dovuti a patologie psichiatriche.

Con l'introduzione del DSM-5, il termine "demenza" è stato sostituito da quello di disturbo neurocognitivo, portando alla distinzione tra disturbo neurocognitivo maggiore e minore. Inoltre, nella versione più recente del manuale diagnostico, il deficit di memoria non rappresenta più un criterio necessario per la diagnosi, che si basa, ora, sulla valutazione di sei domini cognitivi: attenzione, funzioni esecutive, apprendimento e memoria, linguaggio, funzioni percettivo-motorie e cognizione sociale.

Tabella 1.1 – I criteri diagnostici del Disturbo Neurocognitivo Maggiore (APA, 2013)

Criteri diagnostici del Disturbo Neurocognitivo Maggiore – DSM-5

A. Evidenza di un significativo declino cognitivo da un precedente livello di prestazioni in uno o più domini cognitivi (attenzione complessa, funzione esecutiva, apprendimento e memoria, linguaggio, funzione percettivo-motoria o cognizione sociale) basato su:

1. Preoccupazione dell'individuo, di un informatore attendibile o del clinico che vi è stato un significativo declino delle funzioni cognitive; e
2. Una significativa compromissione della performance cognitiva, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in loro assenza, da un'altra valutazione clinica quantificata.

B. I deficit cognitivi interferiscono con l'indipendenza nelle attività quotidiane (per es., come minimo, necessitano di assistenza nelle attività strumentali complesse della vita quotidiana, come pagare le bollette o gestire i farmaci).

C. I deficit cognitivi non si verificano esclusivamente nel contesto di un delirium.

D. I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (per es., disturbo depressivo maggiore, schizofrenia).

Specificare se dovuto a: Malattia di Alzheimer, Degenerazione frontotemporale, Malattia a corpi di Lewy, Malattia vascolare, Trauma cranico, Uso di sostanze/farmaci, Infezione da HIV, Malattie da prioni, Morbo di Parkinson, Malattia di Huntington, Altra condizione medica, Eziologie molteplici, Senza specificazione.

Specificare se: con o senza alterazione comportamentale.

Specificare la gravità attuale: lieve, moderata o grave.

1.1.2 Il disturbo neurocognitivo minore

Il termine disturbo neurocognitivo minore, anche detto *Mild Cognitive Impairment* (MCI), si riferisce ad un modesto declino cognitivo che non interferisce con il funzionamento dell'individuo nelle attività di vita quotidiana. Si configura come una condizione di confine tra l'invecchiamento non patologico e il disturbo neurocognitivo maggiore (Lucchelli & Papagno, 2018). Il concetto di MCI permette di identificare una popolazione a rischio di progressione verso la demenza.

Nel corso degli anni, svariati sono stati i tentativi di identificare quella "terra di mezzo" in cui si collocano i soggetti con un declino cognitivo non sufficiente per soddisfare i criteri della demenza. Il primo a cimentarsi in questa impresa fu Kral nel 1962, che utilizzò il termine *senescent forgetfulness* per definire la presenza di un disturbo isolato di memoria (Marra & Quaranta, 2020).

Nel 1997, Petersen ha definito il *Mild Cognitive Impairment* come "uno stato in cui una singola funzione cognitiva, solitamente la memoria, è compromessa in una misura maggiore di quanto ci si aspetterebbe per l'età; tuttavia, il paziente non soddisfa i criteri per una diagnosi di demenza" (Petersen, 1997).

I primi studi sul disturbo avevano identificato il deficit di memoria come condizione necessaria per la diagnosi, ma studi più recenti hanno permesso la distinzione tra due macrocategorie, sulla base della presenza o assenza della compromissione mnestica: MCI amnesico e MCI non amnesico (Marra & Quaranta, 2020). Inoltre, a seconda del numero di domini cognitivi coinvolti, è possibile distinguere tra MCI a singolo dominio o a dominio multiplo.

Dal tipo compromissioni che caratterizzano l'MCI dipende significativamente la progressione del declino cognitivo. Da alcuni studi è emerso che i pazienti con MCI amnesico hanno una probabilità doppia di ricevere una diagnosi di demenza entro due anni e mezzo (Lucchelli & Papagno, 2018). Questo perchè l'MCI amnesico a singolo dominio sembra essere più frequentemente causato dalla Malattia di Alzheimer (Alzheimer's Disease, AD), costituendone un sintomo della fase prodromica. Al contrario, nel caso dell'MCI multidominio non amnesico è più probebile un'evoluzione del quadro verso demenze di eziologia diversa.

Il primo dominio ad essere indagato, sia in modalità verbale che in modalità visuospaziale, è quello della memoria episodica, proprio al fine di definire se l'MCI sia

amnesico o non amnesico. È fondamentale che vengano valutate entrambe le modalità perché il deficit, nelle fasi iniziali, può manifestarsi in maniera selettiva, lasciando inalterata una delle due (Marra & Quaranta, 2020).

Alla valutazione testistica quantitativa, è auspicabile affiancare quella qualitativa, in modo da verificare la dissociazione tra la capacità di richiamo attivo, associata all'attività dell'ippocampo e della corteccia prefrontale, e quella di riconoscimento, associata all'attività della corteccia peririnale ed entorinale laterale. Questo aspetto è particolarmente rilevante, poiché un quadro clinico caratterizzato da un deficit di memoria che persiste nei compiti di riconoscimento, soddisfa i criteri diagnostici per l'AD prodromica (Dubois et al., 2010, citato in Marra & Quaranta, 2020).

A livello mnestico, sono di particolare rilevanza anche il deficit di memoria prospettica, probabilmente associato ad un deficit esecutivo, e il deficit di memoria semantica. In vari studi sulle fasi precliniche dell'AD, il deficit di memoria semantica si è mostrato predittivo della comparsa del deficit di memoria episodica svariati anni dopo e, di conseguenza, un buon predittore di un disturbo prodromico AD in fase iniziale (Marra & Quaranta, 2020).

Il quantitativo di evidenze riguardo le compromissioni che caratterizzano l'MCI non amnesico è notevolmente minore, ma le funzioni più comunemente coinvolte sono la capacità di pianificazione e *problem solving*, la capacità di inibizione e la memoria di lavoro.

Tabella 1.2 – I criteri diagnostici del Disturbo Neurocognitivo Minore (APA, 2013)

Criteri diagnostici del Disturbo Neurocognitivo Minore – DSM-5

A. Evidenza di un modesto declino cognitivo da un precedente livello di prestazioni in uno o più domini cognitivi (attenzione complessa, funzione esecutiva, apprendimento e memoria, linguaggio, funzione percettivo-motoria o cognizione sociale) basato su:

1. Preoccupazione dell'individuo, di un informatore attendibile o del clinico che vi è stato un lieve declino delle funzioni cognitive; e
2. Una modesta compromissione della performance cognitiva, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in loro assenza, da un'altra valutazione clinica quantificata.

B. I deficit cognitivi non interferiscono con l'indipendenza nelle attività quotidiane (per es., attività strumentali complesse della vita quotidiana, come pagare le bollette o gestire i farmaci, sono conservate, ma richiedono uno sforzo maggiore, strategie compensatorie o adattamento).

C. I deficit cognitivi non si verificano esclusivamente nel contesto di un delirium.

D. I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (per es., disturbo depressivo maggiore, schizofrenia).

Specificare se dovuto a: Malattia di Alzheimer, Degenerazione frontotemporale, Malattia a corpi di Lewy, Malattia vascolare, Trauma cranico, Uso di sostanze/farmaci, Infezione da HIV, Malattie da prioni, Morbo di Parkinson, Malattia di Huntington, Altra condizione medica, Eziologie molteplici, Senza specificazione

Specificare: con o senza alterazione comportamentale.

1.2 Manifestazioni e caratteristiche della Malattia di Alzheimer

L'AD è la forma di demenza più diffusa al mondo, e la sua prevalenza è in continua crescita. Studi statunitensi hanno dimostrato che nella popolazione con età maggiore ai 65 anni un individuo su nove ne è affetto, ed essa rappresenta la quinta causa di morte per questo target (Deng et al., 2024).

La malattia prende il nome dal famoso dottor Alois Alzheimer, esperto nella cura di neurosifilide e demenza vascolare, il quale prese in cura Auguste Deter, conosciuta come la prima paziente a manifestare la malattia. Auguste aveva 51 anni quando iniziò a manifestare le prime alterazioni comportamentali, seguite da disorientamento, deficit di memoria e del linguaggio, sia scritto che orale (Yang et al., 2016). Quando iniziarono ad essere compromesse le sue abilità funzionali della vita quotidiana, suo marito Karl la

portò al Frankfurt Mental Hospital dove venne presa in carico dal dottor Alzheimer; quest'ultimo offrì a Karl assistenza ospedaliera gratuita in cambio dell'accesso alle cartelle cliniche di Auguste e del suo cervello alla sua morte.

All'età di soli 55 anni, dopo aver completamente perso ogni autonomia, Auguste morì e il suo cervello fu messo a disposizione di Alzheimer per la biopsia.

Dalle prime osservazioni di Alzheimer emerse un generale assottigliamento della corteccia, al tempo considerata normale per persone con età maggiore ai 70 anni, in particolare in corrispondenza delle aree a cui fanno capo memoria, linguaggio e ragionamento. In più, venne inaspettatamente rilevata la presenza di grovigli neurofibrillari (Yang et al., 2016).

Qualche anno dopo Alzheimer pubblicò un report sulla storia medica di Auguste, e nel 1910, in un libro di Kraepelin, questo insieme di sintomi venne definito per la prima volta come "*Alzheimer's Disease*".

1.2.1 Neuropatologia e Biomarker

La fisiopatologia dell'AD è caratterizzata sia da sintomi positivi che negativi. La sintomatologia positiva, cioè che implica la presenza di attività patologica, comprende i grovigli neurofibrillari tau, le placche di β-amiloide, l'attivazione della glia e l'aumento del volume degli endosomi (Knopman et al.,2021). Quella negativa, che si riferisce alla perdita della normale funzionalità fisiologica, invece, comprende la perdita di omeostasi sinaptica, di neuroni e dell'integrità dei network neuronali.

La perdita di connessioni sinaptiche, la morte neuronale e la conseguente atrofia, che caratterizzano il quadro clinico negli stadi più avanzati di malattia, sono precedute da tre alterazioni neuropatologiche principali: i depositi di placche amiloidee, la degenerazione neurofibrillare causata da accumulo di proteina tau, e l'angiopatia amiloidea (Gainotti, Marra & Quaranta, 2019).

Le placche amiloidi si formano in risposta all'eccessiva degradazione della proteina precursore dell'amiloide (APP): le secretasi dividono l'APP in monomeri di β-amiloide (amyloid beta,Aβ) che vengono immessi nello spazio extracellulare, dove diventano altamente propensi all'aggregazione (Gainotti, Marra & Quaranta, 2019; Budelier & Bateman, 2020). Queste placche sono considerate uno dei primi eventi patogeni, che può precedere le manifestazioni cliniche della malattia di circa 15-20 anni (Gainotti, Marra & Quaranta, 2019).

Tutte le cellule del corpo umano producono questi monomeri; tuttavia, vengono prodotti e tendono ad aggregarsi maggiormente nelle aree con maggiore attività sinaptica (Knopman et al.,2021). Infatti, il numero di connessioni funzionali in una specifica area cerebrale è predittivo della quantità di peptidi di Aβ presenti in quella stessa area. In linea con quanto appena discusso, numerose evidenze sostengono che il deposito di Aβ avviene nelle regioni del *Default Mode Network*, un circuito cerebrale che entra in gioco quando il cervello è in uno stato di riposo, che comprende le aree temporo-parietali e la corteccia cingolata posteriore (Gainotti, Marra & Quaranta, 2019).

Poichè il *Default Mode Network* è altamente interconnesso con le aree temporo-mesiali, quali ippocampo e corteccia entorinale, e con le aree associative della corteccia, è plausibile che una disfunzione in queste regioni possa portare ad un'alterazione funzionale anche di aree cerebrali più distanti, seguendo il principio del fallimento a cascata della rete (Gainotti, Marra & Quaranta, 2019; Knopman et al., 2021).

In un cervello sano, i peptidi di Aβ vengono eliminati nel liquor oppure trasportati al di fuori della barriera ematoencefalica tramite il flusso sanguigno (Budelier & Bateman, 2020). Inoltre, alcuni studi hanno riscontrato la presenza di placche amiloidi in soggetti con prestazioni cognitive normali; perciò, sembra che possano essere benigne se non accostate alla presenza di tautopatia (Trejo-Lopez, Yachnis & Prokop, 2021),

Le placche amiloidi si espandono nel cervello seguendo un pattern specifico, in cui sono distinguibili cinque fasi (figura 1.1):

1. Primi depositi in neocorteccia;
2. Comparsa delle prime placche nelle regioni limbiche tra cui: corteccia entorinale, subicolo, amigdala e giro del cingolo;
3. Deposito Aβ nelle aree sottocorticali (gangli della base e talamo);
4. Coinvolgimento delle strutture del tronco encefalico (mesencefalo, ponte e midollo allungato);
5. Espansione delle placche anche nella corteccia.

Le prime due fasi sono associate ad assenza di sintomi, mentre nelle fasi 4 e 5 si presenta un quadro di demenza conclamata (Thal et al., 2002, citato in Trejo-Lopez et al., 2021)

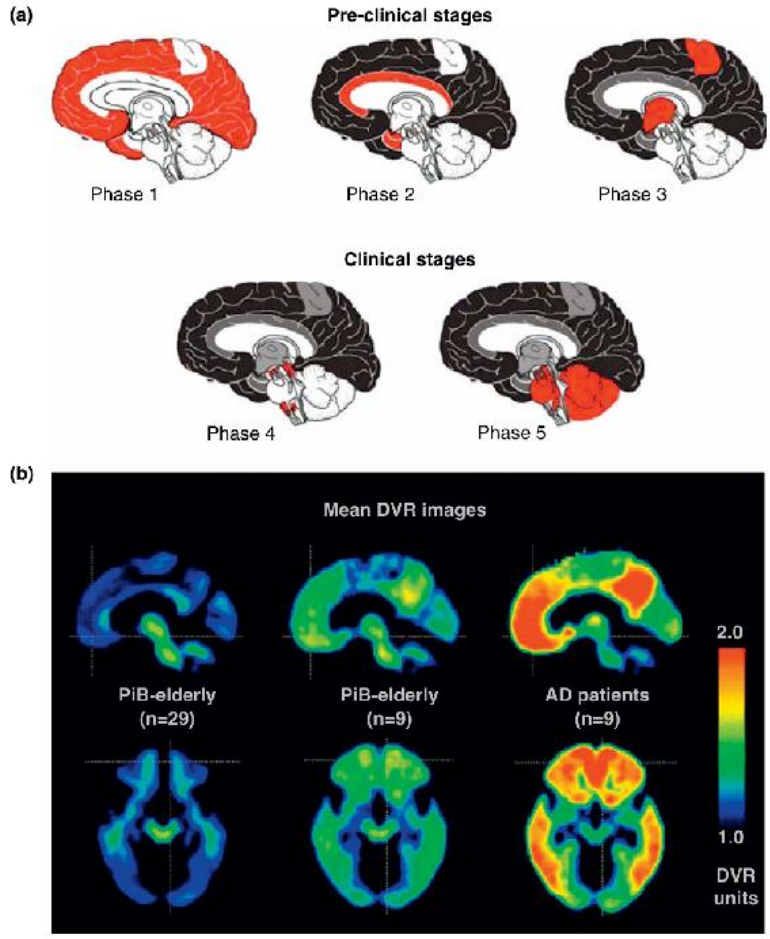


Figura 1.1 - Progressione dei depositi di amiloide valutata in diverse fasi dell'AD in (a) tessuti cerebrali post-mortem e (b) scansioni PET dell'amiloide in vivo (fonte: Ewers et al., 2011)

La proteina tau ha una funzione principalmente strutturale ed è presente nel citoplasma degli assoni, negli spazi pre- e post-sinaptici e nella membrana nucleare (Knopman et al., 2021). Le aggregazioni di proteina tau possono manifestarsi sotto tre forme: grovigli neurofibrillari, *neuropil threads* e neuriti distrofici. I grovigli neurofibrillari sono degli aggregati di proteina tau e sono la principale causa fisiopatologica della sintomatologia cognitiva, soprattutto quando la tautopatia inizia ad interessare il lobo temporale mediale. La tautopatia in questa specifica regione può verificarsi indipendentemente dalla presenza di Aβ; tuttavia, progredisce nelle altre aree del cervello solo in soggetti con elevati livelli di Aβ diffusi (figura 1.2) (Knopman et al., 2021).

Le manifestazioni cliniche seguono l'espansione della tautopatia verso le cortecce temporale, parietale e frontale, la quale è responsabile di un più rapido passaggio dallo

stadio preclinico a quello sintomatico di demenza vera e propria. Infatti, il fenotipo clinico è fortemente dipendente dalle aree colpite dalla tautopatia, al contrario di quanto accade per le placche amiloidi (Knopman et al., 2021).

Nelle fasi iniziali di malattia, la tautopatia interessa principalmente la corteccia entorinale e l'ippocampo, entrambe aree indispensabili per l'apprendimento di nuove informazioni e per l'attribuzione di significato. Tali funzioni rientrano tra le prime ad essere gravemente intaccata dalla malattia (Gainotti, Marra & Quaranta, 2019).

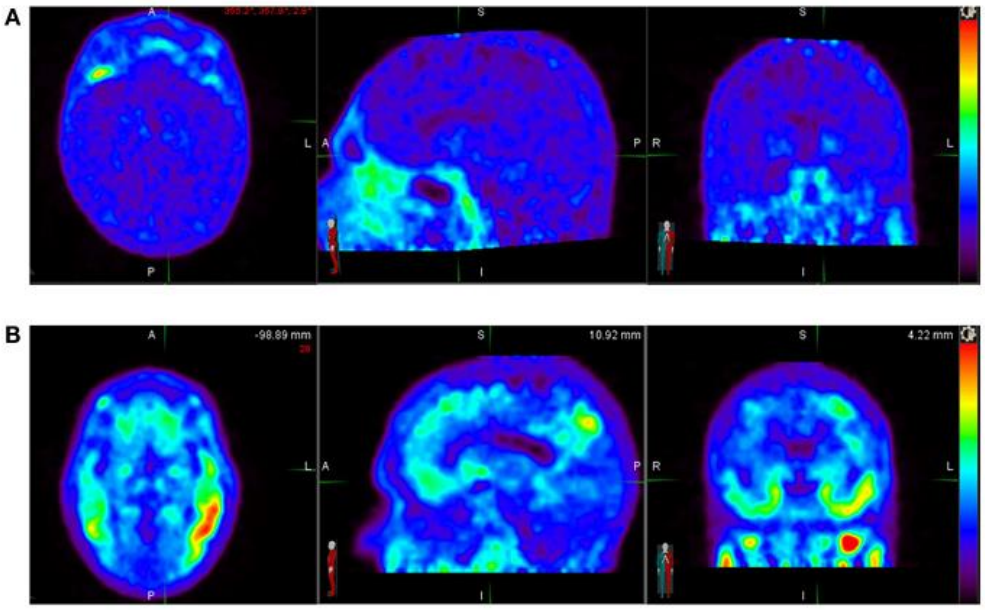


Figura 1.2 – Confronto tra la tau-PET di (A) un individuo anziano cognitivamente normale e (B) un individuo con Malattia di Alzheimer (James, Doraiswamy, & Borges-Neto, 2015).

Negli ultimi decenni sono stati fatti dei notevoli progressi nello studio dei meccanismi fisiopatologici alla base dell'AD, che hanno portato all'identificazione di biomarcatori antemortem, rendendo possibile la formulazione di una diagnosi con un livello di accuratezza abbastanza elevato, prima dell'esame autoptico.

Sono stati individuati tre tipi di strumenti di indagine:

- ***Imaging biomarkers***.

  I primi strumenti utilizzati nella valutazione di pazienti con decadimento cognitivo sono stati la tomografia computerizzata (CT), la tomografia a emissione di positroni con Fluoro-Desossiglucosio (FDG-PET) e la risonanza magnetica per

immagini (MRI). Per ovviare alla mancanza di specificità di questi strumenti per la rilevazione di *biomarker AD*, nel 2004 è stata introdotta la Aβ – PET, cioè un particolare tipo PET con traccianti per la β-amiloide, grazie a cui è possibile individuare l'accumulo di placche e, conseguentemente, aumentare la precisione della diagnosi di AD (Knopman et al., 2021).

Questi strumenti vengono utilizzati in maniera congiunta per stabilire con maggiore accuratezza il livello di progressione della malattia.

Gli individui con decadimento cognitivo e PET positiva per Aβ mostrano, tramite MRI, un'atrofia della corteccia temporale e parietale più avanzata rispetto a quelli senza elevati livelli di Aβ, e un conseguente declino cognitivo direttamente proporzionale all'estensione dell'atrofia (Knopman et al., 2021).

Inoltre, la perdita di volume nell'ippocampo e nelle aree temporo-parietali sembra essere preceduta da un ipometabolismo nelle stesse aree, riscontrabile tramite l'uso della FDG-PET. Quest'ultimo strumento di valutazione sembra essere molto utile nel determinare lo stadio di malattia, la prognosi nel breve periodo e nel distinguere tra i diversi fenotipi della malattia, soprattutto se associata alla Aβ – PET (Knopman et al., 2021).

I risultati dell'Aβ – PET *in vivo* sembrano correlare direttamente con il numero di placche osservabili post-mortem (Trejo-Lopez, Yachnis & Prokop, 2021).

È stata sviluppata anche la PET con i traccianti per la proteina tau, utile per la rilevazione della tautopatia, la quale è predittiva dell'outocome cognitivo (Knopman et al., 2021).

- ***Cerebrospinal Fluid (CSF) biomarkers***.

  I biomarcatori del liquido cerebrospinale più importanti sono: la riduzione dell'Aβ42 e l'aumento della p-tau181 e della t-tau.

  La riduzione di Aβ nel liquor viene utilizzata come predittore della presenza di placche amiloidi nelle aree cerebrali. Questo biomarcatore è stato incluso nelle linee guida del National Institute on Aging e dell'Alzheimer's Association (Budelier & Bateman, 2020).

  Per quanto riguarda la proteina tau, invece, sono due le forme più importanti da tenere in considerazione: la p-tau181 e la t-tau. Mentre l'aumento della p-tau181 è considerato un marcatore specifico della tautopatia correlata alla Malattia di

Alzheimer, l'aumento della t-tau è da considerare come marcatore generale di neurodegenerazione, ed entrambe sono aumentate in quadri di MCI e di demenza da Malattia di Alzheimer (Knopman et al., 2021).

- ***Blood-based biomarkers***.
  I biomarcatori ematici sono una novità rispetto agli altri appena visti e, in quanto tali, necessitano ancora di approfondimenti. A causa della loro ancora scarsa validità e affidabilità, sono da considerare come strumenti candidati per lo screening e non come veri e propri biomarcatori diagnostici.

1.2.2 Criteri diagnostici: evoluzione e pratica clinica

Nel 1984 vengono formulati i primi criteri diagnostici, grazie al lavoro congiunto del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke e dell'Alzheimer's Disease and Related Disorders Association NINCDS-ADRDA.
Secondo queste prime linee guida, la diagnosi deve basarsi su una valutazione clinica e cognitiva dei sintomi tipici della malattia, tra cui: progressiva perdita di memoria, deficit motori, deficit linguistici e deficit percettivi (Budelier & Bateman, 2020). Vengono presi in considerazione in maniera congiunta gli aspetti clinici e neuropatologici per assegnare diagnosi di possibile, probabile o definitiva Malattia di Alzheimer (Reitz & Mayeux, 2014). La diagnosi di *probable AD* viene formulata a seguito di una atrofia cerebrale diffusa documentata tramite CT; mentre, quella di *possible AD* viene assegnata a quei quadri clinici in cui non è possibile escludere con certezza altre cause eziologiche (Budelier & Bateman, 2020).
In seguito, nel 2007, l'International Working Group (IWG) for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease propone di includere nei criteri diagnostici la presenza dei biomarcatori, con l'obiettivo di essere in grado di fornire una diagnosi in tutti gli stadi di malattia, da quelli asintomatici a quelli di demenza severa, e non solo in quelli finali (Dubois et al., 2014). Il fine ultimo è quello di arrivare ad una diagnosi il quanto più precoce possibile in modo da intervenire in maniera tempestiva con strategie di prevenzione. Con queste nuove linee guida diagnostiche, la diagnosi di Malattia di Alzheimer inizia ad includere anche lo stadio prodromico.
I criteri formulati dall'IWG nel 2007, quindi, hanno introdotto la possibilità di fare diagnosi di AD *in vivo*, stabilendo come condizione necessaria la presenza di due caratteristiche fondamentali:

- la presenza di un deficit di memoria episodica che non migliora in compiti di riconoscimento, il quale non è presente di altre forme di demenza e, quindi, è altamente specifico per AD;
- la presenza dei biomarcatori sia della proteina tau che della β-amiloide, documentabili tramite MRI, PET, CT e analisi del liquor (Dubois et al., 2014).

Nel 2010, l'IWG perfeziona le precedenti linee guida, introducendo una nuova distinzione tra malattia clinica, cioè la manifestazione dei segni e dei sintomi a livello macroscopico, e patologia, cioè l'insieme delle alterazioni neuropatologiche microscopiche osservabili post-mortem. Viene quindi compiuto un ulteriore passo in avanti: viene introdotto lo stadio preclinico di malattia, in cui sono presenti le anomalie patologiche a livello cerebrale, ma il soggetto è completamente asintomatico. Inoltre, in questa nuova versione vengono introdotte le manifestazioni atipiche di malattia (Dubois et al., 2014).

Nel 2011, il National Institute on Aging e l'Alzheimer's Association hanno collaborato per la formulazione di nuovi criteri diagnostici che comprendono l'inclusione dei biomarcatori e una nuova divisione in stadi: *preclinical AD*, *Mild Cognitive Imparment* e demenza (Budelier & Bateman, 2020). Sono previsi tre distinti gruppi di criteri, uno per ogni stadio di malattia. Per lo stadio di MCI e per quello di demenza sono previsi tre livelli di probabilità: alto, intermedio e improbabile (Dubois et al., 2014).

La stadiazione è stata elaborata sulla base dell'ipotesi della cascata amioloide, secondo cui gli eventi patologici seguono questo ordine: accumulo placche amiloidi, insorgenza della patologia tau che causa neurodegenerazione e, infine, insorgenza di sintomi cognitivi (Dubois et al., 2021).

Nel 2016 è stato proposto lo schema ATN (β-amiloide – tau – neurodegenerazione) che divide i biomarcatori per categorie e prevede punteggi dicotomici in base alla loro presenza o assenza (Budelier & Bateman, 2020). In questo contesto, lo stadio preclinico, e quindi la sola presenza di biomarcatori, diventa sufficiente per formulare la diagnosi di Malattia di Alzheimer. Successivamente, nel 2018, la diagnosi diventa incentrata esclusivamente sui biomarcatori, anche in assenza di sintomatologia cognitiva (Dubois, 2021).

In questo modo, la Malattia di Alzheimer diventa una "condizione puramente biologica" dissociata dai fenotipi clinici. Questo cambiamento comporta alcuni limiti come, ad

esempio, la bassa accuratezza predittiva della diagnosi, perché i biomarcatori, da soli, non sono in grado di predire l'evoluzione del quadro clinico, e la difficoltà nella diagnosi differenziale con altre malattie neurodegenerative (es. demenza a Corpi di Lewy) (Dubois et al., 2021).

Per questo motivo, nel 2021, la comunità scientifica si è raccomandata che gli individui asintomatici ma positivi ai biomarcatori vengano classificati come "a rischio di progressione", senza però fornirgli una vera e propria etichetta diagnostica. In questo modo, la malattia torna ad essere considerata una condizione biologico-clinica, la cui diagnosi può essere formulata solo a seguito di un dettagliato *assessment* cognitivo e dell'accertata positività ai biomarcatori (Dubois et al., 2021).

Nel 2023 il National Institute on Aging e l'Alzheimer Association hanno fornito una revisione delle linee guida, proponendo un nuovo approccio alla malattia. La malattia di Alzheimer viene di nuovo definita come condizione biologica, in cui la presenza di sintomi è utile solo a stabilire lo stadio e la gravità della patologia. Viene proposta la distinzione tra "disease phase", cioè lo stadio in cui l'individuo è asintomatico e positivo ai biomarcatori, e "illness phase", cioè lo stadio in cui la performance cognitiva è compromessa (Bianchetti et al., 2023).

Tuttavia, dal 2024 l'IGW continua a sostenere che l'AD sia da considerare come condizione biologico-clinica, la cui diagnosi può essere formulata solo nello stadio prodromico e di demenza, in presenza dei biomarcatori della neuropatologia. Secondo l'IGW, è bene che la presenza dei biomarcatori in individui privi di compromissioni cognitive venga indagata solo a scopi non diagnostici, in modo da individuare la popolazione a rischio e poter attivare degli interventi di prevenzione (Dubois et al., 2024).

Da un punto di vista pratico, l'iter diagnostico segue tre tappe fondamentali: la raccolta dei dati anamnestici, il colloquio con il paziente e la valutazione testistica. La diagnosi viene fornita dopo almeno due osservazioni consecutive a distanza di 6-12 mesi, e in presenza di positività ad almeno un biomarcatore (Papagno & Zappini, 2020).

Secondo Papagno e Zappini (2020), "il sospetto di AD va posto quando una persona al di sopra dei 50 anni presenti un disturbo della memoria insorto insidiosamente e a evoluzione lentamente ingravescente, tale da interferire con le attività della vita quotidiana" (p. 50).

L'anamnesi è mirata a verificare l'interferenza dei sintomi cognitivi con il funzionamento quotidiano dell'individuo e, per essere attendibile, deve essere condotta con l'aiuto di un familiare. Nella maggior parte dei casi, è proprio il familiare a chiedere un consulto specialistico notando delle modificazioni comportamentali piccole e graduali, o sporadiche ma clamorose.

Molto spesso l'inizio delle fragilità cognitive viene individuato a partire da un evento di vita importante, come la perdita di un caro o il pensionamento, ma è più verosimile che questo evento abbia solo contribuito ad indebolire le strategie compensatorie, facendo venir meno il fenomeno della facciata.

Durante il colloquio con il paziente, è importante prestare attenzione agli aspetti non verbali della comunicazione, che possono far emergere il fenomeno della titubanza cognitiva: il paziente appare incerto, come se stesse affrontando un compito complesso, anche quando gli viene chiesto di rispondere a domande banali o di effettuare compiti semplici, e tende a ricercare lo sguardo del suo accompagnatore sperando di ricevere aiuto e conforto (Papagno & Zappini, 2020).

Inoltre, il colloquio è fondamentale per la valutazione dell'anosognosia, cioè la mancanza di consapevolezza per il disturbo. La maggior parte dei pazienti tende a negare l'evidenza, rendendo più difficile la gestione della malattia. D'altra parte, invece, alcuni pazienti ammettono le proprie fragilità, sviluppando spesso una depressione reattiva.

Infine, c'è la fase di somministrazione dei test neuropsicologici, che comprende i test di valutazione globale e quelli specifici, che esplorano più ambiti cognitivi, tra cui la memoria, il linguaggio, l'orientamento, l'attenzione e le abilità prassico-costruttive. Il primo ambito da indagare è quello della memoria episodica, in quanto il tratto neuropsicologico distintivo della malattia è proprio un disturbo di memoria episodica caratterizzato da un deficit di rievocazione libera, che non migliora in compiti di riconoscimento con facilitazioni (Papagno & Zappini, 2020).

1.2.3 Manifestazioni cliniche tipiche e atipiche

Le manifestazioni cliniche dell'AD possono variare in maniera significativa tra gli individui: al quadro sintomatologico tipico, principalmente di natura mnestica, si accostano le manifestazioni atipiche, in cui vengono compromesse le funzioni cognitive extramnestiche.

Nel fenotipo tipico, quindi, i deficit cognitivi interessano primariamente la memoria. Durante la progressione della malattia, compaiono gradualmente nuovi sintomi che interessano il linguaggio, le funzioni visuo-spaziali, e le funzioni esecutive (Zvěřová, 2019). La sintomatologia cognitiva rispecchia la graduale estensione delle alterazioni neuropatologiche all'interno delle aree cerebrali, partendo dalle aree retrorolandiche fino ad interessare le aree frontali (Papagno & Zappini, 2019).

È fondamentale che, in sede diagnostica, i sintomi vengano differenziati da quelli del normale invecchiamento, in cui personalità e interessi degli individui rimangono stabili, così come aspetti comportamentali che riguardano i livelli di iniziativa, motivazione, socievolezza, empatia e affetto (Atri, 2018).

Nello stadio preclinico di malattia, quando ancora i deficit cognitivi non sono presenti, è molto comune che si manifestino sintomi psichiatrici come ansia, depressione, apatia e ritiro sociale. A questi, durante il decorso della malattia, si aggiungono aggressività, agitazione e sintomi neuropsichiatrici come deliri e allucinazioni (Atri, 2018).

Il disturbo di memoria episodica, considerato come patognomonico, riflette il danno neuropatologico precoce a carico di ippocampo e corteccia entorinale (Gainotti, Marra & Quaranta, 2019). Esso si manifesta inizialmente con dimenticanze relative a eventi quotidiani poco significativi, per poi estendersi a episodi più rilevanti e meno frequenti (Papagno & Zappini, 2019).

Inoltre, il deficit mnestico provoca un appiattimento della curva di apprendimento, documentabile tramite test neuropsicologici che richiedono l'apprendimento di liste di parole, come il test delle 15 parole di Rey. Da un punto di vista qualitativo, questo tipo di test mette in luce anche un'anomalia nell'effetto di posizione seriale, un fenomeno grazie a cui gli elementi presentati per primi (effetto *primacy*) e per ultimi (effetto *recency*) vengono ricordati con meno fatica. Nei pazienti con AD, l'effetto *primacy* è notevolmente ridotto, mentre quello *recency* è più robusto. Sembra essere il parziale risparmio della memoria a breve termine a evitare che gli ultimi elementi vengano persi, al contrario dei primi che soccombono al deficit di consolidamento della traccia mnestica (Gainotti, Marra & Quaranta, 2019).

La compromissione neuropatologica delle strutture temporali mesiali è responsabile di un altro degli aspetti distintivi delle manifestazioni cliniche della malattia: la prestazione di memoria è deficitaria sia nelle prove di richiamo libero che in quelle di riconoscimento

con facilitazioni. La mancanza di vantaggio tratto dalle facilitazioni, non riscontrabile nelle altre forme di demenza, è un elemento fondamentale per compiere diagnosi differenziale precoce.

Altri domini mnestici ad essere deficitari sono: la memoria prospettica, la cui compromissione sembra essere molto precoce, anche se sono poche le possibilità di valutarla in maniera formale; e la memoria autobiografica, la cui alterazione sembra dipendere da un deficit di accesso alla traccia mnestica (Papagno & Zappini, 2019). Quest'ultima è facilmente riscontrabile durante il colloquio diretto con il paziente e interessa principalmente i ricordi di natura episodica, lasciando parzialmente conservata la componente semantica. La spiegazione di questo fenomeno risiede nel fatto che la rievocazione dei ricordi di natura semantica sembra essere indipendente dalla funzionalità dell'ippocampo, al contrario di quanto accade per i ricordi di tipo episodico (Nadel et al., 2007 citato in Gainotti, Marra & Quaranta, 2019).

I deficit che interessano le aree cognitive extra-mnestiche compaiono in un secondo momento.

I **disturbi linguistici**, caratterizzati da un'ampia variabilità, sembrano essere connessi ad un disturbo della memoria semantica e del sistema semantico lessicale, causato dall'estensione del danno neuropatologico alla corteccia temporale inferiore, alle regioni temporo-polari, al giro fusiforme e ad alcune strutture frontali (Zahn et al., 2006; Joubert et al., 2010, citati in Gainotti, Marra & Quaranta, 2019, p. 929). La conseguenza clinica di questa disfunzione si manifesta nelle prove di fluenza semantica, in cui si assiste al fenomeno del dry up; nei disturbi di denominazione, caratterizzati da anomie, circonlocuzioni ed errori semantici; e nei paradigmi di priming, da cui, però, emergono risultati contrastanti.

La comprensione è relativamente preservata nei primi stadi di malattia; tuttavia, la prestazione peggiora significativamente all'aumentare della difficoltà della frase e, quindi, del carico cognitivo, evidenziando l'effetto del disturbo di memoria di lavoro e di quello di memoria semantica.

Negli stadi avanzati di malattia, l'**afasia** diventa sempre più grave, caratterizzata da anomie sempre più frequenti fino al fenomeno dell'empty speech: un eloquio fluente ma privo di valore comunicativo. L'unico aspetto preservato è quello della ripetizione,

configurando un quadro simile a quello di un'afasia transcorticale sensoriale (Papagno & Zappini, 2019).
I disturbi del linguaggio interessano anche le abilità di scrittura, tra le prime ad essere compromesse, verosimilmente a causa della compromissione delle aree parietali (Papagno & Zappini, 2019).

La compromissione delle **funzioni visuo-spaziali** è molto comune negli stadi avanzati di malattia. Il primo sintomo è il disorientamento topografico, che inizia compromettendo l'apprendimento dei nuovi percorsi, fino ad interessare percorsi familiari. Si tratta di un sintomo particolarmente allarmante, soprattutto nei pazienti che tendono ad allontanarsi sistematicamente dal proprio domicilio, rischiando di perdersi o di mettersi in pericolo.
A questo si aggiungono altri sintomi come **l'aprassia costruttiva**, che rende difficoltoso per il paziente disporre oggetti in modo corretto in uno spazio limitato; l'agnosia visiva, che rende difficile il riconoscimento in modalità visiva di oggetti di uso quotidiano; e l'aprassia ideativa, che implica l'incapacità di mettere in atto la giusta sequenza di azioni per l'utilizzo di un oggetto (Papagno & Zappini, 2019).

Infine, nel decorso tardivo della malattia, in concomitanza con l'estensione delle alterazioni neuropatologiche alle regioni frontali, compaiono i deficit delle **funzioni esecutive**. Particolarmente alterate sono l'attenzione, in tutte le sue componenti, le abilità di *decision making* e quelle di *problem solving*, la flessibilità cognitiva, la capacità di ragionamento astratto, il controllo inibitorio. Questi deficit hanno un notevole impatto sulla vita quotidiana e si manifestano tramite risposte perseverative, difficoltà nell'adattare il proprio assetto cognitivo alle modificazioni ambientali e contestuali, problemi nella categorizzazione, nell'apprendimento e nell'applicazione delle regole, e incapacità nella comprensione e nella valutazione del rischio (Gainotti, Marra & Quaranta, 2019; Papagno & Zappini, 2019).

Nonostante la compromissione mnestica sia considerata il *core symptom* della Malattia di Alzheimer, esistono dei fenotipi atipici in cui la memoria rimane relativamente preservata. In queste forme non-amnestiche, la neuropatologia, osservata grazie all'esame autoptico, è esattamente la stessa riscontrabile nel fenotipo tipico, ma con una distribuzione diversa: l'ippocampo sembra essere inizialmente preservato, a scapito di

una maggiore compromissione delle aree corticali posteriori (Zvěřová, 2019; Papagno & Zappini, 2019).

Da uno studio di Murray e colleghi del 2012 sulla distribuzione della neuropatologia in diversi pazienti con il disturbo, è emerso che circa il 25% dei partecipanti mostrava una distribuzione atipica. I pattern atipici osservati erano due: una compromissione della neocorteccia, associata ad un risparmio delle aree ipoocampali; oppure una compromissione a livello temporo-limbico che non coinvolgeva le aree corticali (citato in Gainotti, Marra & Quaranta, 2019).

Tra le varianti atipiche sono distinguibili: l'afasia primaria progressiva (sintomatologia linguistica), l'atrofia corticale posteriore (sintomatologia visuo-spaziale), la variante frontale (sintomatologia comportamentale), la sindrome corticobasale e la disfunzione focale del lobo temporale.

L'**afasia progressiva primaria** nella sua variante logopenica, dovuta ad un danno significativo nella regione temporo-parietale posteriore di sinistra, si manifesta tramite anomie e compromissione delle abilità fonologiche e di ripetizione, relativo risparmio della produzione motoria del linguaggio, della struttura grammaticale e della comprensione di singole parole (Migliaccio & Montembeault, 2023). La sintomatologia è stata associata alla perdita della componente fonologica della memoria di lavoro (Gainotti, Marra & Quaranta, 2019).

Nell'**atrofia corticale posteriore**, invece, le aree interessate dalle compromissioni sono la corteccia parieto-occipitale e quella temporale posteriore, soprattutto di destra (Migliaccio & Montembeault, 2023). In base alla specifica area cerebrale coinvolta, sono stati individuati due sottotipi: la forma biparietale e la forma occipito-temporale.

Questa variante è caratterizzata primariamente da un progressivo disturbo visivo di natura centrale, accompagnato da un disturbo mnestico o linguistico di minore entità (Gainotti, Marra & Quaranta, 2019).

Questi pazienti hanno dei sintomi cognitivi e neuropsichiatrici complessivamente più lievi rispetto alle altre forme della malattia (Migliaccio & Montembeault, 2023).

Infine, la **variante frontale dell'AD** è difficilmente distinguibile dalla variante comportamentale della demenza fronto-temporale, a causa della sovrapponibilità tra le sintomatologie. In questa variante, riconducibile ad un danno delle regioni anteriori, devono essere presenti almeno due sintomi tra disinibizione, apatia, perdita di empatia,

iperoralità e iper- o ipofagia. Inoltre, deve essere presente un deficit esecutivo o mnestico, in assenza di sintomatologia nel dominio linguistico o visuospaziale (Migliaccio & Montembeault, 2023).

1.2.4 I fattori di rischio

I fattori di rischio per l'AD possono essere distinti in modificabili e non modificabili.

Fattori di rischio non modificabili

Tra le variabili demografiche, l'**età** è il più importante fattore di rischio per il decadimento cognitivo e AD. A livello cerebrale, questo sembra dovuto a due processi patologici che aumentano con l'invecchiamento: la demielinizzazione, con la conseguente compromissione della materia bianca, e la perdita di cellule nei nuclei del tronco encefalico, responsabili della regolazione noradrenergica e del controllo della produzione di β-amiloide (Bartzokis, 2011; Heneka et al., 2010, citati in Armstrong, 2019, p. 90).

Un altro fattore particolarmente rilevante è quello del **sesso**: 2/3 degli individui diagnosticati sono donne (Jauregi-Zinkunegi et al., 2024). Questa asimmetria nell'incidenza della malattia tra uomini e donne è dovuta alla complessa interazione tra sistema endocrino e nervoso, che si attua tramite processi differenti nei due sessi. Da uno studio di Than e colleghi del 2021 è emerso che età e sesso spiegano sinergicamente la neuropatologia della demenza, e che i pattern e le traiettorie di invecchiamento cerebrale differiscono in relazione a queste due variabili. Infatti, sembra che le donne, dopo una fase giovanile in cui sono più protette rispetto agli uomini, perdano questa "protezione" durante la mezza età, momento in cui la traiettoria di invecchiamento cerebrale diventa sovrapponibile a quella degli uomini, o, in alcuni casi, più sfavorevole.

Sono state documentate delle differenze in funzione del sesso anche nelle aree cerebrali colpite dal deposito di β-amiloide: negli uomini di mezza età esso sembra limitato alla corteccia cingolata posteriore, mentre nelle donne in menopausa è più diffuso, interessando, oltre alla corteccia cingolata posteriore, anche la corteccia frontale (Mosconi et al., 2018).

Inoltre, sembra che il rischio per le donne dipenda dalla loro storia ormonale: una maggiore durata della vita riproduttiva sembra essere associata ad un minore rischio di sviluppare la malattia. Infatti, un menarca precoce (prima dei 12 anni) e un'età più

avanzata all'inizio della menopausa sono associati ad un rischio più basso rispetto ad un menarca tardivo (dopo i 15 anni) e ad una menopausa precoce (Prabha et al., 2024).

Tra i fattori di rischio non modificabili, la **genetica** occupa un ruolo molto rilevante. Secondo Ballard e collaboratori (2011), a questo fattore è attribuibile il 70% del rischio di sviluppare Malattia di Alzheimer (citato in Silva et al., 2019).

I due principali geni di interesse sono l'APP, le cui mutazioni PSEN1 e PSEN2 sono associate ad un aumento della patologia amiloidea nelle forme precoci di Alzheimer, e l'APOE, interessato nella forma senile. Il gene APOE, collocato sul cromosoma 19, è responsabile della codifica dell'alipoproteina E, fondamentale per il metabolismo dei lipidi. Esistono tre alleli del gene APOE che sono distribuiti in maniera differente nella popolazione: ε2, ε3 e ε4. Quest'ultimo è l'allele associato al maggior rischio di sviluppare la malattia perché promuove la polimerizzazione e il deposito dell'amiloide, a differenza degli altri due alleli che contribuiscono alla rimozione del peptide e ne riducono il deposito (Silva et al., 2019).

La presenza dell'allele ε4 sul gene APOE non solo incrementa direttamente il rischio di sviluppare la malattia, ma potenzia gli effetti di altri fattori di rischio, come quelli riguardanti lo stile di vita (Imtiaz et al., 2014).

Infine, tra i fattori di rischio non modificabili è rilevante includere la storia familiare: il rischio di sviluppare demenza in individui tra i 65 e gli 80 anni è significativamente più alto per coloro che hanno un parente di primo grado affetto dalla malattia. Inoltre, il rischio è maggiore se i parenti affetti appartengono alla linea materna rispetto a quella paterna (Prabha et al., 2024).

Fattori di rischio modificabili

I fattori di rischio modificabili possono essere distinti in due grandi categorie: quelli relativi allo stile di vita e le patologie pregresse.

Fattori di rischio relativi allo stile di vita

Il **livello di istruzione**, essendo un *marker* di riserva cognitiva, è uno dei più potenti fattori di rischio modificabili. Esso è un fattore di rischio acquisito nelle prime fasi di vita, e, in media, contribuisce a circa il 5% dei casi di demenza nella popolazione generale (Livingston et al., 2024). Un più alto livello di istruzione, soprattutto in età infantile, sembra proteggere gli individui dalle manifestazioni cliniche della demenza, e sembra

diminuire il peso della genetica nei portatori dell'allele APOE ε4 (Imtiaz, et al., 2014, Livingston et al., 2024).

Il livello di istruzione non porterebbe ad una riduzione della neuropatologia, ma contribuirebbe ad innalzare significativamente la soglia oltre la quale la patologia si manifesta clinicamente (Imitiaz et al., 2014).

Continuare a formarsi per tutta la vita implicherebbe dei benefici sia a livello cognitivo che a livello cerebrale, con effetti sul volume e sullo spessore corticale nello stadio prodromico di malattia (Zhang et al., 2021). Allo stesso modo, l'impegno costante in attività cognitivamente stimolanti è correlato con un minor declino nella velocità di processamento e nelle abilità di memoria.

Oltre all'attività cognitiva, anche l'attività fisica ricopre un ruolo importante. Infatti, l'**inattività fisica** è stata identificata come fattore di rischio per lo sviluppo di demenza. Secondo quanto sostenuto da Livingston e collaboratori (2024), la relazione tra attività fisica e demenza sarebbe bidirezionale: l'inattività aumenta il rischio di sviluppare la malattia, e, allo stesso tempo, la progressione della demenza porta ad una maggiore sedentarietà.

L'attività fisica ad alta o moderata intensità durante la mezza età è associata ad un minor rischio di demenza di varia eziologia e di AD (Livingston et al., 2024). L'attività aerobica, nello specifico, comporta una consistente diminuzione della compromissione cognitiva. Essa, infatti, implica dei benefici per il dominio linguistico e per quello esecutivo, probabilmente grazie ai suoi effetti neuroprotettivi, oltre a migliorare i profili di rischio cardiovascolare (Imtiaz et al.,, 2014; Guadagni et al., 2020; Firth et al., 2018, citati in Zhang et al., 2021, p. 317).

È stata riscontrata una certa relazione anche tra rischio di demenza e **abitudini alimentari**: le diete ricche di grassi saturi aumentano il rischio di malattia, mentre la dieta Mediterranea, grazie al suo ricco apporto di antiossidanti, omega 3 e amminoacidi, è associata ad un rischio più basso (Imtiaz et al., 2014). Tuttavia, nel lavoro di Livingston e collaboratori (2024) viene messo in luce come i risultati a riguardo siano ancora contrastanti, motivo per cui il tipo di dieta non viene ufficialmente inserito nei fattori di rischio approvati dalla Lancet Commission.

Non molto chiara, invece, è la reazione tra rischio di demenza e **abuso di alcol** e **fumo**. Secondo alcuni studi, la nicotina avrebbe un ruolo neuroprotettivo e sarebbero le altre

4000 sostanze tossiche a causare stress ossidativo, neurodegenerazione e deposito di placche (Imtiaz et al., 2014). Molti studi hanno dimostrato che il fumo sia un robusto predittore di demenza, soprattutto durante la mezza età; e che gli ex fumatori siano esposti ad un rischio minore rispetto a quelli che continuano a fumare per tutta la vita (Imitiaz et al., 2014; Livingston et al., 2024). Tuttavia, da uno studio di Rusanen e collaboratori (2010) è emerso che questa relazione risulta significativa solo per i portatori dell'allele APOE ε4, indicando la presenza di una complessa interazione tra fumo e fattori genetici (citato in Imtiaz et al., 2014). Anche se alcune evidenze riguardo il ruolo del fumo sono poco chiare, la letteratura a disposizione è sufficiente perché sia raccomandato smettere.

Gli effetti dell'alcol sulla funzionalità cognitiva sono stati largamente indagati, ma i risultati registrati sono abbastanza in contrasto tra loro. In generale, l'abuso di alcol è considerato un fattore di aumentato rischio per la demenza (Silva et al., 2019). Tuttavia, alcuni studi hanno evidenziato come un consumo moderato di alcol sia considerabile un fattore protettivo dalla malattia (Imtiaz et al., 2014).

I **disturbi del sonno** sono di particolare rilevanza: gli individui con questi disturbi sono più a rischio di sviluppare demenza a causa di una ridotta capacità di smaltimento delle sostanze neurotossiche (Zhang et al., 2021). Infatti, la regolazione della β-amiloide è modulata dal ciclo sonno-veglia: la produzione e il rilascio è maggiore nei periodi di veglia, mentre lo smaltimento avviene principalmente durante il sonno (Knopman et al., 2021). La relazione tra demenza e disturbi del sonno è bidirezionale: da un lato la presenza di disturbi del sonno implica un aumentato rischio di demenza; dall'altro, tali disturbi, costituiscono spesso una delle prime manifestazioni della malattia (Silva et al., 2019).

Tra i fattori di rischio legati allo stile di vita vi sono anche i **fattori sociali**. Il rischio di demenza è significativamente più alto nelle persone che sono maggiormente isolate socialmente (Livingston et al., 2024). L'isolamento è associato ad un minor volume della sostanza grigia in molte aree cerebrali, soprattutto nella corteccia frontale e temporale (Livingston et al., 2024).

Oltre all'isolamento sociale vero e proprio, anche il senso di solitudine, definito come la percezione dell'individuo di non avere una rete sociale adeguata, sembra essere associato ad un maggiore rischio di demenza (Livingston et al., 2024).

Individui single o che hanno perso il coniuge a causa di un lutto, sarebbero più a rischio di sviluppare la malattia, soprattutto se portatori dell'allele APOE ε4 (Livingston et al., 2020; Silva et al., 2019; Zhang et al., 2021). Una spiegazione di questo aspetto sarebbe l'associazione tra l'essere coniugati e una rete di contatti sociali più ampia (Livingston et al., 2020). Un maggior coinvolgimento sociale, tramite il contatto con amici, la partecipazione ad attività di comunità e una relazione romantica sana, sono associati ad una notevole riduzione del rischio di ricevere una diagnosi di Alzheimer (Zhang et al., 2021). Questo perché tra gli effetti benefici del contatto sociale ci sono: l'aumento della riserva cognitiva, e la riduzione dello stress e dei processi infiammatori (Livingston et al., 2024).

Infine, l'**inquinamento ambientale** è stato individuato come uno dei fattori di rischio modificabili legati allo stile di vita. Modelli animali hanno mostrato che l'inquinamento atmosferico è responsabile dell'aumento delle malattie cardiovascolari, del deposito dell'Aβ, e della conseguente rapida neurodegenerazione (Livingston et al., 2020).

In particolare, le particelle $PM_{2·5}$ e PM_{10} (rispettivamente di diametro $\leq 2·5$ µm e ≤ 10 µm) portano ad un notevole accrescimento del rischio di demenza e di declino cognitivo (Livingston et al., 2024).

Le patologie pregresse

La presenza di patologie pregresse è un diretto fattore di rischio; tuttavia, tramite un adeguato controllo e trattamento, è possibile diminuire i danni alla sostanza bianca e rallentare il decadimento cognitivo (Imtiaz et al., 2014).

La **depressione** costituisce un rilevante fattore di rischio per lo sviluppo di AD e, in generale di demenza. Essa accresce la probabilità di manifestazione della malattia in tutte le fasi dell'età adulta. Tuttavia, in età avanzata, la relazione tra demenza e depressione diventa bidirezionale: da un lato essa rappresenta un fattore precipitante per la compromissione cognitiva e, dall'altro, è uno dei primi sintomi causati dalla demenza (Livingston et al., 2024). I livelli di depressione, e il conseguente rischio di demenza, risultano associati al livello di istruzione: essi, infatti, sono più alti in coloro che hanno un numero di anni di scolarità inferiore a otto (Livingston et al., 2024).

Nello specifico, la depressione non trattata farmacologicamente è associata ad un aumentato tasso di neuroinfiammazione, il quale, al contrario, risulta molto ridotto nei soggetti in trattamento, diminuendo il rischio di neurodegenerazione (Zhang et al., 2021).

Un massiccio corpo di evidenze ha messo in luce il ruolo del **diabete** come fattore di rischio per lo sviluppo di Alzheimer, soprattutto per i pazienti con maggiore gravità e durata della patologia (Livingston et al., 2020). Il meccanismo che lega diabete e AD è l'insulino-resistenza, la quale è responsabile di un aumento della neuropatologia dell'AD (Livingston et al., 2024).

Sembrerebbe essere determinante l'età d'esordio della patologia, con un rischio maggiore quando viene diagnosticata durante la mezza età, rispetto alla tarda età (Livingston et al., 2024). Questa condizione interagisce con altri fattori di rischio, portando a neuroinfiammazione, neurodegenerazione e malattie cerebrovascolari a causa della iperglicemia cronica (Imtiaz et al., 2014). Il diabete è associato a complicazioni vascolari sia a livello microscopico che a livello macroscopico, innalzando il rischio cardiovascolare e cerebrovascolare (Livingston et al., 2024).

Inoltre, il diabete non trattato sarebbe associato ad una maggiore tautopatia, e questo metterebbe in luce l'azione protettiva dei medicinali antidiabetici (Zhang et al., 2021).

Un'altra patologia rilevante è l'**ipertensione** che, oltre ad essere un fattore di rischio cardiovascolare, è un fattore di rischio per l'Alzheimer; tuttavia, questa relazione sembra essere dipendente dall'età: gli individui di mezza età con alta pressione sistolica sarebbero più a rischio, mentre, in età avanzata, sarebbero più a rischio quelli con una bassa pressione sistolica (Imtiaz et al., 2014; Zhang et al., 2021). Anche in questo caso, l'uso di farmaci antiipertensivi è associato ad effetto protettivo sulle funzioni cognitive e ad un minor rischio di sviluppare la patologia (Livingston et al. 2024).

Allo stesso modo, l'**ipercolesterolemia** è associata ad un aumentato rischio per la demenza perché porta a: aterosclerosi, aumento dei depositi di amiloide e scorretta funzionalità della barriera ematoencefalica (Imtiaz et al., 2014; Zhang et al., 2021). Secondo la Lancet Commission, alti livelli di colesterolo LDL e bassi livelli di colesterolo HDL sarebbero associati ad un maggiore rischio di AD durante la mezza età, ma non in età avanzata (Livingston et al. 2024). Inoltre, l'eccesso di colesterolo nel cervello sarebbe associato ad un maggiore rischio di ictus e ad un maggiore deposito di Aβ e tau.

In questo contesto, merita attenzione anche l'**obesità** come condizione che può portare a sviluppare la malattia. Anche in questo caso, come per l'ipertensione, la relazione sembra essere dipendente dall'età: durante la mezza età un alto indice di massa corporea (IMC) è associato ad un aumentato rischio, mentre in tarda età un IMC più alto è associato ad

un rischio più basso, grazie a dei meccanismi neuroprotettivi attribuibili agli adipociti (Imtiaz et al., 2014; Livingston et al. 2024). La relazione tra obesità e rischio di AD potrebbe essere mediata da altri fattori di rischio, in quanto essa è comune in soggetti che fanno poca attività fisica ed è associata a diabete e ipertensione (Livingston et al. 2024). Inoltre, un alto IMC è frequentemente associato ad alti livelli di cortisolo, infiammazione, e un peggiore stato di salute generale, fattori che possono contribuire all'insorgenza della demenza (Livingston et al. 2024).

Il **trauma cranico encefalico** (TCE) è associato ad un aumento della diffusione della tautopatia, e, di conseguenza, ad un maggiore rischio di sviluppare l'AD (Livingston et al., 2020). Gli individui di sesso maschile e quelli che subiscono il TCE prima dei 65 anni sono maggiormente esposti al rischio di demenza (Livingston et al., 2024). I meccanismi responsabili della neurodegenerazione causati dal TCE sono: danno assonale e conseguente insorgenza precoce delle proteinopatie, attivazione della microglia, e atrofia corticale (Livingston et al., 2024).

Infine, sono stati recentemente classificati come fattori di rischio per la demenza anche la **perdita dell'udito** e la **perdita della visione non trattata** (Livingston et al., 2024).

Capitolo 2

La menopausa come fattore di rischio non modificabile

Come accennato nel capitolo precedente, il sesso rientra nei fattori di rischio non modificabili per l'AD, la quale mostra una prevalenza significativamente maggiore nella popolazione femminile (Jauregi-Zinkunegi et al., 2024). I meccanismi biologici legati a questa differenza nella prevalenza della patologia tra uomini e donne sono individuabili, in parte, nella diversa interazione tra sistema endocrino e nervoso, che si traduce in traiettorie di invecchiamento cerebrale differenti (Than et al., 2021).

A livello ormonale, la vita di una donna è caratterizzata da fluttuazioni ormonali che seguono il ciclo mestruale. Alla fine della vita riproduttiva, gli ormoni ovarici smettono di essere prodotti, causando una serie di eventi a cascata che culminano con l'emergere delle manifestazioni sintomatologiche (Batulan et al., 2024). Molte di queste condizioni, che emergono durante la transizione menopausale, sono associate ad un aumentato rischio di sviluppare malattie neurodegenerative, e in particolare, AD (Brinton et al., 2015).

Il presente capitolo sarà dedicato all'analisi dei meccanismi fisiologici alla base della menopausa e delle manifestazioni sintomatologiche ad essa conseguenti, al fine di spiegarne il ruolo nell'innescare i meccanismi neuropatologici sottesi all'AD.

2.1 La menopausa naturale

La menopausa è uno stadio non patologico di transizione endocrina che segna la conclusione della vita riproduttiva di una donna, a causa dell'interruzione dell'attività ovarica e del conseguente calo della produzione degli ormoni ovarici, nello specifico estrogeno e progesterone (Gervais et al., 2025; Gnanasegar et al., 2024).

Quella di menopausa è una diagnosi retrospettiva che può essere formulata dopo 12 mesi dall'ultimo ciclo, in assenza di altre condizioni patologiche che possano spiegare il periodo di amenorrea (Talaulikar, 2022).

L'età media in cui si raggiunge la diagnosi è di 51 anni, con circa l'88% delle donne che rientra in un range tra i 40 e i 58 anni (Scheyer, 2018). Essa è influenzata da una serie di fattori demografici, socioeconomici e di stile di vita; ad esempio, le donne afroamericane riportano una maggiore durata della transizione menopausale, e uno status socioeconomico basso è associato ad un esordio precoce e ad una minore durata

(Talaulikar, 2022). Al contrario, livelli di istruzione più alti e, in generale, una migliore qualità di vita, sembrano essere associati a un esordio più tardivo e una minore gravità dei sintomi (Gnanasegar et al., 2024). Alcuni studi hanno messo in luce come una menopausa ad esordio tardivo, correlata ad una vita riproduttiva più lunga, sia associata ad un ritardo nel decadimento cognitivo e ad una riduzione della mortalità del 2% per ogni anno in più trascorso prima dell'inizio della menopausa (Kuh et al., 2018; Szoekeet al., 2021).

La menopausa può essere distinta in tre fasi: premenopausa, perimenopausa (o transizione menopausale) e postmenopausa. Questa categorizzazione può essere fatta in base alla lunghezza dei cicli mestruali, alla presenza di sintomi menopausali e alle alterazioni nei livelli di estrogeni e nel numero di follicoli antrali ancora disponibili (Gervais, Barth, & Lacreuse, 2025).

2.1.1 La transizione menopausale

Sono stati formulati dei criteri, chiamati Stages of Reproductive Aging Workshop +10 (STRAW+10), basati sulla frequenza e sulla regolarità del ciclo mestruale, in base a cui è possibile distinguere cinque stadi di menopausa: la fase riproduttiva tardiva (-3), la transizione menopausale iniziale (-2), la transizione menopausale tardiva (-1), la fase che segue l'ultimo ciclo mestruale (0), e l'inizio della postmenopausa (+1) (Harlow, Gass, Hall, et al., 2012, citato in Santoro et al., 2021; figura 2.1).

Nella fase riproduttiva tardiva, a causa del progressivo esaurimento della riserva ovarica, iniziano ad essere innescati dei meccanismi ormonali compensatori al fine di mantenere regolare il ciclo ovarico. Pattern mestruali irregolari possono essere i primi segnali ad indicare l'avvio verso la menopausa.

La fase che segue, quella di transizione menopausale iniziale, comincia quando si verifica una variazione nella durata del ciclo di almeno 7 giorni, registrabile almeno una volta nell'arco di tre mesi. È caratterizzata dall'esordio dei primi sintomi blandi e dal potenziamento dei meccanismi endocrini compensatori, come l'aumento della produzione dell'ormone follicolo-stimolante (FSH). A questa segue la transizione menopausale tardiva, in cui il periodo di amenorrea raggiunge i 60 giorni, che può durare da uno a tre anni. In questo stadio, la mancanza di estrogeni diventa preponderante e i meccanismi compensatori perdono la loro efficacia, portando ad un aumento significativo della sintomatologia (Santoro et al., 2021).

Durante la transizione, l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene perde sensibilità sia ai meccanismi di feedback positivo che a quelli di feedback negativo degli estrogeni, con un conseguente ciclo anovulatorio (Talaulikar, 2022).
L'ultimo stadio, quello di postmenopausa, è raggiunto a 12 mesi dall'ultimo ciclo mestruale, ed è caratterizzato da bassi livelli di estrogeni e progesterone e alti livelli di ormone follicolo-stimolante (Gervais, Barth, & Lacreuse, 2025; Santoro et al., 2021).

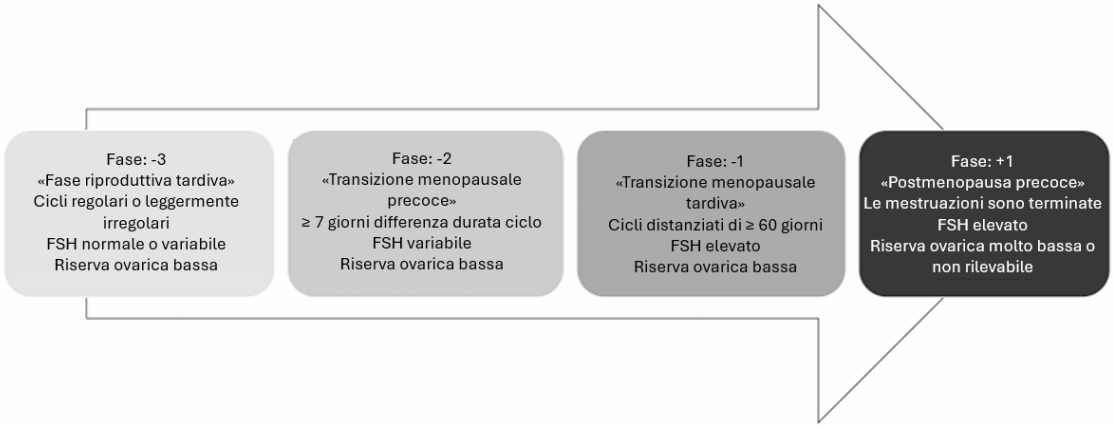


Figura 2.1 – Gli stadi di transizione menopausale e le loro caratteristiche (fonte: Santoro et al., 2021).

Le fluttuazioni ormonali che caratterizzano la transizione menopausale, sono accompagnate da cambiamenti fisici e psicologici. A livello fisiologico, la transizione menopausale è caratterizzata da uno stato di ipometabolismo (figura 2.2) con sintomi neurologici concomitanti, quali: difficoltà nella termoregolazione, disturbi del sonno e nel mantenimento dei ritmi circadiani, depressione e compromissione cognitiva (Scheyer, 2018). Le strutture neurali coinvolte, particolarmente sensibili al deficit estrogenico in quanto densamente popolate dai recettori degli estrogeni, includono ipotalamo, corteccia prefrontale, ippocampo, amigdala e corteccia cingolata posteriore (Scheyer, 2018).
Molte di queste condizioni che emergono durante la transizione menopausale sono associate ad un aumentato rischio di sviluppare malattie neurodegenerative, e in particolare, la Malattia di Alzheimer (Brinton et al., 2015). Infatti, durante la perimenopausa, un deficit a livello della regolazione estrogenica del glucosio è responsabile dello stato ipometabolico. Questo, insieme alla disfunzione mitocondriale e

al conseguente danno ossidativo, favorisce l'accumulo di placche amiloidi e la neurodegenerazione, aumentando il rischio di Alzheimer (Scheyer, 2018).

A sostegno di questo, da uno studio longitudinale di Mosconi e colleghi (2018) è emerso che la corteccia prefrontale, nota per essere particolarmente vulnerabile al danno metabolico, viene preferenzialmente colpita nelle donne a partire dalla perimenopausa, suggerendo un'estensione più ampia della neuropatologia rispetto agli uomini della stessa età. L'endofenotipo femminile della malattia di Alzheimer, infatti, sarebbe caratterizzato da un più rapido accumulo di placche amiloidi, da atrofia ippocampale e da riduzione della sostanza grigia a livello della corteccia parietale e temporale-mediale (Mosconi et al., 2018).

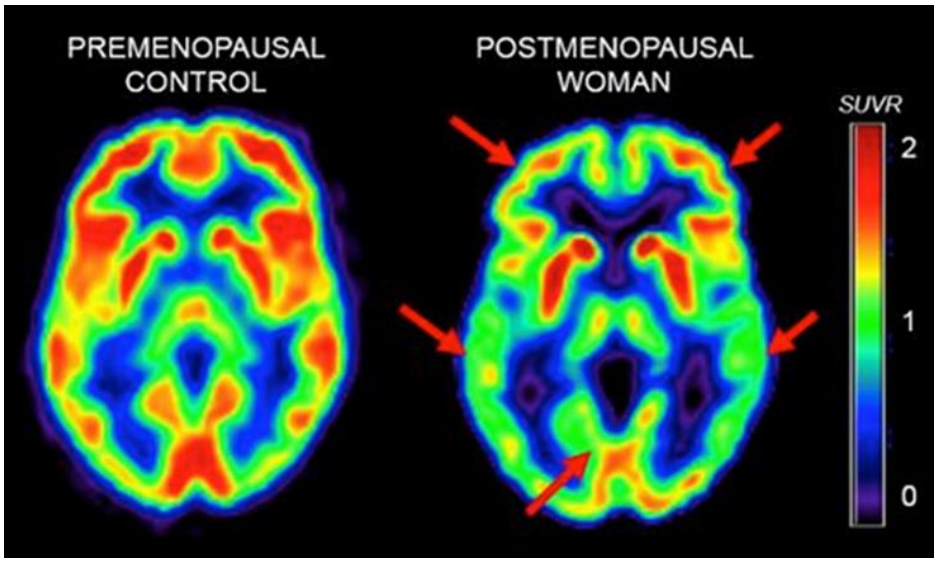


Figura 2.2 – Confronto tra due FDG-PET: a sinistra di una donna in premenopausa e a destra di una donna in postmenopausa (Scheyer, 2018).

La perimenopausa, quindi, può rappresentare una finestra di rapido invecchiamento cerebrale che, portando modificazioni anatomo-fisiologiche, riduce la riserva cerebrale (Than et al., 2021).

La neuropatologia dell'AD compare a livello cerebrale nello stadio prodromico, che coincide con gli anni di transizione menopausale, suggerendo una correlazione tra i cambiamenti ormonali e l'inizio della neurodegenerazione. Infatti, la comparsa della sintomatologia neurologica coincide con il periodo compreso tra l'età media della menopausa (50 anni) e l'età media di diagnosi di Alzheimer (70 anni) (Scheyer, 2018).

2.1.2 Ormoni e salute cerebrale

Nelle donne, gli ormoni sessuali presenti in maggiore concentrazione sono gli estrogeni e il progesterone sintetizzati in diverse parti del corpo.

Gli estrogeni sono sintetizzati principalmente dalle ovaie e, in misura minore, da fegato, ghiandole surrenali e cellule adipose (Szoeke et al., 2021).

Esistono tre tipi di estrogeni: estrone, estriolo ed estradiolo. Quest'ultimo è il più abbondante durante l'età fertile e una maggiore concentrazione di questo ormone è stata associata ad una maggiore densità sinaptica e, secondo modelli animali, ad una diminuzione dei biomarcatori della malattia di Alzheimer (Lee, Puri & Galea, 2021; Szoeke et al., 2021).

Gli estrogeni hanno una funzione neuromodulatoria e neuroprotettiva, e nello specifico regolano il trasporto di glucosio, la glicolisi aerobica, le funzioni mitocondriali e la conseguente produzione di ATP. La maggiore concentrazione di recettori per gli estrogeni è presente in aree fondamentali per la cognizione come la corteccia temporale mediale, la corteccia cingolata posteriore, la corteccia frontale, l'ippocampo e l'amigdala (Mosconi et al., 2018; Vearncombe & Pachana, 2009).

Gli estrogeni, oltre a modulare il metabolismo, sono implicati in una serie di funzioni neuronali, tra cui la formazione delle spine dendritiche, la corretta funzionalità della plasticità sinaptica, la neurotrasmissione e la neurogenesi. Infatti, le donne in postmenopausa mostrano una ridotta connettività in molte aree del cervello (Calle et al., 2024).

La menopausa è caratterizzata da una significativa diminuzione dei livelli di estradiolo ed estrone (Lee, Puri & Galea, 2021). Questi cambiamenti ormonali hanno un grande impatto a livello sistemico e, soprattutto, a livello di omeostasi cerebrale, contribuendo alla comparsa della sintomatologia tipica, tra cui sintomi vasomotori, disturbi del sonno e dell'umore, e compromissioni della funzionalità cognitiva.

Le conseguenze del drammatico calo estrogenico si riscontrano soprattutto a livello di neuroplasticità ippocampale, funzionalità dei circuiti nervosi, volume cerebrale, flusso sanguigno cerebrale e cognizione (Lee, Puri & Galea, 2021). Tuttavia, il deficit estrogenico coinvolge tutti i sistemi fisiologici, tra cui, ad esempio, quello osseo e cartilagineo: l'attività metabolica dei condrociti viene alterata, portando a una rapida degradazione della cartilagine (Batulan et al., 2024).

Durante la transizione menopausale, il cervello attiva dei meccanismi compensatori per sopperire alla diminuzione degli estrogeni e alla ridotta attività dei relativi recettori. Tuttavia, questa compensazione non avviene nello stesso modo per tutte le donne: in alcune può avvenire in maniera parziale o ridotta, contribuendo ad aumentare la variabilità del fenotipo neurologico della menopausa (Scheyer, 2018).

Il progesterone, invece, è prodotto dal corpo luteo, dalle ghiandole surrenali e, in gravidanza, dalla placenta. Viene sintetizzato a partire dal colesterolo e aumenta prima di ogni ovulazione, raggiungendo i livelli massimi durante la gravidanza per promuovere la crescita uterina (Szoeke et al., 2021).

Anche questo ormone sembra avere delle proprietà neuroprotettive e viene spesso associato all'estrogeno nelle terapie ormonali. Alcuni studi hanno messo in luce come la sua efficacia dipenda da fattori come dose, periodo di somministrazione, età e combinazione con altri ormoni (Szoeke et al., 2021).

Oltre agli estrogeni, le alterazioni nei livelli ormonali coinvolgono anche altri ormoni. Sono riscontrabili:

- maggiori livelli di ormone follicolo-stimolante, con conseguente aumento del tessuto adiposo e perdita di cellule ossee;
- ridotti livelli di progesterone, che aumentano la neuroinfiammazione;
- ridotti livelli di ormoni ovarici non steroidei, responsabili di un aumento dell'incidenza di aterosclerosi e patologie cardiovascolari (Batulan et al., 2024).

Le fluttuazioni ormonali che caratterizzano la menopausa, essendo associate ad un aumento di neuropatologia, neurodegenerazione e compromissione cognitiva, potrebbero dunque rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di AD.

Alcuni degli studi che hanno indagato questa associazione hanno ipotizzato un ruolo modulatorio delle varianti dell'allele APOE. Sembrerebbe che le donne portatrici dell'allele APOE ε4 risentirebbero maggiormente della perdita dei fattori neuroprotettivi legati agli estrogeni, configurandosi come popolazione a rischio, al contrario delle portatrici della variante ε2 (Batulan et al., 2024).

2.1.3 La terapia ormonale in menopausa

La terapia ormonale sostitutiva viene prescritta alle donne in peri- e post menopausa per compensare la carenza di ormoni ovarici endogeni, al fine di alleviare i sintomi

neurologici, rallentare la degradazione ossea e preservare la salute urogenitale (Mills, Faull & Kwakowsky, 2023; Szoeke et al., 2021).

Gli effetti della terapia ormonale sulla salute delle donne, e in particolare sulla salute cognitiva e cerebrale, sono stati indagati a lungo, fin dalla metà degli anni '70.

Alcuni studi condotti negli anni '90 hanno messo in luce i benefici della terapia su neuropatologia, cognizione e rischio cardiovascolare, suggerendo, inoltre, una correlazione tra trattamento e riduzione del rischio di AD (Szoeke et al., 2021).

Tuttavia, questi risultati sono stati messi in discussione dal Women's Health Initiative Memory Study, il più grande studio clinico controllato e randomizzato che abbia mai valutato gli effetti della terapia ormonale sostitutiva sul rischio di demenza e sulla cognizione (Espeland et al., 2004, citato in Mills, Faull & Kwakowsky, 2023).

Il campione, estratto da quello utilizzato per il Women's Health Initiative Study, era composto da donne neurologicamente indenni di età superiore ai 65 anni. Lo studio, durato 4 anni, ha mostrato un rischio raddoppiato di sviluppare demenza per le donne sottoposte a terapia estrogenica e progestinica, e un rischio maggiore del 50% per le donne sottoposte a terapia estrogenica (Nerattini et al., 2023).

A questo studio ne sono seguiti molti altri, che hanno, però, mostrato risultati contrastanti riguardo gli effetti del trattamento. Alcuni non hanno rilevato effetti sulla cognizione, altri hanno rivelato un effetto modulatore del timing di inizio: cominciare la terapia in perimenopausa o nei primi anni di postmenopausa sarebbe associato ad un decremento del rischio di AD (Jauregi-Zinkunegi et al., 2024). Infatti, livelli maggiori di atrofia cerebrale sono stati osservati nelle donne che avevano iniziato la terapia tardivamente.

Inoltre, uno studio trasversale ha mostrato come donne con alti livelli di patologia amiloide riportassero aumentata taupatologia in risposta alla terapia ormonale se iniziata più di 5 anni dopo l'inizio della postmenopausa (Coughlan et al., 2023; Jauregi-Zinkunegi et al., 2024,).

Per spiegare queste incongruenze nella letteratura sono state formulate due ipotesi: la *Critical Window Hypothesis* e la *Healthy Cell Bias Hypothesis*.

Critical Window Hypothesis

Sherwin (2009) e Maki (2006)furono i primi a proporre questa ipotesi secondo cui l'efficacia della terapia ormonale sostitutiva sarebbe confinata ad una specifica finestra temporale che si colloca dopo la transizione menopausale (in Mills, Faull & Kwakowsky,

2023). Una interpretazione di questa ipotesi sarebbe che il deficit estrogenico porterebbe ad una diminuzione della densità dei recettori dell'estrogeno nell'ippocampo, limitandone la risposta al trattamento (Scheyer, 2018).

Gli studi che hanno tenuto conto del momento in cui è stata iniziata la terapia hanno mostrato dei risultati a favore di questa ipotesi. Ad esempio, sembrerebbe che solo per le donne che hanno iniziato il trattamento entro cinque anni dall'inizio della menopausa esso abbia un ruolo protettivo contro l'*onset* della Malattia di Alzheimer; in più, coloro che iniziano la terapia entro tre anni dall'inizio della menopausa mostrano una performance cognitiva migliore rispetto a quelle che non ne fanno uso (Mills, Faull & Kwakowsky, 2023).

Lo studio MIRAGE, in cui le partecipanti sono state divise in tre gruppi in base all'età, ha dimostrato un minore rischio di Alzheimer associato all'impiego della terapia, soprattutto per il gruppo di donne più giovani (50-63 anni), confermando che i benefici maggiori sono riscontrabili in donne di mezza età, come emerso anche in altri studi (Henderson et al., 2005, Mills, Faull & Kwakowsky, 2023).

Inoltre, dallo studio SWAN è emerso che iniziare il trattamento prima dell'ultimo ciclo mestruale fosse associato a maggiori benefici cognitivi (Greendale et al., 2009, citato in Mills, Faull & Kwakowsky, 2023).

Il corpo di evidenze è abbastanza robusto da permettere di considerare valida l'ipotesi dell'esistenza di una finestra temporale critica, anche se rimangono ancora poco chiare le specifiche riguardo questo intervallo di efficacia dell'intervento.

In più, l'età in cui viene sperimentata la transizione menopausale sembra ricoprire un ruolo importante, a sfavore dell'efficacia del trattamento nelle donne con menopausa precoce. Quindi, la perdita prematura o prolungata di estrogeni comporta la perdita di efficacia della terapia ormonale sostitutiva come fattore protettivo per la Malattia di Alzheimer (Mills, Faull & Kwakowsky, 2023).

Healthy Cell Bias Hypothesis

Brinton, nel 2005, ha proposto un'ipotesi che amplia quella della finestra temporale, basata sul postulato secondo cui gli effetti degli estrogeni dipendono dalla salute della cellula (Brinton et al., 2005, citato in Mills, Faull & Kwakowsky, 2023). Gli estrogeni producono benefici solo se i neuroni sono sani; mentre possono essere deleteri per cellule già funzionalmente compromesse (Nerattini et al., 2023). I danni mitocondriali causati

dall'invecchiamento riproduttivo comprometterebbero i benefici della terapia estrogenica, o, addirittura, porterebbero a conseguenze avverse (Scheyer, 2018).
Questa ipotesi, rispetto a quella precedente, considera lo stato neurologico alla baseline come fattore predittivo dell'efficacia del trattamento. Infatti, nello studio WHIMS, le donne che avevano mostrato gli effetti collaterali più gravi in risposta alla terapia e un'atrofia corticale più marcata, erano quelle che avevano punteggi minori al Mini Mental State Esamination somministrato alla baseline (Mills, Faull & Kwakowsky, 2023).
In quest'ottica, le donne potrebbero trarre beneficio dalla terapia ormonale sostitutiva se essa fosse implementata durante la transizione menopausale, ma prima della compromissione neurologica (Nerattini et al., 2023).
Anche in questo caso, come per l'ipotesi della finestra temporale, minore è l'intervallo di tempo che intercorre tra l'insorgenza della menopausa e l'inizio del trattamento, maggiore sarà l'efficacia di quest'ultimo.
A sostegno di quanto appena affermato, una metanalisi del 2018 di Nettarini e colleghi ha mostrato come la relazione tra terapia ormonale e rischio di Alzheimer sia mediato dal momento di inizio della terapia e formulazione della stessa. È emerso che durante la mezza età la terapia estrogenica è associata ad una riduzione del rischio del 32%, mentre, quando agli estrogeni è associato anche il progesterone, non è rilevabile una riduzione significativa del rischio. Invece, in età più avanzata, entrambe le formulazioni sono associate ad un aumento del rischio di Alzheimer, con una leggera prevalenza per la terapia con progesterone, anche se non significativa. Per le donne over 65 il rischio saliva del 38%.

2.2 La menopausa indotta

La menopausa può essere distinta in naturale (o spontanea) e indotta (o iatrogena), comunemente tramite chirurgia, con la rimozione di entrambe le ovaie, oppure tramite radioterapia o chemioterapia. Nella menopausa naturale, il declino ormonale conseguente alla cessazione della funzione ovarica avviene in maniera lenta e graduale nell'arco di molti anni, permettendo al corpo di adattarsi a questi cambiamenti. Al contrario, nella menopausa indotta si assiste ad un calo drastico e brutale dei livelli di estrogeni e progesterone, e di quelli di androgeni che, normalmente, continuano ad essere prodotti dopo alcuni anni dalla menopausa naturale (Henderson & Sherwin, 2007). Questa brusca interruzione della secrezione ormonale è associata ad un più rapido deterioramento osseo

e ad un'accelerazione del processo di invecchiamento cognitivo, portando a compromissioni cognitive più gravi rispetto a quelle che si verificano nella menopausa naturale (Vearncombe & Pachana, 2009).

I due tipi di menopausa sono associati a pattern di invecchiamento cellulare e cerebrale differenti, con conseguenti differenze nello stato di salute (Gervais, Barth, & Lacreuse, 2025).

In generale, le donne che raggiungono la menopausa a causa di un intervento chirurgico sperimentano molti più disturbi fisici e psicologici e, soprattutto, caratterizzati da una maggiore gravità rispetto quelle che attraversano la transizione menopausale in maniera naturale. Le conseguenze più frequentemente connesse alla menopausa chirurgica sono: sintomi vasomotori preponderanti, disturbi dell'umore e del sonno più gravi, disfunzioni sessuali, e una ridotta qualità di vita (Kaunitz & Faubion, 2020). Inoltre, la menopausa chirurgica sembra essere associata ad una mortalità più alta e ad un maggiore rischio cardiovascolare. Nello specifico, nelle donne che hanno subito l'intervento prima dei 45 anni, la mortalità è significativamente più alta (Kaunitz & Faubion, 2020).

Un'età minore all'esordio della menopausa chirurgica è associata ad un più rapido declino cognitivo, soprattutto in prestazioni di memoria verbale e semantica e di velocità di elaborazione, e ad una più grave e diffusa neuropatologia Alzheimer (Kuh et al., 2018; Georgakisa et al., 2019). Da uno studio di Bove e collaboratori del 2014 è emerso che le donne in menopausa chirurgica hanno un rischio raddoppiato di compromissione cognitiva e demenza. Questo rischio è inversamente proporzionale all'età. Inoltre, un'età più precoce è associata ad una traiettoria cognitiva con una tendenza più ripida verso il declino.

Lo studio REDLINC X ha individuato come fattori protettivi per la performance cognitiva in donne in menopausa chirurgica un maggiore livello di istruzione, l'uso della terapia ormonale e il mantenimento dell'attività sessuale. Invece, i fattori di rischio sono l'età, il numero di gravidanze, l'asportazione bilaterale delle ovaie, e l'ipertensione (Blumel et al., 2021, citato in Iavazzo, Fotiou, & Vrachnis, 2022).

2.3 La sintomatologia menopausale

I sintomi principali sono: sintomi vasomotori, disturbi del sonno, disturbi dell'umore, palpitazioni, secchezza vaginale e altri disturbi urogenitali, confusione, difficoltà cognitive, dolori articolari, cambiamenti in pelle, unghie e capelli (Talaulikar, 2022). A

questi si aggiunge l'esordio di patologie concomitanti come diabete, patologie cardiovascolari, e osteoporosi (Batulan et al., 2024). I sintomi colpiscono circa l'80% delle donne, e in circa i due terzi di esse sono talmente gravi da compromettere la qualità della vita (Talaulikar, 2022).

Le quattro categorie di sintomi individuati come *core* della menopausa sono: sintomi vasomotori, disturbi del sonno, disturbi dell'umore, alterazioni cognitive.

2.3.1 I sintomi vasomotori

I sintomi vasomotori, soprattutto vampate di calore ed eccessiva sudorazione, affliggono l'80% delle donne in menopausa e sono tra i sintomi che hanno l'impatto peggiore sulla vita quotidiana, specialmente su sonno e umore (Batulan et al., 2024). Questi sintomi sono dovuti ad un rapido innalzamento della temperatura corporea accompagnato da vasodilatazione. Le vampate iniziano con una sensazione di calore che dalla parte alta del corpo si diffonde, e possono durare diversi minuti (Santoro et al., 2021).

Durano in media tra i 4 e i 5 anni, ma circa il 25 % delle donne continua a soffrirne, in maniera più blanda, fino a 10 anni dalla loro comparsa (Santoro et al., 2021; Santoro, Epperson & Mathews, 2015).

In circa il 55% delle donne, questi sintomi cominciano ad essere presenti prima della comparsa delle irregolarità nel ciclo mestruale, e la loro incidenza e gravità aumenta fino a raggiungere un picco durante la transizione menopausale tardiva, per poi diminuire dopo l'inizio della postmenopausa (Santoro, Epperson & Mathews, 2015). Sono più frequenti in queste fasi della menopausa perché associati ai cambiamenti nella termoregolazione come risposta alla mancanza di estrogeni da parte del sistema nervoso centrale (Talaulikar, 2022). Le vampate di calore sarebbero una risposta termoregolatoria sproporzionata, causata dalla minore tolleranza del sistema ipotalamico ai cambiamenti di temperatura.

Le cause di questa disfunzione del sistema di termoregolazione sono da attribuire ai cambiamenti ormonali connessi alla menopausa, sia nei livelli di estradiolo che di ormone follicolo stimolante (Santoro, Epperson & Mathews, 2015). Le aree cerebrali di questo sistema, ricche di recettori per gli estrogeni, risentirebbero del calo dello stesso. Sembrerebbe che il tronco encefalico e l'ippocampo siano i centri da cui partono le vampate di calore, e che insula, corteccia prefrontale e cingolato anteriore siano le regioni

che mediano la loro percezione (Batulan et al., 2024). Alcuni studi hanno ipotizzato che il calo estrogenico sia associato ad una diminuzione nei livelli di serotonina. Questa alterazione, innescando dei meccanismi a catena, porterebbe ad un abbassamento della temperatura minima necessaria per innescare una risposta termoregolatoria, causando le vampate di calore (Santoro, Epperson & Mathews, 2015).

Alcuni fattori che possono influenzare la sintomatologia sono: l'etnia, la predisposizione genetica, il tipo di dieta e le differenze socioculturali. In più, fumo, obesità, scarsa attività fisica e menopausa chirurgica sono associati a sintomi vasomotori più gravi e invalidanti (Talaulikar, 2022). Ad una maggiore gravità è, inoltre, associato un aumentato rischio di sviluppare malattie cardiovascolari (Talaulikar, 2022; Santoro et al., 2021).

Da alcuni studi sull'associazione tra sintomi menopausali e traumi pregressi, è emerso che i processi infiammatori conseguenti al trauma porterebbero ad una sintomatologia più severa. Nello specifico, da uno studio di Gordon e collaboratori del 2016 è emerso che le donne che riportavano sintomi vasomotori più invalidanti, mostravano più alti livelli di interleuchine, di cortisolo e di norepinefrina, indicatori di una maggiore attivazione dei processi infiammatori e di risposta allo stress (citato in Batulan et al., 2024).

Donne a cui è stata somministrata la terapia estrogenica in menopausa hanno riportato soglie più elevate di temperatura per la sudorazione e minore frequenza di vampate di calore, dimostrando come essa sia il trattamento più efficace per minimizzare l'impatto di questi sintomi sulla vita quotidiana (Santoro et al., 2021).

2.3.2 I disturbi del sonno

L'invecchiamento è associato ad un declino della qualità e della durata del sonno, che viene accelerato dalla transizione menopausale, periodo in cui le donne riportano il doppio dei disturbi rispetto agli uomini (Santoro, 2015, 2021).

L'insonnia viene definita come "un sonno disturbato associato a disagio o compromissione della funzionalità, che dura per tre mesi o più" (Cho et al., 2019). Il 50% delle donne in postmenopausa riporta problemi di insonnia e alcuni studi hanno messo in luce come una donna possa perdere fino a 25 minuti di sonno a notte negli ultimi anni della premenopausa (Santoro, Epperson & Mathews, 2015). I disturbi del sonno compaiono nella fase iniziale della transizione menopausale, raggiungono il picco durante la fase tardiva della transizione, per poi rimanere invariati durante la postmenopausa (Santoro et al., 2021).

I disturbi del sonno possono essere divisi in tre categorie: difficoltà nell'addormentarsi, risvegli mattutini precoci e risvegli notturni ripetuti. Questi ultimi sono i più comuni (Gava et al., 2019).

Anche in questo caso, la causa principale dei disturbi è individuabile nelle alterazioni ormonali: riduzioni nei livelli di estradiolo e maggiori livelli di ormone follicolo stimolante sono associati a maggiori difficoltà nell'addormentamento e a più frequenti risvegli notturni (Kravitz et al., 2011, citato in Gava et al., 2019). Tuttavia, i cambiamenti ormonali non spiegano completamente la relazione tra disturbi del sonno e menopausa. Altri fattori contribuirebbero al declino della qualità del sonno, tra cui una cattiva igiene del sonno, disturbi dell'umore concomitanti, fattori socioeconomici e di stile di vita (Santoro, Epperson & Mathews, 2015).

Inoltre, anche altri sintomi menopausali possono fungere da fattori precipitanti, primi tra tutti i sintomi vasomotori (Cho et al., 2019). Infatti, nelle donne in menopausa indotta chirurgicamente, che presentano una sintomatologia più grave causata dalla brutale deplezione estrogenica, la qualità del sonno è significativamente minore, ed è presente un rischio aumentato di 2,13 volte di avere livelli clinici di insonnia rispetto a donne che hanno attraversato la transizione menopausale in maniera naturale (Cho et al., 2019; Gava et al., 2019).

Studi sull'attività cerebrale durante il sonno hanno mostrato anche un significativo cambiamento nell'elettroencefalogramma delle donne in menopausa, caratterizzato da una riduzione delle slow wave sleep (SWS), indice di sonno profondo (Gava et al., 2019).

In alcune donne in menopausa sono state riscontrate alcune condizioni meno comuni tra cui la Restless Leg Syndrome e l'apnea ostruttiva del sonno. Nello studio SWAN, con l'uso di polisonnografia, circa il 20% delle partecipanti presentava apnea, mentre l'8% mostrava movimenti periodici delle gambe (Kravitz & Joffe, 2011, citato in Santoro, Epperson & Mathews, 2015).

2.3.3 I disturbi dell'umore

La vita di una donna è caratterizzata da periodi di vulnerabilità biologica, legati alle fluttuazioni ormonali della vita riproduttiva. Questi periodi comprendono: la fase luteale del ciclo mestruale, la gravidanza e il periodo post-partum, e la transizione menopausale (Gava et al., 2019). In queste finestre di vulnerabilità, il rischio di depressione aumenta in risposta al crollo ormonale che le caratterizza. Gli estrogeni, in particolare l'estradiolo,

regolano la sintesi, il metabolismo e l'attività dei neurotrasmettitori implicati nel controllo emotivo, tra cui serotonina, dopamina e norepinefrina, e agiscono direttamente nelle aree deputate alla cognizione e alla regolazione dell'umore, in cui è stata riscontrata un'ampia densità di recettori per gli estrogeni (Gava et al., 2019). Inoltre, sembrano stimolare la produzione e la funzionalità del fattore neurotrofico cerebrale (BDNF), il quale ricopre un'importante funzione neuroprotettiva, ed è deficitario nella depressione.

La sintomatologia affettiva che emerge in perimenopausa può variare in un range tra un piccolo aumento di sintomi depressivi, e una vera e propria diagnosi di Episodio Depressivo Maggiore (Weber, Maki & McDermott, 2014).

Al rischio di depressione si aggiunge quello di sviluppare maggiori livelli di ansia, stress ed *emotional distress* (Gava et al., 2019). Sembrerebbe che l'ansia preceda la sintomatologia depressiva, aumentando la vulnerabilità della donna alla comparsa di un episodio depressivo (Santoro, Epperson & Mathews, 2015).

Una storia clinica passata di depressione aumenta il rischio che essa si ripresenti durante la perimenopausa. Tuttavia, è emerso che anche le donne senza episodi pregressi abbiano un rischio aumentato dalle 2 alle 4 volte di sperimentare depressione in questa fase della vita (Santoro, Epperson & Mathews, 2015).

Inoltre, è importante evidenziare come una durata maggiore del periodo di perimenopausa sia associato ad una maggiore incidenza della depressione, probabilmente a causa della maggiore gravità dei sintomi, della maggiore durata, e del conseguente aumentato impatto negativo sulla vita quotidiana.

Sebbene il motore principale della sintomatologia affettiva sia individuabile nelle alterazioni ormonali, altri fattori non strettamente legati alla fisiologia contribuiscono in maniera significativa. Tra questi, i più importanti sono fattori personali, psicosociali e di stile di vita (Talaulikar, 2022). Alcuni esempi sono: il livello di educazione, lo stato occupazionale, la cultura di appartenenza, il supporto sociale, la presenza di eventi stressogeni, le comorbilità organiche o psichiatriche, storia di sindrome premestruale l'indice di massa corporea, l'assenza di gravidanze pregresse, il fumo, la presenza di sintomi vasomotori (Gava et al., 2019; Santoro, Epperson & Mathews, 2015).

Il vissuto emotivo connesso alla menopausa varia in base alla cultura, ai valori e alla mentalità dell'individuo. In alcune culture, ad esempio, la menopausa simboleggia la perdita di vitalità, femminilità e attrattività, ed è associata alla credenza che essa coincida

con la fine della vita sessuale, portando a ripercussioni importanti sulla vita di coppia (Gümüşsoy et al., 2023). Inoltre, i sintomi e i cambiamenti fisici che caratterizzano questa fase della vita di una donna impattano negativamente sull'immagine corporea e sull'autostima: durante la perimenopausa viene riportato il maggiore tasso di insoddisfazione legata alla propria immagine corporea (Gümüşsoy et al., 2023).

Le donne che si sottopongono ad un intervento di isterectomia, con o senza deplezione ovarica completa, riportano una maggiore associazione tra menopausa e depressione. Uno studio australiano ha rilevato un tasso di rischio aumentato del 20% nelle donne con isterectomia, e del 44% nelle donne sottoposte a isterectomia associata a rimozione delle ovaie, rispetto a donne la cui menopausa è insorta spontaneamente (Wilson et al., 2018, citato in Gava et al., 2019). Questo è ampiamente spiegabile dal fatto che la chirurgia è un evento stressogeno, i cui effetti si ripercuotono in maniera importante sia a livello fisico che psicologico. Uno studio di Gümüşsoy e colleghi (2023) ha confrontato l'immagine corporea e i livelli di autostima di un gruppo di donne divise in tre gruppi: donne in menopausa naturale, in menopausa chirurgica e in perimenopausa. È emerso che le donne in perimenopausa presentavano una migliore percezione della propria immagine corporea e un livello più alto di autostima rispetto a quelle in menopausa naturale, le quali, a loro volta, mostravano percezione e autostima migliori delle donne in menopausa chirurgica. Questo deriva dalla mancanza di gradualità nei cambiamenti conseguenti alla menopausa chirurgica, che non permettono all'individuo di adattarsi. Inoltre, le donne sottoposte a deplezione ovarica risentono maggiormente della perdita di identità femminile, probabilmente perché sperimentano la perdita fisica degli organi e non solo della loro funzionalità, con conseguenti sentimenti di inutilità e incompletezza.

Come per la maggior parte degli altri sintomi menopausali, il trattamento d'elezione per alleviare la sintomatologia affettiva è la terapia estrogenica. Uno studio del 2024 di Gnanasegar e collaboratori ha mostrato come la terapia ormonale sia associata ad una diminuzione dei sintomi depressivi, e ha riscontrato un effetto di sinergia se associata ad antidepressivi. Tuttavia, nel 39% delle donne in menopausa chirurgica è stato rilevato un miglioramento significativamente maggiore in risposta all'associazione dei due trattamenti. Probabilmente, questa differenza è dovuta al fatto che la depressione conseguente alla menopausa chirurgica è multicausale (es. perdita precoce della fertilità, sopravvivenza a patologie gravi, esperienza soggettiva di paura, perdita della propria

identità femminile), e quindi non possa essere curata solo compensando il deficit ormonale (Gnanasegar et al., 2024).

2.3.4 Le compromissioni cognitive

Durante la transizione menopausale, gran parte delle donne riporta problemi di memoria, difficoltà nel trovare le parole, deficit attentivi e di pianificazione, e una generale "nebbia cognitiva" (Gava et al., 2019; Weber, Maki & McDermott, 2014).

Prima della menopausa, fino ai primi anni della mezza età, le donne, grazie agli alti livelli di estradiolo, mostrano performance migliori in compiti di memoria rispetto agli uomini. Negli anni della postmenopausa, però, queste differenze diminuiscono fino a scomparire (Gava et al., 2019). Gli estrogeni regolano il sistema colinergico e quello serotoninergico, responsabili di una serie di processi fisiologici che favoriscono lo sviluppo neurale e la plasticità cerebrale, utili per il corretto funzionamento del sistema cognitivo (Santoro, Epperson & Mathews, 2015). Inoltre, essi modulano il fattore neurotrofico cerebrale, responsabile dei processi di consolidamento e immagazzinamento della traccia mnestica, presente prevalentemente nell'ippocampo e in alcune strutture sottocorticali importanti per il funzionamento della memoria (Kuh et al., 2018).

Diversi studi hanno tentato di individuare delle differenze nelle performance cognitive tra i diversi stadi della menopausa stessa. Tuttavia, i risultati ottenuti non sono molto uniformi tra loro. Ad esempio, da uno studio di Maki e collaboratori del 2014 è emerso che la peri- e la postmenopausa sono associate ad una diminuzione della performance in compiti di memoria verbale differita; e che in postmenopausa, rispetto alla perimenopausa, si registra un calo della prestazione nelle prove di fluenza fonemica (Maki et al., 2014). Quest'ultimo dato conferma quanto emerso da uno studio preliminare di Fuh e colleghi del 2006, che aveva rilevato una compromissione a carico della fluenza verbale (citato in Gava et al., 2019). Lo studio SWAN, invece, ha messo in luce un decremento delle capacità di apprendimento durante la perimenopausa, con un successivo ritorno, durante la postmenopausa, ai livelli registrati in premenopausa (Greendale et al., 2009 citato in Gava et al., 2019).

Kearley e colleghi (2025) hanno messo in luce come donne in postmenopausa mostrino prestazioni peggiori in compiti di memoria visuospaziale e peggiori abilità di rievocazione episodica rispetto a donne in premenopausa (citato in Gervais, Barth, & Lacreuse, 2025).

Ci sono, quindi, delle differenze significative tra perimenopausa e postmenopausa; tuttavia, sembrerebbe che in postmenopausa il declino cognitivo non continui più rapidamente di quanto non avverrebbe per il normale invecchiamento cerebrale, soprattutto nelle abilità di memoria e apprendimento, e velocità di elaborazione (Santoro, Epperson & Mathews, 2015).

Questi dati sono coerenti con un ampio corpo di letteratura riguardante il ruolo degli estrogeni come mediatori delle funzioni cognitive tramite l'influenza della funzionalità dell'ippocampo, coinvolto in memoria e apprendimento, e della corteccia prefrontale, coinvolta nei processi di astrazione, categorizzazione e pianificazione del linguaggio (Weber, Maki & McDermott, 2014).

Infatti, nelle donne in menopausa è rilevabile tramite FDG-PET un ipometabolismo nelle aree responsabili di apprendimento e memoria, tra cui ippocampo, giro paraippocampale, lobo temporale, corteccia prefrontale mediale e corteccia cingolata posteriore (Brinton et al., 2015). Nelle donne in perimenopausa trattate con terapia ormonale, questo ipometabolismo viene attenuato, potenziando l'attività dell'ippocampo con conseguente miglioramento della funzionalità mnestica e del riconoscimento verbale.

Inoltre, uno studio ha messo in luce come le donne che nel periodo postmenopausale usufruiscono del trattamento ormonale mostrino un aumento del flusso sanguigno cerebrale nelle aree del cervello che compongono il Default Mode Network (corteccia prefrontale mediale, corteccia cingolata posteriore e cortecce parietali laterali) (Brinton et al., 2015).

2.3.5 Caratteristiche e moderatori della sintomatologia menopausale

La durata della transizione menopausale è di circa quattro anni e i sintomi che la caratterizzano esordiscono in maniera blanda per poi aumentare in gravità a causa del prolungato ipoestrogenismo. Questi sono più prevalenti e invalidanti nei primi due anni dopo l'ultimo ciclo mestruale. Inoltre, l'esordio precoce della sintomatologia è associato ad un periodo sintomatico più lungo, che può protrarsi fino a dieci anni (Santoro et al., 2021).

La gravità dei sintomi è significativamente più elevata nelle donne con menopausa indotta chirurgicamente. Essa, inoltre, è associata ad una compromissione della salute cognitiva.

Uno studio di Calle e collaboratori del 2024 ha mostrato un'associazione tra i sintomi menopausali e la cognizione, indagando principalmente la presenza di *Mild Cognitive*

Impairment. È emerso che una maggiore gravità dei sintomi neurologici dovuti alla menopausa è associata ad una maggiore incidenza di MCI (Calle et al., 2024).

Un altro fattore indagato in relazione alla sintomatologia, soprattutto negli ultimi anni, riguarda le differenze legate all'etnia. Alcuni studi hanno tentato di indentificare i diversi pattern sintomatologici che si manifestano in donne di diverse etnie.

Da uno studio di Kochersberger e collaboratori (2024) è emerso che donne afroamericane e ispaniche riportano i sintomi più gravi. Questa relazione è confermata anche considerando lo status socioeconomico come covariata. Al contrario, le donne asiatiche mostrano una minore prevalenza dei sintomi.

Questa evidenza relativa alle donne asiatiche, probabilmente riconducibile al grande consumo abituale di soia nella loro dieta, è confermata anche da altri studi. Inoltre, le donne asiatiche riporterebbero una minore incidenza dei sintomi vasomotori, al contrario delle donne afroamericane che sembrano essere quelle maggiormente colpite sia in termini di prevalenza che di durata (Avis et al., 2001; El Khoudary et al., 2019).

Le donne afroamericane, insieme a quelle ispaniche, sarebbero anche maggiormente colpite dai disturbi del sonno, lamentando maggiori livelli di insonnia e un sonno complessivamente meno riposante. Plausibilmente, questo sarebbe causato dalla maggiore incidenza di sintomi vasomotori, che renderebbero più ostico il riposo (El Khoudary et al., 2019). Inoltre, le donne ispaniche riferirebbero un maggior numero di sintomi affettivi, soprattutto depressivi, associati a un basso status socioeconomico e a eventi di vita avversi (El Khoudary et al., 2019).

Infine, le donne caucasiche riportano una maggiore prevalenza di sintomi psicosomatici e risvegli notturni più frequenti, accompagnati da un maggiore disagio (Avis et al., 2001; El Khoudary et al., 2019).

Capitolo 3

Traiettorie cognitive in menopausa: il ruolo di eziologia e sintomatologia menopausale

3.1 Obiettivo e ipotesi dello studio

Lo studio si basa sulle evidenze presentate nei capitoli precedenti, relative al ruolo della menopausa come fattore di rischio per il decadimento cognitivo e per l'insorgenza di AD. Alla luce di queste evidenze, l'obiettivo di questo studio è confermare la presenza di differenze nelle traiettorie cognitive e affettive delle donne in menopausa, prendendo in considerazione il ruolo dell'eziologia della menopausa e della tipologia di sintomi esperiti.

Tale obiettivo, quindi, può essere articolato nelle domande di ricerca che seguono:

a) Esistono delle differenze significative tra menopausa naturale e menopausa chirurgica nella prestazione cognitiva e nella sintomatologia depressiva?

b) La tipologia di sintomi menopausali ha un effetto sulla prestazione cognitiva?

c) Esiste un effetto di interazione tra tipologia di sintomi ed eziologia menopausale che agisce sulla prestazione cognitiva?

Sulla base della letteratura illustrata nei capitoli precedenti, è stato ipotizzato che:

a) Esistano delle traiettorie differenti nella prestazione cognitiva e nella sintomatologia depressiva in funzione dell'eziologia menopausale: la menopausa chirurgica potrebbe essere associata ad una peggiore prestazione cognitiva, che declina più rapidamente nel tempo, e ad una più grave sintomatologia depressiva.

b) Alcuni sintomi, quali insonnia, depressione e vampate di calore, in quanto fattori di rischio per il decadimento cognitivo, siano associati ad un una peggiore prestazione cognitiva.

c) Le traiettorie cognitive siano influenzate dall'interazione tra la tipologia di sintomi e l'eziologia della menopausa. Nello specifico la presenza di alcuni sintomi, quali insonnia, depressione e vampate di calore potrebbe essere associata ad una peggiore prestazione cognitiva e ad un declino più rapido nelle donne sottoposte a menopausa chirurgica, rispetto alle donne con menopausa naturale, in quanto la chirurgica è spesso caratterizzata da una sintomatologia più grave.

3.2 Metodi

Per testare queste ipotesi è stato analizzato il Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention (WRAP), ovvero uno studio longitudinale cominciato nel 2001 che ha come obiettivo quello di identificare i fattori presenti durante la mezza età associati allo sviluppo di AD (Johnson et al., 2018). Lo studio segue una coorte di più di 1500 individui con età media di 54 anni che, alla baseline, sono privi di diagnosi di demenza e completamente asintomatici. Oltre il 70% dei partecipanti ha almeno un genitore con diagnosi di AD confermata dall'esame autoptico, o con un quadro di probabile AD, compatibilmente con i criteri del NINCDS–ADRDA; e circa il 40% è portatore dell'allele APOE ε4 (Cody et al., 2022; Johnson et al., 2018).

I partecipanti continuano a far parte dello studio fino al compimento degli 85 anni, a meno che non si ritirino, ottengano una diagnosi di demenza, o insorgano altre condizioni mediche che interferiscano con la partecipazione o la corretta valutazione neuropsicologica (Johnson et al., 2018).

La prima visita di follow-up avviene dopo quattro anni dalla visita di baseline, e le visite successive seguono a intervalli regolari di due anni (Du et al., 2023). Ad ogni visita viene svolta una valutazione clinica e neuropsicologica, vengono somministrati dei questionari self-report relativi a stile di vita, fattori di rischio modificabili, storia medica e funzionalità mnestica, e, in maniera opzionale, i partecipanti possono sottoporsi ad analisi del liquor o a misure di neuroimaging, al fine di monitorare i biomarcatori (Du et al., 2023; Cody et al., 2022).

Quindi, sono state identificate come variabili indipendenti l'eziologia e la sintomatologia menopausale; e come variabili dipendenti la performance cognitiva e la sintomatologia depressiva.

3.2.1 Il campione

Per questo studio sono state selezionate partecipanti che si autoidentificano come donne, presumendo che il genere di autoidentificazione coincidesse con il sesso assegnato alla nascita. Le donne prese in considerazione hanno dichiarato di aver raggiunto la postmenopausa in maniera spontanea o in seguito ad un intervento chirurgico.

Il campione considerato in questo studio è composto da 757 partecipanti di sesso femminile, divise in due gruppi: 530 con menopausa naturale, di età compresa tra i 43 e gli 83 anni (M= 60.62, SD=5.33) e scolarità media di 16 anni (M=16.36, SD=2.69); 227

con menopausa chirurgica, con età compresa tra i 46 e i 79 anni (M=60.13, SD=6.16) e scolarità media di 15 anni (M=15.33, SD=6.16).

Da un punto di vista dell'etnia, quasi tutte le donne reclutate sono caucasiche sia nel gruppo con menopausa naturale (N=499) che in quello con menopausa chirurgica (N=199).

Le caratteristiche sociodemografiche sono riassunte nella tabella 3.1[1].

Tabella 3.1 – Caratteristiche sociodemografiche dei gruppi.

	Menopausa naturale						**Menopausa chirurgica**					
	Numerosità	Media	Deviazione Standard	Mediana	Minimo	Massimo	Numerosità	Media	Deviazione Standard	Mediana	Minimo	Massimo
Numero della visita	530	3.92	1.43	5	1	5	227	3.70	1.52	4	1	5
Età alla visita	530	60.62	5.33	60	48	83	227	60.13	6.16	60	46	79
Scolarità	529	16.36	2.69	16	12	27	227	15.33	2.63	15	6	23
Etnia	530	1.08	0.48	1	1	8	227	1.18	0.72	1	1	8

3.2.2 Le misure

Ai fini dello studio, sono stati estratti e analizzati i dati relativi a vari aspetti della menopausa delle partecipanti, alla loro prestazione cognitiva, e alla presenza della sintomatologia depressiva.

Per raccogliere le informazioni relative all'eziologia e alla sintomatologia, le partecipanti sono state sottoposte a delle interviste self-report. Ai fini dello studio sono stati considerati solo i dati delle donne che avevano indicato il proprio stato menopausale come "in postmenopausa naturale" e "in postmenopausa chirurugica". Questi dati hanno permesso la divisione delle partecipanti nei due gruppi.

La sintomatologia, invece, è stata indagata tramite domande a cui le partecipanti potevano rispondere solo "sì" o "no", indicando la presenza o l'assenza di un sintomo. Nello specifico, sono stati considerati i dati relativi a: vampate di calore, eccessiva sudorazione,

[1] La variabile etnia è stata codificata con dei valori numerici: 1=Caucasiche;2=Afroamericane; Native americane o native dell'Alaska;5=Asiatiche;6= Nativi delle Hawaii o di altre isole del Pacifico;7=Altro;8=Sconosciuto. La media di 1.08 indica che la quasi totalità delle partecipanti è caucasica.

disturbi del sonno, sbalzi d'umore, sintomi depressivi, disfunzione sessuale, assenza di sintomatologia, e altri sintomi.

Ad ognuna delle visite, svolte ogni due anni, le partecipanti sono state sottoposte ad una valutazione psicologica per valutare la performance cognitiva e la sintomatologia depressiva.

Nello specifico, per valutare la performance cognitiva sono stati utilizzati:

- Il ***Mini Mental State Examination*** (MMSE, Folstein et al., 1975), uno strumento di screening globale della funzionalità cognitiva utilizzato in una grande varietà di popolazioni con patologie neurologiche e psichiatriche. Il MMSE è il test più utilizzato per lo screening della demenza, e viene utilizzato come strumento ufficiale di monitoraggio per la prescrizione degli inibitori dell'acetilcolinesterasi nei pazienti con Malattia di Alzheimer (Folstein et al., 1975).

  Lo strumento è costituito da 11 subtest che valutano: orientamento temporale, orientamento spaziale, memoria immediata, attenzione e calcolo, memoria differita, denominazione orale di stimoli visivamente percepiti, ripetizione orale di stimoli uditi, comprensione orale, comprensione scritta, scrittura, prassia costruttiva.

  Viene assegnato un punto per ogni risposta corretta, fino ad un massimo di 30 punti totali. Il punteggio grezzo ottenuto dalla somma delle risposte corrette deve essere poi corretto per età e scolarità.

- Il ***Clock Drawing Test*** (CLOCK, Freedman et al., 1994), un test che in principio veniva utilizzato principalmente per valutare le funzioni visuocostruttive, ma che ora viene utilizzato per la valutazione di una vasta gamma di funzioni cognitive. Anche questo strumento è dotato di una significativa sensibilità nella rilevazione della demenza, verificando la compromissione di quasi tutte le funzioni cognitive, tra cui: comprensione del linguaggio, memoria, abilità visuospaziali e visuocostruttive, e, in maniera particolare, le funzioni esecutive, tra cui il pensiero astratto, la pianificazione, il ragionamento, il monitoraggio e le abilità di rappresentazione mentale (Caffarra et al., 2011).

  Il test consiste nel chiedere al soggetto di disegnare a memoria un orologio e, in seguito, di indicare con le lancette uno specifico orario. Viene valutata la presenza

e la posizione di numeri e lancette, con un punteggio massimo totale di dieci punti. Anche in questo caso, il punteggio grezzo deve essere corretto per età e scolarità.

- L'***Auditory Verbal Learning Test*** (AVLT, Rey et al., 1958), conosciuto anche come il test delle 15 parole di Rey, un test che valuta le abilità di apprendimento e di memoria verbale. Il compito consiste nell'apprendere, in modalità uditiva, una lista di 15 parole non semanticamente correlate tra loro. Gli item vengono presentati per cinque volte, e dopo ogni presentazione il soggetto è invitato a dire tutte le parole che ricorda in ordine sparso. Dopo 30 minuti, in cui il soggetto deve essere impegnato in attività non verbali, viene chiesto al soggetto di rievocare tutte le parole che riesce a ricordare, senza rileggere la lista (Loring et al. 2023).

  Per ogni parola ricordata viene assegnato un punto. Il punteggio massimo di rievocazione immediata è di 75 punti, mentre quello di rievocazione differita è di 15. Il punteggio grezzo deve essere corretto per età e scolarità.

La scelta è ricaduta su questi tre strumenti perché le aree maggiormente interessate dalle conseguenze del deficit estrogenico sono risultate proprio quelle responsabili dell'apprendimento e della memoria verbale, e delle funzioni esecutive: ippocampo, giro paraippocampale, lobo temporale, corteccia prefrontale mediale e corteccia cingolata posteriore (Brinton, Yao, Yin, Mack & Cadenas, 2015).

Invece, per la sintomatologia depressiva è stato utilizzato:

- Il ***Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*** (CES-D, Radloff, 1977), una scala self-report standardizzata per valutare la sintomatologia depressiva nella popolazione generale. In totale prevede 20 item che indagano la frequenza con cui i sintomi depressivi si sono presentati nella settimana precedente all'intervista. Il partecipante può assegnare ad ogni item un punteggio da 0 a 3. Il punteggio finale varia in un range tra 0 (assenza di sintomatologia depressiva) e 60 (massima presenza), e il cut-off è stato fissato a 16 (Vilagut, Forero, Barbaglia & Alonso, 2016).

In alcuni casi, soprattutto relativamente alle variabili sintomatologiche, i dati sono risultati mancanti, motivo per cui la numerosità del campione considerata nella analisi varia leggermente in base alla variabile presa in esame. Queste variazioni possono essere riscontrate nelle tabelle 3.2 e 3.3.

3.2.3 Analisi dei dati

Il fine delle analisi dei dati è quello di individuare dei predittori della prestazione cognitiva, della sintomatologia depressiva e dei loro cambiamenti nel tempo, in relazione all'eziologia menopausale, alla sintomatologia associata, e alla loro interazione.

Le analisi sono state condotte escludendo i dati raccolti alla visita di baseline, questo perché le informazioni relative all'ambito della menopausa sono state raccolte a partire della seconda visita. Per questo, sono stati presi in considerazione soltanto i dati raccolti tra la seconda e la quinta visita, ognuna a distanza di due anni dall'altra, coprendo un intervallo di tempo di circa sei anni.

Preliminarmente, sono state effettuate le analisi descrittive, in modo da calcolare media, deviazione standard, mediana, e range con valore minimo e massimo, di tutte le variabili prese in esame alla visita 2, considerata come baseline.

In seguito, è stato condotto un confronto tra i gruppi, per evidenziare eventuali differenze significative alla baseline che avrebbero potuto influenzare i dati. Questo confronto è stato condotto utilizzando il **test t di Student**, utile a confrontare le medie dei due campioni; il test del **Chi quadrato**, per confrontare le frequenze osservate delle variabili dicotomiche, con quelle attese; e il test **F di Fisher**, per confrontare le varianze dei due gruppi.

Successivamente, sono stati costruiti dei **modelli di regressione lineare mista**: sono state considerate tutte le osservazioni disponibili per ogni partecipante, con un'intercetta variabile per ognuno di essi, in modo da prendere in considerazione le differenze individuali (fattore random). Le variabili d'interesse, invece, sono state considerate come fattori fissi.

Il primo modello di regressione lineare mista è stato costruito in modo che prendesse in considerazione come potenziali predittori della prestazione cognitiva e della sintomatologia depressiva le seguenti variabili: il numero delle visite, l'etnia, gli anni di scolarità, l'età alla visita, l'eziologia menopausale, e l'effetto di interazione tra eziologia menopausale ed età alla visita. Quelle appena elencate sono, quindi, le variabili indipendenti di questo modello. La prestazione cognitiva e la sintomatologia depressiva, ossia le variabili dipendenti del modello, sono state operazionalizzate mediante il punteggio al MMSE, al Test dell'Orologio, all'AVLT e al CES-D.

In un secondo momento, è stato costruito un ulteriore modello in cui sono stati introdotti i sintomi come possibili predittori. È stato costruito, quindi, un modello di regressione

lineare mista che includesse come come variabili indipendenti le seguenti variabili: il numero delle visite, l'etnia, gli anni di scolarità, l'età alla visita, l'eziologia menopausale, e il tipo di sintomi. La prestazione cognitiva, in quanto variabile dipendente, è stata operazionalizzata, anche in questo caso, tramite il punteggio al MMSE, al Test dell'Orologio, e all'AVLT. In particolare, è stato preso in considerazione sia l'effetto isolato dei sintomi sulla performance cognitiva nel tempo, sia l'effetto di interazione tra sintomi ed eziologia di menopausa, per valutare se l'impatto di ciascun sintomo sulla performance cognitiva vari in base al tipo di menopausa e se questo impatto cambi nel tempo.

3.3 Risultati

3.3.1 Analisi descrittive

Dalle analisi descrittive è emerso che le partecipanti, alla prima rilevazione utile, mostrano una performance cognitiva globale nella norma, in quanto nessuna partecipante mostrava un punteggio al MMSE inferiore al cut-off di 24 (MMSE menopausa naturale: M=29.41, SD=0.87; MMSE menopausa chirurgica: M=29.44, SD=0.8)

Inoltre, è emerso che alla misura self report dei sintomi depressivi, circa il 14% delle donne con menopausa chirurgica e l'11% di quelle con menopausa naturale hanno ottenuto un punteggio superiore al cut off di 16.

Di seguito vengono riportate le statistiche descrittive delle variabili relative alla sintomatologia menopausale (tabella 3.2) e ai test (tabella 3.3).

Tabella 3.2 – Statistiche descrittive delle variabili relative ai sintomi nei due gruppi.[2]

	Menopausa naturale						Menopausa chirurgica					
	Numerosità	Media	Deviazione Standard	Mediana	Minimo	Massimo	Numerosità	Media	Deviazione Standard	Mediana	Minimo	Massimo
No sintomi	484	-0.08	0.27	0	-1	0	190	-0.13	0.34	0	-1	0
Gravità sintomi	473	2.66	0.71	3	1	4	183	2.64	0.84	3	1	4
Vampate di calore	484	-0.80	0.40	-1	-1	0	190	-0.75	0.44	-1	-1	0
Eccessiva sudorazione	484	-0.62	0.48	-1	-1	0	190	-0.57	0.50	-1	-1	0
Disturbi del sonno	484	-0.56	0.50	-1	-1	0	190	-0.55	0.50	-1	-1	0
Sbalzi d'umore	484	-0.34	0.47	0	-1	0	190	-0.35	0.48	0	-1	0
Sintomi depressivi	484	-0.19	0.39	0	-1	0	190	-0.28	0.45	0	-1	0
Disfunzione sessuale	484	-0.10	0.30	0	-1	0	190	-0.12	0.32	0	-1	0
Altri sintomi	484	-0.5	0.23	0	-1	0	190	-0.05	0.22	0	-1	0

Tabella 3.3 – Statistiche descrittive delle variabili relative ai test nei due gruppi.

	Menopausa naturale						Menopausa chirurgica					
	Numerosità	Media	Deviazione Standard	Mediana	Minimo	Massimo	Numerosità	Media	Deviazione Standard	Mediana	Minimo	Massimo
MMSE	519	29.41	0.87	30	25	30	222	29.44	0.83	30	27	20
AVLT immediato	525	51.30	8.34	52	5	71	226	51.58	8.38	52	25	70
AVLT differito	525	10.72	2.73	11	0	15	226	10.62	3.05	11	0	15
Test dell'orologio	519	9.60	0.77	10	6	10	222	9.56	0.86	10	4	10
CES-D	525	7.33	7.52	5	0	45	226	8.10	8.02	6	0	43

3.3.2 Confronto tra i gruppi alla baseline

Dal confronto tra i gruppi sono emerse delle differenze statisticamente significative riguardo alle seguenti variabili:

- **scolarità** ($t=4.9$, $p< .001$): è emersa una media di 16.3 anni per il gruppo con menopausa naturale e una media di 15.3 per il gruppo con menopausa chirurgica;
- **etnia** ($\chi^2=9.3$, $p=0.009$): il gruppo con menopausa naturale è composto dal 94.15% di donne caucasiche, dal 5.47% di donne afroamericane e dallo 0.04% di donne la

[2] Le variabili relative ai sintomi sono dicotomiche: la presenza o l'assenza del sintomo sono state codificate con dei valori numerici: 0=no, -1=sì.
Per quanto riguarda la variabile relativa alla gravità dei sintomi, invece, le risposte sono state codificate nel modo seguente: 1=per nulla, 2=lieve, 3=moderato, 4=grave.

cui etnia è rimasta ignota; mentre, il gruppo con menopausa chirurgica è composto dall'87.67% di donne caucasiche, dall'11.45% di donne afroamericane e dallo 0.89% di donne la cui etnia è rimasta ignota.

- **sintomatologia menopausale** (χ^2=4.3, p=0.04): il 7.65% delle donne con menopausa naturale ha dichiarato di non avere sintomi menopausali, mentre nel gruppo con menopausa chirurgica la percentuale sale al 13.16%.
- **la presenza di sintomi depressivi** (χ^2= 5.6, p=0.018): nel gruppo con menopausa naturale la presenza di sintomi depressivi è pari al 19.22%, mentre nel gruppo con menopausa chirurgica essi sono presenti nel 27.89% delle partecipanti. Queste differenze sono rappresentate nella Figura 3.1.

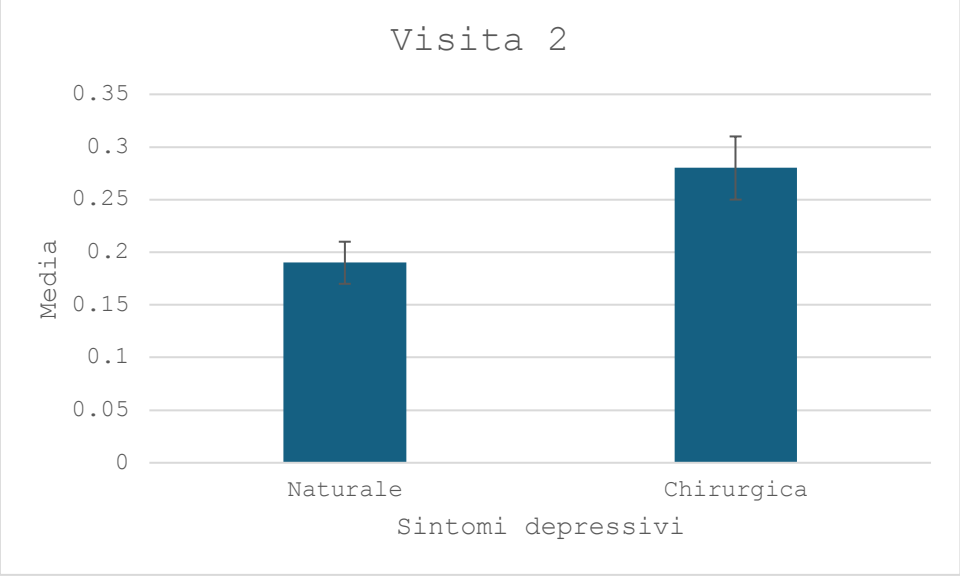


Figura 3.1 – Confronto presenza di sintomi depressivi tra il gruppo con menopausa naturale e quello con menopausa chirurgica [3].

3.3.3 Analisi di regressione lineare mista

Effetto dell'eziologia menopausale sulla performance cognitiva e sulla sintomatologia depressiva

I risultati della prima analisi di regressione hanno messo in luce la presenza di alcuni predittori della prestazione cognitiva e della sintomatologia depressiva.

[3] La variabile relativa alla presenza di sintomi depressivi è dicotomica: le partecipanti potevano rispondere "sì" o "no", codificati con -1 e 0. Per comodità nella rappresentazione, i valori sono stati considerati positivi. In questo caso, la media più alta nel gruppo di menopausa chirurgica indica una maggiore assenza di sintomi in quel gruppo.

La performance cognitiva globale, misurata tramite il MMSE, è risultata significativamente predetta dal numero delle visite (p=0.025). Si osserva che il punteggio al test cognitivo aumenta all'aumentare del numero di visite effettuate.

Una relazione simile è osservabile prendendo in considerazione gli anni di scolarità (p< .001): quanto più è alto il numero di anni di scolarità, tanto più è alto il punteggio al MMSE.

Al contrario, è riscontrabile un effetto negativo del tempo, considerato tramite la variabile relativa all'età al momento della visita (p< .001): all'aumentare di dell'età i punteggi il MMSE diminuiscono. Inoltre, anche l'effetto dell'etnia (donne caucasiche vs afroamericane) è risultato significativo (p=0.002): le donne caucasiche mostrano performance cognitive migliori di quelle afroamericane.

Tuttavia, sebbene l'analisi visiva delle medie suggerisse un declino più rapido (punteggio al MMSE) nel gruppo con menopausa naturale, rispetto a quello con menopausa chirurgica (vedi figura 3.2), non sono emersi effetti significativi né dell'eziologia menopausale (p=0.4) né dell'interazione di quest'ultima con l'età alla visita (p=0.3). Quindi, non ci sono differenze nell'andamento nel tempo tra i due gruppi per quello che riguarda il punteggio al MMSE.

I risultati relativi ai predittori della performance cognitiva globale sono riassunti nella tabella 3.4.

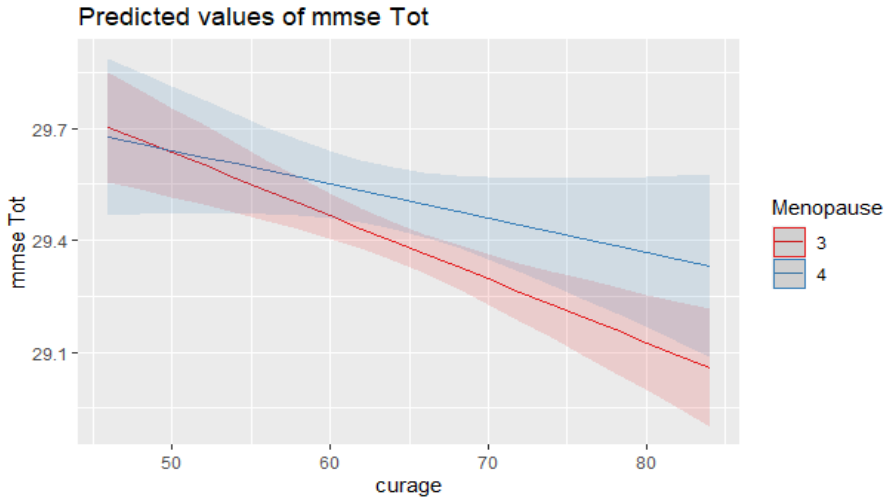


Figura 3.2 – Effetto di interazione tra eziologia menopausale e età alla visita sulla performance al MMSE.[4]

[4] 3=naturale; 4=chirurgica; mmseTot=punteggio al MMSE; curage=età alla visita.

Tabella 3.4 – Predittori della performance al MMSE.

	MMSE Tot		
Predictors	*Estimates*	*CI*	*p*
(Intercept)	29,57	29.00 – 30.14	**<0.001**
NumVis	0,04	0.01 – 0.08	**0,025**
race1 [2]	-0,34	-0.55 – -0.12	**0,002**
EducYrs	0,04	0.03 – 0.06	**<0.001**
curage	-0,02	-0.02 – -0.01	**<0.001**
Menopause [4]	-0,39	-1.25 – 0.47	0,377
curage × Menopause [4]	0,01	-0.01 – 0.02	0,25

Per la performance al Test dell'Orologio, sono risultati significativi come predittori solo l'etnia (p=0.009) e gli anni di scolarità (p< .001): anche in questo caso le donne caucasiche hanno mostrato una performance migliore di quella delle donne afroamericane, e un maggiore numero di anni di scolarità è associato ad una migliore performance cognitiva al Test dell'Orologio. Al contrario di quanto emerso per la performance al MMSE, non è risultato significativo l'effetto dell'età alla visita (p=0.153). Analogamente a quanto osservato per la performance al MMSE, non è risultato significativo l'effetto dell'eziologia menopausale (p=0.959) e quello di interazione di quest'ultima con l'età alla visita (p=0.896), confermando la mancanza di differenze significative nella performance cognitiva nel tempo dei due gruppi.

I risultati relativi ai predittori della performance al Test dell'orologio sono riassunti nella tabella 3.5.

Tabella 3.5 – Predittori della performance al CLOCK.

	CLOCK		
Predictors	*Estimates*	*CI*	*p*
(Intercept)	9,4	8.93 – 9.86	**<0.001**
NumVis	0,03	-0.00 – 0.06	0,061
race1 [2]	-0,24	-0.42 – -0.06	**0,009**
EducYrs	0,03	0.01 – 0.04	**<0.001**
curage	0	-0.01 – 0.00	0,153
Menopause [4]	0,02	-0.68 – 0.71	0,959
curage × Menopause [4]	0	-0.01 – 0.01	0,896

Sono stati individuati dei predittori anche per la performance di memoria verbale.

Il numero delle visite e il numero di anni di scolarità sono risultati predittivi della performance all'AVLT, sia nella fase di recupero immediato (effetto numero visite: p<.001; effetto scolarità: p<.001), sia in quella di recupero differito (effetto numero visite: p<.001; effetto scolarità: p< .001): il punteggio aumenta all'aumentare del numero delle visite e del numero di anni di scolarità.. Al contrario, l'età alla visita, indicatore dell'effetto del tempo, mostra una relazione negativa con i punteggi all'AVLT (immediato: p< .001, differito: p<.001): al suo aumentare, i punteggi diminuiscono.

L'effetto dell'etnia è risultato significativo, anche in questo caso a favore della prestazione delle donne caucasiche, sia nel richiamo immediato (p< .001), che in quello differito (p< .001).

Come osservato per le altre misure della performance cognitiva, sia nella fase di richiamo immediato che in quella di richiamo differito, l'effetto dell'eziologia menopausale (richiamo immediato: p=0.336; richiamo differito: p=0.52) e quello di interazione con l'età alla visita (richiamo immediato: p=0.478; richiamo differito: p=0.616) non sono risultati significativi.

I risultati relativi ai predittori della performance alla prova di richiamo immediato e differito dell'AVLT sono riassunti rispettivamente nelle tabelle 3.6 e 3.7.

Tabella 3.6 – Predittori della performance all'AVLT immedato.

	AVLT immediato		
Predictors	*Estimates*	*CI*	*p*
(Intercept)	51,19	46.09 – 56.29	**<0.001**
NumVis	0,93	0.53 – 1.33	**<0.001**
race1 [2]	-5,02	-7.25 – -2.79	**<0.001**
EducYrs	0,45	0.26 – 0.64	**<0.001**
curage	-0,17	-0.23 – -0.11	**<0.001**
Menopause [4]	3,38	-3.51 – 10.27	0,336
curage × Menopause [4]	-0,04	-0.14 – 0.07	0,478

Tabella 3.7 – Predittori della performance all'AVLT differito.

	AVLT differito		
Predictors	*Estimates*	*CI*	*p*
(Intercept)	9,82	8.05 – 11.59	**<0.001**
NumVis	0,22	0.08 – 0.36	**0,002**
race1 [2]	-1,62	-2.40 – -0.84	**<0.001**
EducYrs	0,14	0.08 – 0.21	**<0.001**
curage	-0,04	-0.06 – -0.02	**0,001**
Menopause [4]	0,78	-1.60 – 3.16	0,52
curage × Menopause [4]	-0,01	-0.05 – 0.03	0,616

Infine, da questa prima analisi è emerso che la sintomatologia depressiva risulta essere significativamente predetta dal numero delle visite (p<.001), dall'etnia (p<.001) e dagli anni di scolarità (p=0.034). I punteggi relativi alla sintomatologia depressiva tendono a diminuire all'aumentare del numero delle visite e degli anni di scolarità. Per quanto riguarda l'etnia, invece, le donne afroamericane ottengono punteggi più alti di quelle caucasiche. L'effetto del tempo non è risultato significativo (p=0.091).

Anche per la sintomatologia depressiva non è risultato significativo l'effetto dell'eziologia menopausale (p=0.563) e quello di interazione di quest'ultima con l'età alla visita (p=0.644): i due gruppi mostrano una traiettoria affettiva praticamente sovrapponibile.

I risultati relativi ai predittori della performance al Test dell'orologio sono riassunti nella tabella 3.8.

Tabella 3.8 – Predittori della performance del punteggio al CES-D.

	cesdts		
Predictors	*Estimates*	*CI*	*p*
(Intercept)	14,95	10.49 – 19.41	**<0.001**
NumVis	-0,61	-0.96 – -0.27	**<0.001**
race1 [2]	3,78	1.84 – 5.72	**<0.001**
EducYrs	-0,18	-0.34 – -0.01	**0,034**
curage	-0,04	-0.10 – 0.01	0,091
Menopause [4]	1,8	-4.29 – 7.88	0,563
curage × Menopause [4]	-0,02	-0.12 – 0.07	0,644

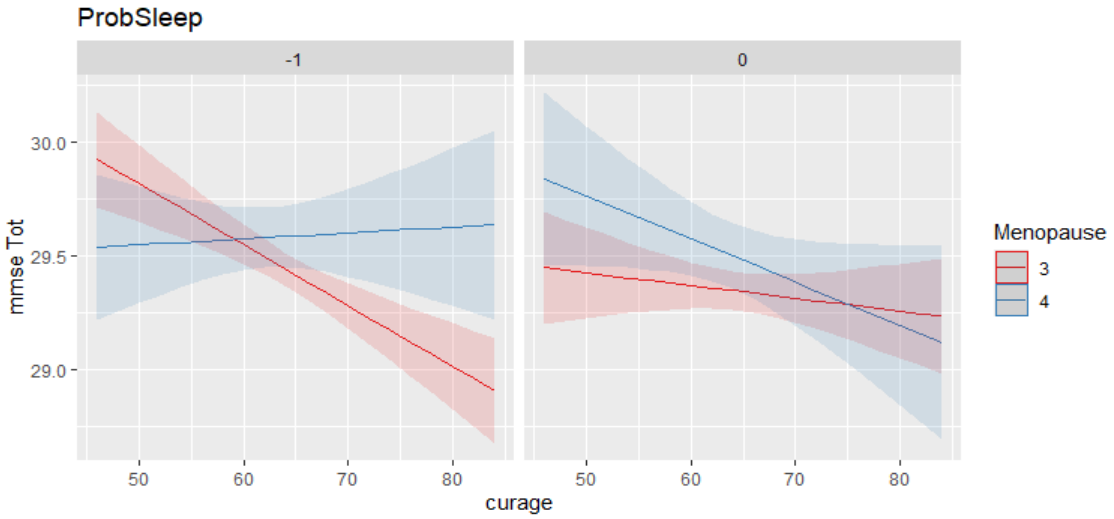
Effetto della sintomatologia menopausale sulla performance cognitiva

In seguito, è stata effettuata una seconda analisi che prendesse in considerazione l'effetto dei diversi sintomi.

La performance ad ognuna delle misure cognitive è risultata significativamente associata ad uno o più specifici sintomi.

Per la performance cognitiva globale (MMSE), oltre ai predittori che erano emersi già dalla prima analisi (numero delle visite, etnia, scolarità), sono risultati significativi sia l'effetto dei sintomi che gli effetti di interazione. L'effetto principale di disturbi del sonno (p=0.01) ed eccessiva sudorazione (p=0.002) è risultato significativo nel predire la performance al MMSE. È emerso che in assenza di disturbi del sonno, le partecipanti mostrano una performance cognitiva globale minore. Al contrario, una performance peggiore è associata alla presenza di eccessiva sudorazione.

Questi sintomi, soprattutto i disturbi del sonno, interagiscono con l'eziologia di menopausa influenzando la performance cognitiva (p=0.013), anche in funzione del tempo, confermando la significatività dell'effetto di interazione a tre vie (p=0.014) (vedi figura 3.3). Infatti, le donne con menopausa naturale e problemi di sonno mostrano un rapido declino nel tempo nella performance al MMSE; mentre, le donne con menopausa chirurgica e problemi di sonno non mostrano nessun calo nella prestazione.

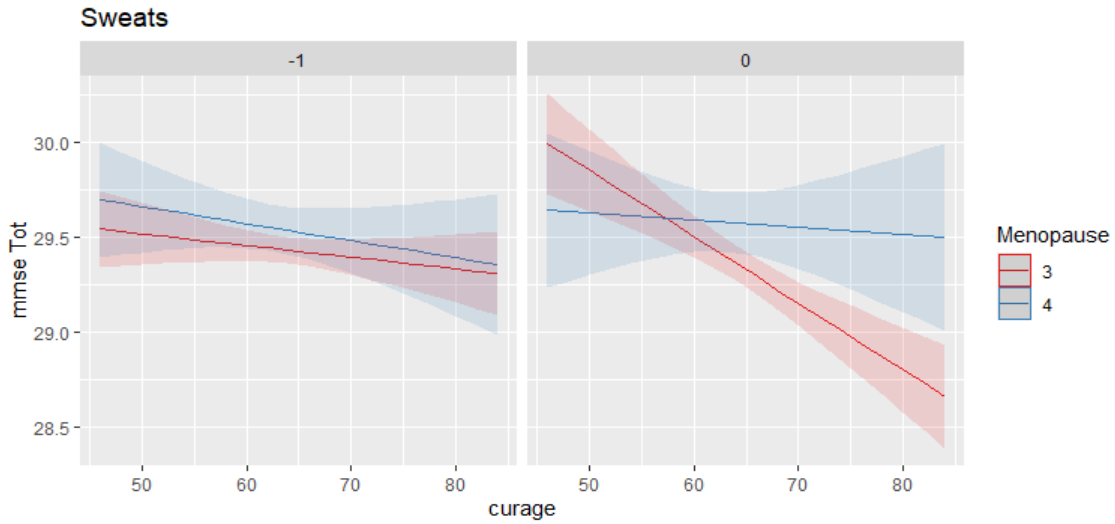


-1: presenza; 0: assenza

Figura 3.3 – Effetto di interazione a tre vie tra disturbi del sonno, eziologia menopausale e età alla visita sulla performance al MMSE[5].

Gli effetti di interazione relativi all'eccessiva sudorazione non sono risultati statisticamente significativi (effetto eziologia:sudorazione, p=0.063; effetto eziologia:sudorazione:tempo, p=0.056), nonostante l'analisi visiva del grafico relativo all'effetto d'interazione (figura 3.4) sembri suggerire che e donne con menopausa naturale che non riportano la presenza di questo sintomo mostrino una performance al MMSE che declina molto più velocemente nel tempo rispetto alle donne in menopausa chirurgica.

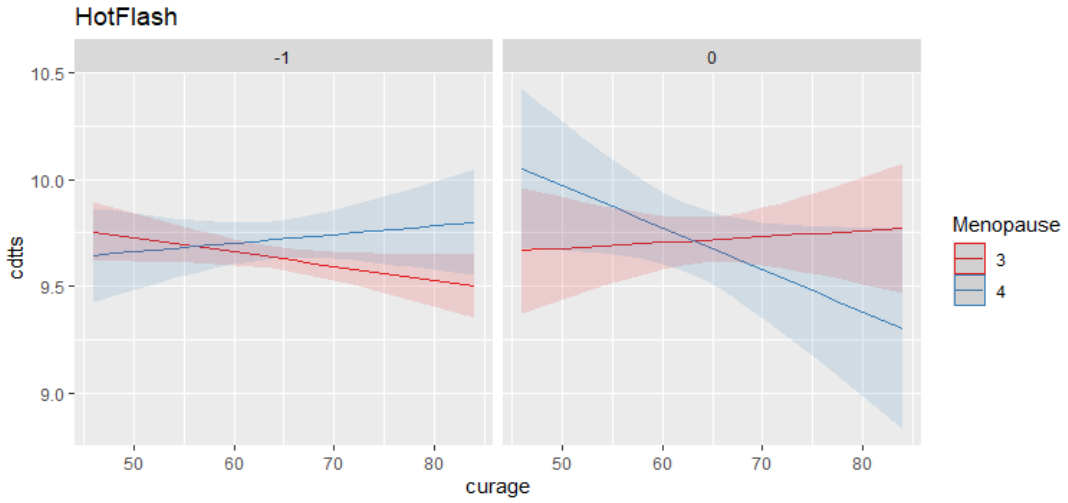
[5] 3=naturale; 4=chirurgica; mmseTot=punteggio al MMSE; curage=età alla visita.



-1: presenza; 0: assenza

Figura 3.4 – Effetto di interazione a tre vie tra eccessiva sudorazione, eziologia menopausale e età alla visita sulla performance al MMSE.

In merito alle funzioni esecutive, è emerso che il sintomo "vampate di calore" interagisce con il tipo di menopausa (p=0.034) e con il tempo (p=0.026) (vedi figura 3.5), influenzando la performance al Test dell'Orologio. Tra le donne che non manifestano le vampate di calore, quelle appartenenti al gruppo con menopausa chirurgica mostrano un rapido declino della prestazione nel tempo, al contrario di quelle con menopausa naturale, che sembrano manifestare un miglioramento della prestazione. Diversamente, le donne che manifestano le vampate di calore mostrano un andamento opposto: nel gruppo con menopausa naturale la prestazione declina nel tempo, mentre in quello con menopausa chirurgica la prestazione sembra migliorare.



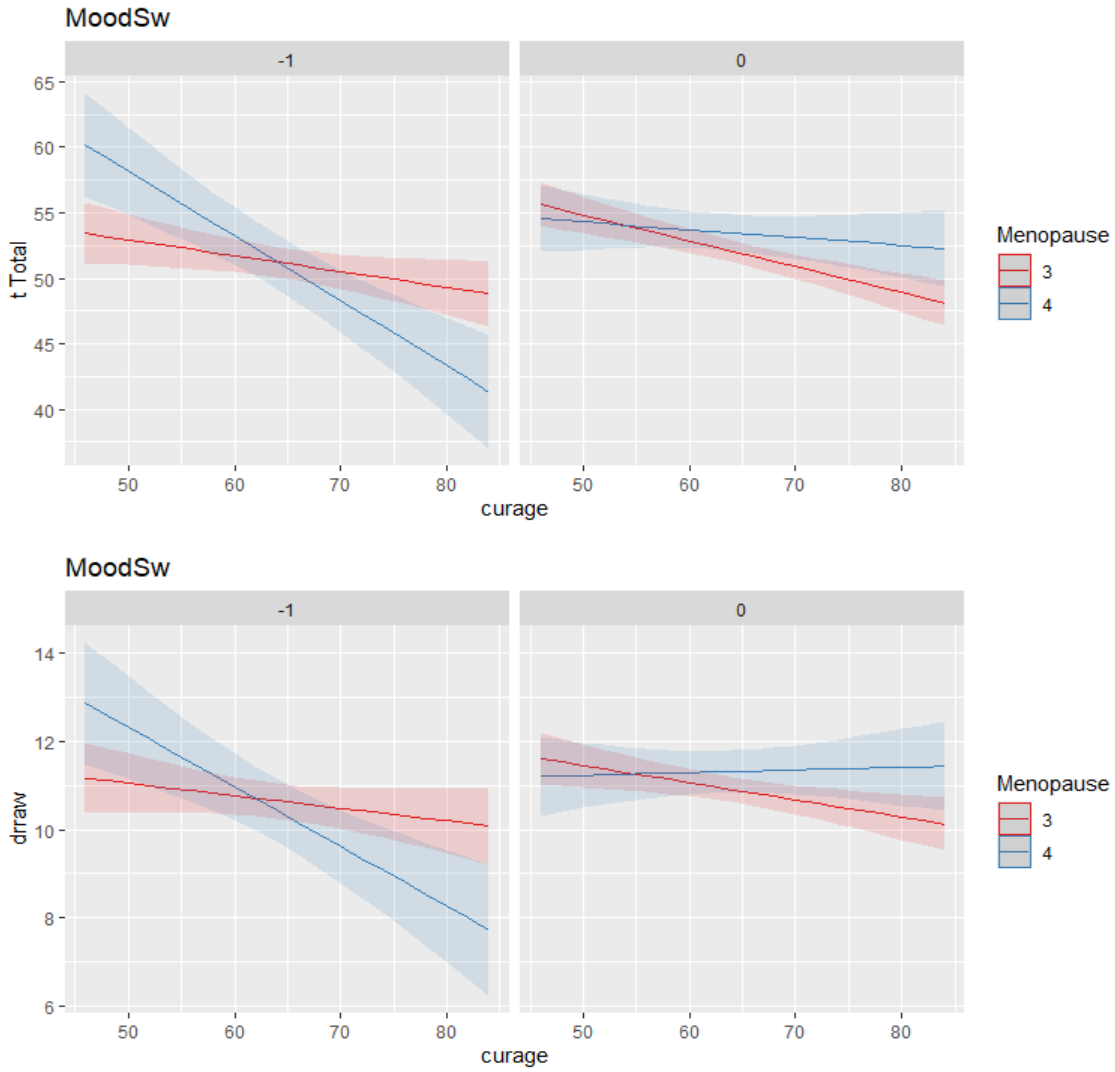
-1: presenza; 0: assenza

Figura 3.5 – Effetto di interazione a tre vie tra vampate di calore, eziologia menopausale e età alla visita sulla performance al CLOCK[6].

Infine, da quest'analisi è emerso che gli sbalzi d'umore e i sintomi depressivi interagiscono con l'eziologia menopausale e con il tempo, influenzando la performance nel test di memoria verbale sia nella fase di richiamo immediato che in quella di richiamo differito.

Per quanto riguarda le donne con sbalzi d'umore: il gruppo con menopausa chirurgica mostra un declino della prestazione nel tempo alla prova di richiamo immediato ($p<.001$) molto più rapido rispetto a quello del gruppo con menopausa naturale. Lo stesso effetto è riscontrabile per la prova di richiamo differito ($p=0.002$). Invece, in assenza di sbalzi d'umore, non ci sono differenze significative tra le prestazioni dei due gruppi in entrambe le prove, anche se a livello qualitativo la performance delle donne con menopausa naturale sembra declinare più rapidamente nel tempo (vedi figura 3.6).

[6] 3=naturale; 4=chirurgica; cdtts=punteggio al Clock¸curage=età alla visita.



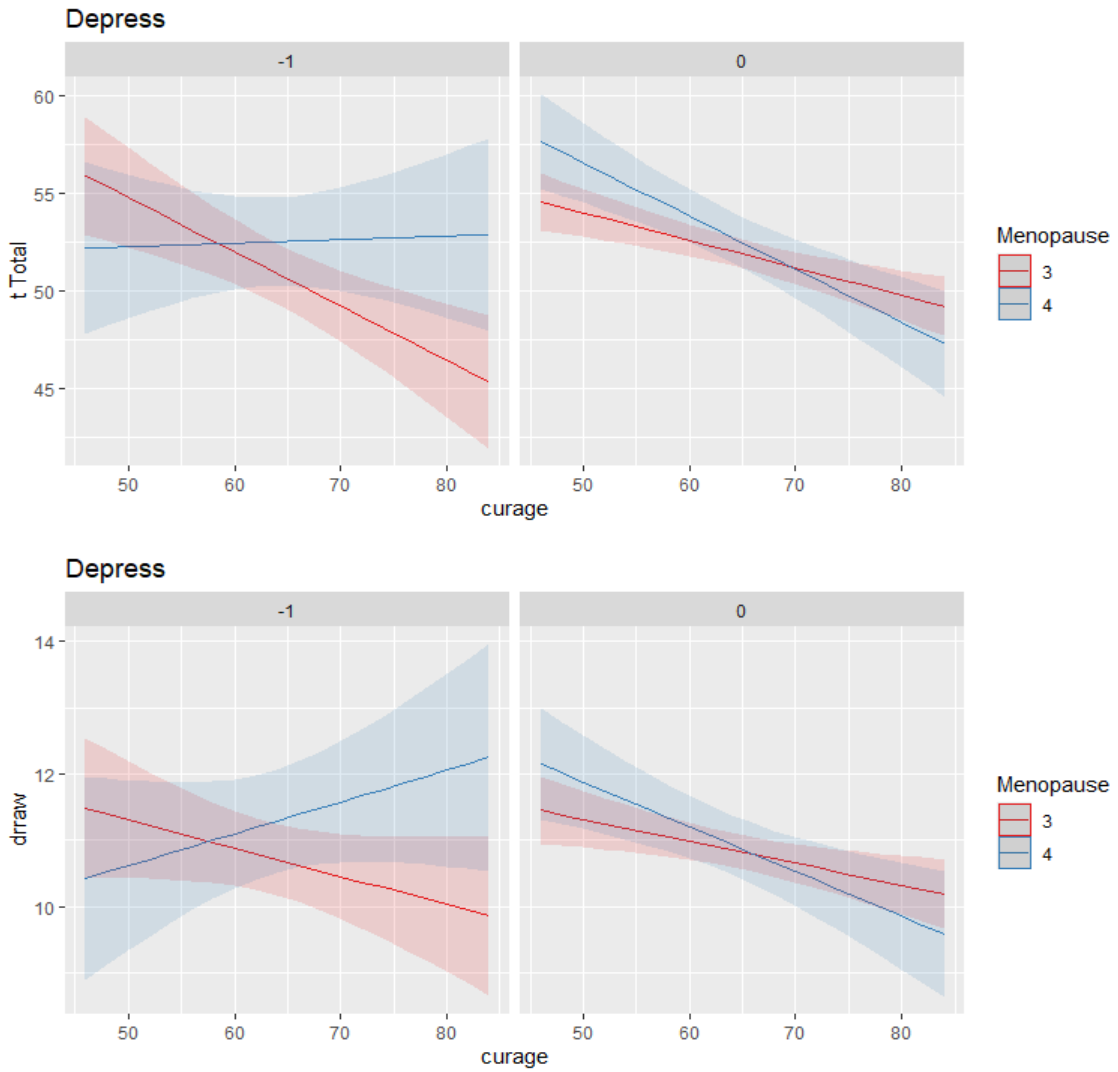
-1: presenza; 0: assenza

Figura 3.6 – Effetto di interazione a tre vie tra sbalzi d'umore, eziologia menopausale e età alla visita sulla performance all'AVLT immediato (sopra) e differito (sotto)[7].

Invece, le donne con sintomi depressivi mostrano un declino nella performance molto più marcato nel gruppo di partecipanti con menopausa naturale, ad entrambe le prove del test (AVLT immediato: p=0.007; differito p=0.025). Al contrario, la performance delle donne con sintomatologia depressiva appartenenti al gruppo con menopausa chirurgica, sia nella prova di richiamo immediato che in quella di richiamo differito, non declina con il passare del tempo, ma sembra, anzi, migliorare (vedi figura 3.7).

[7] 3=naturale; 4=chirurgica;T total=punteggio al richiamo immediato; drraw=punteggio al richiamo differito; curage=età alla visita.

Queste differenze nelle traiettorie dei due gruppi non si riscontrano nelle donne che non riportano alcun tipo di sintomatologia depressiva: entrambi i gruppi mostrano una simile traiettoria di declino, in entrambe le prove del test.



-1: presenza; 0: assenza

Figura 3.7 – Effetto di interazione a tre vie tra sintomi depressivi, eziologia menopausale e età alla visita sulla performance all'AVLT immediato (sopra) e differito (sotto)[8].

[8] 3=naturale; 4=chirurgica;T total=punteggio al richiamo immediato; drraw=punteggio al richiamo differito; curage=età alla visita.

Riassunto dei risultati

Per quanto riguarda la performance cognitiva, è emerso che la performance cognitiva globale e quella di memoria verbale, sia immediata che differita, sono predette dal numero delle visite, dall'etnia, dal livello di istruzione e dall'età; mentre, la funzionalità esecutiva è predetta solo dall'etnia e dal livello di istruzione. Invece, la sintomatologia depressiva è predetta dal numero delle visite, dall'etnia, dal livello di istruzione, ma non dall'età.

In tutte le variabili dipendenti considerate (MMSE, CLOCK, AVLT, CES-D) non è risultato significativo l'effetto dell'eziologia menopausale, né quello di interazione tra quest'ultima e il tempo: non sono emerse differenze significative in funzione dell'appartenenze ad uno dei due gruppi.

La seconda analisi ha messo in luce la significatività dell'effetto di alcuni sintomi e della loro interazione con l'eziologia e con il tempo.

L'assenza di disturbi del sonno e la presenza di eccessiva sudorazione sono risultate associate ad una performance cognitiva al MMSE peggiore.

L'effetto d'interazione a tre vie tra disturbi del sonno, eziologia menopausale e tempo è risultato significativo nel predire la performance cognitiva globale: è stato evidenziato un maggiore declino della performance per le donne con menopausa naturale che riportavano disturbi del sonno, rispetto a quelle con menopausa chirurgica.

Inoltre, il sintomo "vampate di calore" interagisce con l'eziologia menopausale e il tempo, influenzando la performance al test di funzioni esecutive. Nello specifico, le donne con menopausa chirurgica che non riportano vampate di calore sono quelle che manifestano un più rapido declino della performance cognitiva nel tempo, al contrario delle donne con menopausa naturale. Allo stesso tempo, quando manifestano vampate di calore, la performance al Clock delle donne con menopausa naturale declina nel tempo, contrariamente a quanto accade alle donne con menopausa chirurgica.

Infine, è emerso che la performance di memoria verbale immediata e differita è influenzata dall'effetto di interazione a tre vie sia di sbalzi d'umore, che di sintomi depressivi, con l'eziologia menopausale e il tempo. Le donne con menopausa chirurgica che riportano la presenza di sbalzi d'umore mostrano un declino della prestazione nel tempo significativamente più rapido rispetto a quello mostrato dalle donne con menopausa naturale. Mentre, le donne con menopausa naturale e sintomatologia

depressiva mostrano un declino della performance nel tempo, al contrario di quanto accade alla performance delle donne con menopausa chirurgica, che sembra migliorare.

3.4 Discussione

L'obiettivo di questo studio era verificare la relazione tra eziologia e sintomatologia menopausale, prestazione cognitiva e sintomatologia depressiva in un campione composto da donne a rischio di sviluppare un disturbo neurocognitivo, e perciò prive di compromissioni cognitive. Infatti, come descritto all'inizio di questo capitolo, il WRAP è uno studio longitudinale condotto su un campione di individui che, al momento del reclutamento, risultano neurologicamente indenni.

Per quanto riguarda l'effetto dell'eziologia menopausale, sulla base della letteratura, era stato ipotizzato che la menopausa indotta chirurgicamente fosse associata ad un più rapido declino della performance cognitiva nel tempo e ad una sintomatologia depressiva più grave.

Al contrario di quanto ipotizzato sulla base della letteratura, l'effetto dell'eziologia non è risultato significativo nel predire la traiettoria della prestazione cognitiva, né tantomeno della sintomatologia depressiva. Questo dato entra in conflitto con quanto emerso dalla maggior parte degli studi sull'argomento, tra cui quelli di Gava (2019), Kuh (2018), Georgakisa (2019) e Bove (2014).

Una spiegazione plausibile potrebbe essere la mancanza di controllo della variabile relativa alla terapia ormonale sostitutiva: essa potrebbe aver attenuato l'effetto dell'eziologia menopausale rendendo le prestazioni dei due gruppi sovrapponibili. Come messo in luce da Brinton e colleghi (2015), infatti, le donne trattate con terapia ormonale mostrano una diminuzione dell'ipometabolismo nelle aree responsabili della corretta funzionalità cognitiva ed emotiva, riportando performance cognitive migliori e minore sintomatologia affettiva.

Dalla prima analisi, tuttavia, è emerso che la prestazione cognitiva e la sintomatologia affettiva possano essere meglio predette da altri fattori. Ad esempio, sia nel MMSE che nell'AVLT è emerso un effetto apprendimento: all'aumentare del numero delle visite e, quindi, del numero di volte che il test veniva somministrato, la prestazione ai test cognitivi tendeva a migliorare. Oltre al numero delle visite, l'etnia è risultata predittiva di tutte le misure delle performance cognitive e della sintomatologia affettiva: le donne afroamericane mostrano una performance cognitiva peggiore di quella delle donne

caucasiche e riportano livelli più alti di depressione. Questo risultato è in linea con quanto riportato nei lavori di Kochersberger e colleghi (2024) ed El Khoudary e colleghi (2019), secondo cui le donne afroamericane subiscono effetti peggiori della menopausa rispetto alle donne caucasiche.

Inoltre, è emersa una relazione positiva tra livello di istruzione, performance cognitiva e sintomatologia depressiva: ad una maggiore scolarità è associata una performance cognitiva migliore e una minore sintomatologia depressiva. Questo conferma quanto riportato da Imtiaz e colleghi (2014) e da Livingston e colleghi (2024) nei lavori in cui affermano che un maggiore livello di istruzione, in quanto indice di riserva cognitiva, è associato a minore rischio di demenza e di Malattia di Alzheimer.

Infine, com'era possibile ipotizzare considerando che l'età è il maggiore fattore di rischio per il decadimento cognitivo, è emerso che l'età alla visita predice la performance cognitiva in tutte le misure utilizzate in questo studio: all'aumentare dell'età, quest'ultima diminuisce.

Relativamente all'aspetto sintomatologico, invece, era stato ipotizzato che alcuni sintomi fossero maggiormente predittivi della performance cognitiva, e che il loro effetto nel tempo fosse mediato dal tipo di eziologia.

Dall'analisi è emerso che alcuni sintomi possono effettivamente essere considerati predittori della performance cognitiva nel tempo; e che il loro effetto varia anche in funzione dell'eziologia menopausale.

Dall'analisi è emersa una relazione significativa negativa tra l'assenza di disturbi del sonno e la prestazione cognitiva: le partecipanti che non riportano la presenza di disturbi del sonno ottengono punteggi maggiori al MMSE. Questo è in contrapposizione con la letteratura, secondo cui i disturbi del sonno sono associati ad una performance cognitiva peggiore (Zhang et al., 2021).

Al contrario, i risultati hanno evidenziato un effetto positivo dell'assenza di eccessiva sudorazione sulla prestazione cognitiva globale: in assenza di eccessiva sudorazione, le partecipanti mostrano un punteggio maggiore al MMSE. L'effetto è coerente con quanto riscontrato in letteratura: il notevole impatto della sintomatologia vasomotoria sulla vita quotidiana portano alla comparsa di disturbi dell'umore e del sonno, i quali, a loro volta, portano ad una performance cognitiva peggiore (Batulan et al, 2024).

È stato messo in luce che i disturbi del sonno interagiscono con l'eziologia menopausale nel predire la performance al MMSE nel tempo. Alla presenza di disturbi del sonno è associato un rapido declino nella performance delle donne con menopausa naturale, al contrario di quanto avviene per le donne con menopausa chirurgica, la cui performance sembra migliorare nel tempo a causa dell'effetto apprendimento. Il risultato sembrerebbe essere in contraddizione con quanto emerso dalla letteratura, secondo cui le donne con menopausa chirurgica riporterebbero una peggiore qualità del sonno, la quale a sua volta sarebbe associata ad un declino cognitivo più marcato (Cho et al., 2019; Gava et al., 2019; Zhang et al., 2021).

Un simile effetto predittivo è stato osservato per il sintomo "vampate di calore" nella performance al Test dell'Orologio: le donne con questi sintomi vasomotori e menopausa naturale mostrano una traiettoria di declino più marcato rispetto a quelle con menopausa chirurgica, che ottengono punteggi maggiori all'aumentare dell'età. Al contrario, in assenza delle vampate di calore, le donne con menopausa chirurgica mostrano un declino molto più rapido rispetto a quello del gruppo con menopausa naturale.

Il ruolo delle vampate di calore come predittore del declino nella performance esecutiva delle donne con menopausa naturale è in linea con quanto affermato nel lavoro di Batulan (2024), secondo cui le aree responsabili dei sintomi vasomotori siano le aree a cui fanno capo le funzioni esecutive, tra cui la corteccia prefrontale e il cingolato anteriore. Inoltre, i dati rilevati in assenza di vampate di calore sarebbero conformi alla letteratura: il declino della performance cognitiva è più marcato nel gruppo con menopausa chirurgica.

Il dato relativo alle donne con menopausa chirurgica e vampate di calore, però, appare in contrasto con quanto rilevato nella letteratura, nella quale si sostiene che le donne in menopausa chirurgica manifestano più frequenti e più gravi vampate di calore, che porterebbero ad una prestazione cognitiva peggiore (Kaunitz & Faubion, 2020).

Le incongruenze rilevate nel caso dei disturbi del sonno e in quello delle vampate di calore, tuttavia, potrebbero essere spiegate dalla mancata considerazione della variabile relativa alla terapia ormonale sostitutiva. Essa, infatti, è più probabile che venga somministrata, nei tempi critici, alle donne che hanno subito un intervento di chirurgia, attenuando sia la sintomatologia che il suo effetto sulla funzionalità cognitiva. Questo spiegherebbe perché il declino della performance cognitiva avviene solo nel gruppo con menopausa naturale.

Inoltre, a causa del forte impatto della sintomatologia vasomotoria sulla vita quotidiana, è più probabile che la terapia venga somministrata in presenza della stessa. Questo giustificherebbe il declino della prestazione cognitiva più marcato delle donne in menopausa chirurgica quando non affette dalle vampate di calore, e quindi verosimilmente meno trattate, rispetto a quando ne riportano la presenza.

Infine, i sintomi affettivi, quali sbalzi d'umore e depressione, interagendo con l'eziologia, si sono mostrati predittivi della performance nel tempo all'AVLT, sia nella fase di richiamo immediato che in quella di richiamo differito.

In linea con quanto ci si aspetterebbe alla luce della letteratura, le donne in menopausa chirurgica e con sbalzi d'umore mostrano un declino della performance più rapido rispetto a quello mostrato dalle donne con menopausa naturale.

Invece, le donne con sintomi depressivi evidenziano un declino della performance nel tempo solo nel gruppo con menopausa naturale; nel gruppo con menopausa chirurgica, in presenza della sintomatologia depressiva, la performance tende ad aumentare con il tempo, probabilmente a causa dell'effetto apprendimento. Il declino della performance delle donne con menopausa naturale e sintomatologia depressiva è in linea con il dato secondo cui la depressione sia un fattore di rischio per il decadimento cognitivo (Zhang et al., 2021).

Inoltre, secondo la letteratura le donne con menopausa chirurgica riscontrano maggiori sintomi depressivi, con un conseguente declino cognitivo più marcato; quindi, il dato ottenuto non è conforme con quello atteso (Wilson et al., 2018, citato in Gava et al., 2019). Considerando l'impatto psicologico del subire un intervento chirurgico di quella portata, e il vissuto emotivo ad esso correlato, però, è verosimile che le donne con menopausa chirurgica si sottopongano maggiormente a trattamenti, farmacologici e non, per curare la depressione rispetto alle donne con menopausa naturale. Questo spiegherebbe la discrepanza tra il dato riguardante le donne con menopausa chirurgica e la letteratura, in quanto nell'analisi non è stato tenuto in considerazione l'effetto di un'eventuale terapia.

L'obiettivo primario dello studio, cioè individuare le differenze nelle traiettorie cognitive in menopausa è stato raggiunto, anche se non tutti i risultati sono risultati conformi alla letteratura. Il merito più rilevante di questo studio è quello di aver individuato, nella complessità del quadro sintomatologico menopausale, alcuni sintomi che predicano maggiormente la performance cognitiva, quali: i disturbi del sonno per la funzionalità

cognitiva globale, le vampate di calore per la performance esecutiva, e gli sbalzi d'umore e i sintomi depressivi per quella mnestica.
Dati i risultati contrastanti ottenuti, rimane da approfondire il ruolo dell'eziologia menopausale, tenendo conto dei limiti descritti di seguito.

Limiti dello studio e prospettive future

È necessario che l'interpretazione dei risultati di questo studio tenga conto dei limiti presenti.
Un primo limite è da individuare nel campione, il quale è soggetto ad un notevole bias di selezione: le donne che hanno preso parte allo studio hanno un livello medio di istruzione (e di conseguenza di riserva cognitiva) molto alto. Questo fattore influenza notevolmente la prestazione cognitiva, rendendo i dati poco generalizzabili alla popolazione generale. Studi futuri dovrebbero reclutare un campione di partecipanti più eterogeneo da questo punto di vista, in modo da poter osservare le traiettorie di decadimento cognitivo, eliminando il bias dovuto all'azione protettiva dell'istruzione.
A questo si aggiunge il drop out dei partecipanti, che aumenta ancora di più la distorsione del campione: infatti, è molto comune che continuino a prendere parte allo studio le partecipanti che godono di buona salute. In questo modo vengono persi alcuni dati relativi alle persone con un decadimento più marcato, influenzando i risultati.
Inoltre, il campione è composto quasi unicamente da donne caucasiche e da una minoranza di donne afroamericane. Questo ha reso impossibile prendere in considerazione l'etnia come variabile modulatrice della relazione tra eziologia menopausale e decadimento cognitivo. Sarebbe interessante, come è già stato fatto per la menopausa naturale, osservare il ruolo dell'etnia come modulatore della sintomatologia nella menopausa chirurgica. In questo studio non è stato possibile condurre questa analisi perché c'era uno sbilanciamento troppo importante a favore delle donne caucasiche e mancavano la maggior parte delle etnie prese in considerazione in altri studi.
Come già affermato in precedenza, un forte limite di questo studio è dato dalla mancata considerazione di alcune variabili significative, come l'utilizzo della terapia ormonale sostitutiva e l'età alla menopausa. In studi futuri sarebbe auspicabile considerare questi fattori come covariate, in modo da ottenere dei risultati più fedeli. Inoltre, sarebbe interessante considerare l'utilizzo della terapia ormonale come predittore della

performance cognitiva nel tempo, tenendo conto del suo effetto di interazione con l'eziologia di menopausa.

Infine, un limite importante è legato alle misure utilizzate: la somministrazione degli stessi test a persone neurologicamente indenni, seppure a distanza di due anni l'una dall'altra, ha fatto emergere un effetto apprendimento che ha influenzato la veridicità dei risultati. Nel futuro, potrebbero essere utilizzati, ad ogni rilevazione, test differenti che valutino le stesse funzioni cognitive, in modo da eliminare l'effetto della pratica e monitorare in maniera più veritiera la traiettoria cognitiva.

3.5 Conclusione

L'aumento della prevalenza delle demenze e, nello specifico, della Malattia di Alzheimer, soprattutto tra le donne, rende necessario lo studio e l'identificazione dei meccanismi alla base di questo fenomeno. Il fine è quello di incentivare la costruzione di un sapere integrato, che porti ad un ampliamento del concetto di cura e di presa in carico della persona nella sua integrità.

La menopausa, come descritto nel secondo capitolo, è un periodo di transizione molto importante nella vita di una donna, e il conseguente deficit estrogenico comporta una grande varietà di conseguenze fisiche e psicologiche che influenzano la performance cognitiva nel tempo. Queste conseguenze, nel caso della menopausa indotta chirurgicamente, vengono esacerbate, portando ad un outcome cognitivo più grave.

Questo studio ha messo in luce l'effetto della sintomatologia menopausale sulle traiettorie cognitive di donne con menopausa spontanea o indotta chirurgicamente. L'identificazione di specifici sintomi, quali disturbi del sonno, vampate di calore e disturbi dell'umore, che portano a traiettorie cognitive diverse in funzione dell'eziologia, può essere un punto di partenza per individuare dei trattamenti mirati.

Questo studio può essere considerato uno spunto per approfondire la relazione tra sintomatologia, eziologia e traiettoria cognitiva, in funzione di altre variabili significative come la terapia ormonale sostitutiva o l'etnia, e tenendo conto dei limiti metodologici messi in luce nel paragrafo precedente.

BIBLIOGRAFIA

- American Psychiatric Association (2013). *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali – Quinta edizione. DSM-5*. Milano: Raffaello Cortina.
- Armstrong, R. A. (2019). Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia neuropathologica*, *57*(2), 87-105. https://doi.org/10.5114/fn.2019.85929
- Atri, A. (2019). The Alzheimer's disease clinical spectrum: diagnosis and management. *Medical Clinics of North America*, *103*(2), 263-293. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.009
- Avis, N. E., Stellato, R., Crawford, S., Bromberger, J., Ganz, P., Cain, V., & Kagawa-Singer, M. (2001). Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. *Social science & medicine*, *52*(3), 345-356. https://doi.org/10.1016/S0277-9536(00)00147-7
- Batulan, Z., Bhimla, A., Higginbotham, E. J., & National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2024). An Agenda to Advance Research on Chronic Conditions in Women. In *Advancing Research on Chronic Conditions in Women*. National Academies Press (US).
- Bianchetti, A., Ikeda, M., Mateos, R., Mondini, S., Rabheru, K., Serrati, C., & De Leo, D. (2023). The NIA-AA revised clinical criteria for Alzheimer's disease: are they too advanced?. *International Psychogeriatrics*, 35(12), 679-681. https://doi.org/10.1017/S1041610223000868
- Borella, E., Carbone, E., De Beni, R., Piras, F., Piras, F., & Pacher, D. (2013). Psicopatologia, demenza e interventi non farmacologici. In De Beni, R., & Borella, E., *Psicologia dell'invecchiamento e della longevità*. (Seconda edizione, pp. 363-388). Il mulino. Bologna.
- Bove, R., Secor, E., Chibnik, L. B., Barnes, L. L., Schneider, J. A., Bennett, D. A., & De Jager, P. L. (2014). Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology*, 82(3), 222-229. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000033
- Brinton, R. D., Yao, J., Yin, F., Mack, W. J., & Cadenas, E. (2015). Perimenopause as a neurological transition state. *Nature reviews endocrinology*, *11*(7), 393-405. https://doi.org/doi:10.1038/nrendo.2015.82

- Budelier, M. M., & Bateman, R. J. (2020). Biomarkers of Alzheimer disease. *The journal of applied laboratory medicine*, 5(1), 194-208. https://doi.org/10.1373/jalm.2019.030080
- Caffarra, P., Gardini, S., Zonato, F., Concari, L., Dieci, F., Copelli, S., Freedman, M., Stracciari, A., & Venneri, A. (2011). Italian norms for the Freedman version of the Clock Drawing Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *33*(9), 982-988. https://doi.org/10.1080/13803395.2011.589373
- Calle, A., Blümel, J. E., Chedraui, P., Vallejo, M. S., Belardo, A., Dextre, M., Elizalde-Cremonte, A., Escalante, C., Espinoza, M., Gómez-Tabares, G., Monterrosa-Castro, A., Ñañez, M., Ojeda, E., Rey, C., Rodríguez, D., Rodríguez, M., Salinas, C., Tserotas, K., & Aedo, S. (2024). Severe menopausal symptoms linked to cognitive impairment: an exploratory study. *Menopause*, 10-1097. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002422
- Cho, N. Y., Kim, S., Nowakowski, S., Shin, C., & Suh, S. (2019). Sleep disturbance in women who undergo surgical menopause compared with women who experience natural menopause. *Menopause*, *26*(4), 357-364. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001257
- Cody, K. A., Koscik, R. L., Erickson, C. M., Berman, S. E., Jonaitis, E. M., Williams, V. J., Mueller, K., Christian, B., Chin, N., Clark, L., Betthauser, T., & Johnson, S. C. (2022). Associations of the Lifestyle for Brain Health index with longitudinal cognition and brain amyloid beta in clinically unimpaired older adults: findings from the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, *14*(1), e12351. https://doi.org/10.1002/dad2.12351
- Cummings, J., Ritter, A., & Zhong, K. (2018). Clinical trials for disease modifying therapies in Alzheimer's disease: a primer, lessons learned, and a blueprint for the future. *Journal of Alzheimer's Disease*, 64(s1), S3-S22. https://doi.org/10.3233/JAD-179901
- Deng, S., Tan, S., Song, X., Lin, X., Yang, K., Li, X., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2024). Prediction of disease progression in individuals

with subjective cognitive decline using brain network analysis. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *30*(7), e14859. https://doi.org/10.1111/cns.14859

- Di Rosa, E., (2024-2025). Demenze Neuropsicologia Clinica. [Power Point]. https://psico.elearning.unipd.it/pluginfile.php/473249/mod_resource/content/1/demenze_npsi%20clinica%202023%20Di%20Rosa.pdf
- Du, L., Langhough, R., Hermann, B. P., Jonaitis, E., Betthauser, T. J., Cody, K. A., Mueller, K., Zuelsdorff, M., Chin, N., Ennis, G., Bendlin, B., Gleason, C., Christian, B., Plante, D., Chappel, R., & Johnson, S. C. (2023). Associations between self-reported sleep patterns and health, cognition and amyloid measures: results from the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. *Brain Communications*, *5*(2), fcad039. https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad039
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., DeKosky, S., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G. B., Fox, N. C., Galasko, D., Habert, M., Jicha, G., Nordberg, A., Pasquier, F., Rabinovici, G., Robert, P., Rowe, C., Salloway, S., Sarazin, M., Epelbaum, S., de Souza, L., Vellas, B., Visser, P., Schneider, L., Stern, Y., Scheltens, P., & Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, *13*(6), 614-629. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0
- Dubois, B., Villain, N., Frisoni, G. B., Rabinovici, G. D., Sabbagh, M., Cappa, S., Bejanin, A., Bombois, S., Epelbaum, S., Teichmann, M., Habert, M., Nordberg, A., Blennow, K., Galasko, D., Stern, Y., Rowe, C., Salloway, S., Schneider, L., Cummings, J., & Feldman, H. H. (2021). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *The Lancet Neurology*, *20*(6), 484-496. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1
- Dubois, B., Villain, N., Schneider, L., Fox, N., Campbell, N., Galasko, D., ... & Frisoni, G. B. (2024). Alzheimer disease as a clinical-biological construct—an International Working Group recommendation. *JAMA neurology*, *81*(12), 1304-1311. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.3770
- El Khoudary, S. R., Greendale, G., Crawford, S. L., Avis, N. E., Brooks, M. M., Thurston, R. C., Karvonen-Gutierrez, C., Waetjen, V., & Matthews, K. (2019). The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from

the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause*, *26*(10), 1213-1227. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001424

- Ewers, M., Sperling, R. A., Klunk, W. E., Weiner, M. W., & Hampel, H. (2011). Neuroimaging markers for the prediction and early diagnosis of Alzheimer's disease dementia. *Trends in neurosciences*, *34*(8), 430-442. http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2011.05.005
- Foderaro, G., Isella, V., Mazzone, A., Biglia, E., Di Gangi, M., Pasotti, F., Sansotera, F., Grobberio, M., Raimondi, V., Mapelli, C., Ferri, F., Impagnatiello, V., Ferrarese, C., & Appollonio, I. M. (2022). Brand new norms for a good old test: Northern Italy normative study of MiniMental State Examination. *Neurological Sciences*, *43*(5), 3053-3063. https://doi.org/10.1007/s10072-021-05845-4
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, *12*(3), 189-198.
- Freedman, M., Leach, L., Kaplan, E., Winocur, G., Shulman, K. I., & Delis, D. C. (1994). Clock drawing: A neuropsychological analysis. New York, NY: Oxford University Press.
- Gava, G., Orsili, I., Alvisi, S., Mancini, I., Seracchioli, R., & Meriggiola, M. C. (2019). Cognition, mood and sleep in menopausal transition: the role of menopause hormone therapy. *Medicina*, *55*(10), 668. http://dx.doi.org/10.3390/medicina55100668
- Georgakis, M. K., Beskou-Kontou, T., Theodoridis, I., Skalkidou, A., & Petridou, E. T. (2019). Surgical menopause in association with cognitive function and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *106*, 9-19. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.03.013
- Gervais, N. J., Barth, C., & Lacreuse, A. (2025). Consequences of menopause for brain health. *Hormones and Behavior*, *171*, 105727-105727. https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2025.105727

- Gnanasegar, R., Wolfman, W., Galan, L. H., Cullimore, A., & Shea, A. K. (2024). Does menopause hormone therapy improve symptoms of depression? Findings from a specialized menopause clinic. *Menopause*, *31*(4), 320-325.
- Gümüşsoy, S., Öztürk, R., Keskin, G., & Özlem Yıldırım, G. (2023). Effects of surgical and natural menopause on body image, self-esteem, and dyadic adjustment: a descriptive and comparative study. *Clinical Nursing Research*, *32*(4), 712-722.
- Henderson, V. W., & Sherwin, B. B. (2007). Surgical versus natural menopause: cognitive issues. *Menopause*, *14*(3), 572-579.
- Iavazzo, C., Fotiou, A., & Vrachnis, N. (2022). Dementia and surgical menopause. *Menopause*, *29*(6), 756.
- Imtiaz, B., Tolppanen, A. M., Kivipelto, M., & Soininen, H. (2014). Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. *Biochemical pharmacology*, *88*(4), 661-670. http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2014.01.003
- James, O. G., Doraiswamy, P. M., & Borges-Neto, S. (2015). PET imaging of tau pathology in Alzheimer's disease and tauopathies. *Frontiers in neurology*, *6*, 38. https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00038
- Jauregi-Zinkunegi, A., Gleason, C. E., Bendlin, B., Okonkwo, O., Hermann, B. P., Blennow, K., Zetterberg, H., Hogervorst, E., Johnson, S., Langhough, R., Mueller, K., & Bruno, D. (2025). Menopausal hormone therapy is associated with worse levels of Alzheimer's disease biomarkers in APOE ε4-carrying women: An observational study. *Alzheimer's & Dementia*, *21*(2), e14456. https://doi.org/10.1002/alz.14456
- Johnson, S. C., Koscik, R. L., Jonaitis, E. M., Clark, L. R., Mueller, K. D., Berman, S. E., Bendlin, B., Engelman, C., Okonkwo, O., Hogan, K., Asthana, S., Carlsson, C., Hermann, B., & Sager, M. A. (2018). The Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention: a review of findings and current directions. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, *10*, 130-142. https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.11.007
- Kaunitz, A. M., & Faubion, S. (2021). Surgical menopause: health implications and hormonal management. *Menopause*, *28*(1), 1-3. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001680

- Knopman, D. S., Amieva, H., Petersen, R. C., Chételat, G., Holtzman, D. M., Hyman, B. T., Nixon, R. A., & Jones, D. T. (2021). *Alzheimer disease. Nature Reviews Disease Primers*, 7, 33. https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y.
- Kochersberger, A., Coakley, A., Millheiser, L., Morris, J. R., Manneh, C., Jackson, A., Garrison, J., & Hariton, E. (2024). The association of race, ethnicity, and socioeconomic status on the severity of menopause symptoms: a study of 68,864 women. *Menopause*, *31*(6), 476-483.
- Kuh, D., Cooper, R., Moore, A., Richards, M., & Hardy, R. (2018). Age at menopause and lifetime cognition: findings from a British birth cohort study. *Neurology*, *90*(19), e1673-e1681.
- Lee, B. H., Puri, T. A., & Galea, L. A. M., (2021). Sex and sex hormone differences in hippocampal neurogenesis and their relevance to Alzheimer's disease. In Ferretti, M. T., Schumacher Dimech, A., & Santuccione Chadha, A. (A cura di), *Sex and Gender Differences in Alzheimer's Disease*. (pp. 23- 77) Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819344-0.00010-7
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L., Howard, R., Kales, H., Kivimäki, M., Larson, E., Ogunniyi, A., ... & Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The lancet*, *396*(10248), 413-446. https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(20)30367-6
- Livingston, G., Huntley, J., Liu, K. Y., Costafreda, S. G., Selbæk, G., Alladi, S., Ames, D., Banerjee, S., Burns, A., Brayne, C., Fox, N., Ferri, C., Gitlin, L., Howard, R., Kales, H., Kivimäki, M., Larson, E., Nakasujja, N., Rockwood, K., ... & Mukadam, N. (2024). Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *The Lancet*, *404*(10452), 572-628. https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(24)01296-0
- Loring, D. W., Saurman, J. L., John, S. E., Bowden, S. C., Lah, J. J., & Goldstein, F. C. (2023). The Rey auditory verbal learning test: Cross-validation of Mayo normative studies (MNS) demographically corrected norms with confidence interval estimates. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *29*(4), 397-405. https://doi.org/10.1017/S1355617722000248

- Marra, C., & Quaranta, D., (2020). Il Mild Cognitive Impairment. In Papagno, C., & Bolognini, N., (A cura di), *Neuropsicologia delle demenze*. (Prima edizione, pp. 27-43). Il mulino. Bologna.
- Marra, C., Quaranta, D., & Gainotti, G., (2019). La malattia di Alzheimer. In Denes, G., Pizzamiglio, L., Guariglia, C., Cappa, S., Grossi, D., & Luzzati, C., Manuale di neuropsicologia. (Terza edizione, pp. 917- 958). Zanichelli.
- Mills, Z. B., Faull, R. L., & Kwakowsky, A. (2023). Is hormone replacement therapy a risk factor or a therapeutic option for Alzheimer's disease?. *International journal of molecular sciences*, *24*(4), 3205. https://doi.org/10.3390/ijms24043205
- Montembeault, M., & Migliaccio, R. (2023). Atypical forms of Alzheimer's disease: patients not to forget. *Current Opinion in Neurology*, *36*(4), 245-252. https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001182
- Mosconi, L., Rahman, A., Diaz, I., Wu, X., Scheyer, O., Hristov, HW., et al. (2018) Increased Alzheimer's risk during the menopause transition: A 3-year longitudinal brain imaging study. *PLoS ONE,* 13(12), e0207885. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207885
- Nerattini, M., Jett, S., Andy, C., Carlton, C., Zarate, C., Boneu, C., Battista, M., Pahlajani, S., Loeb-Zeitlin, S., Havryulik, Y., Williams, S., Christos, P., Fink, M., Diaz Brinton, R., & Mosconi, L. (2023). Systematic review and meta-analysis of the effects of menopause hormone therapy on risk of Alzheimer's disease and dementia. *Frontiers in aging neuroscience*, *15*, 1260427. https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1260427
- Papagno, C., & Bolognini, N., (2020). Introduzione. In Papagno, C., & Bolognini, N., (A cura di), *Neuropsicologia delle demenze*. (Prima edizione, pp. 9-13). Il mulino. Bologna.
- Papagno, C., & Lucchelli, F., (2018). Le demenze. In Vallar, G., & Papagno, C., (A cura di), *Manuale di neuropsicologia*. (Terza edizione, pp. 415-439). Il mulino. Bologna.
- Papagno, C., & Zappini, F., (2020). Malattia di Alzheimer e forme atipiche. In Papagno, C., & Bolognini, N., (A cura di), *Neuropsicologia delle demenze*. (Prima edizione, pp. 45-62). Il mulino. Bologna.

- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangelos, E. G. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *International psychogeriatrics*, *9*(S1), 65-69. https://doi.org/10.1017/S1041610297004717
- Prabha, S., Sajad, M., Hasan, G. M., Islam, A., Hassan, M. I., & Thakur, S. C. (2024). Recent advancement in understanding of Alzheimer's disease: Risk factors, subtypes, and drug targets and potential therapeutics. *Ageing research reviews*, 101, 102476. https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102476
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement*, *1*(3), 385-401. https://doi.org/10.1177/014662167700100306
- Reitz, C., & Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical pharmacology*, *88*(4), 640-651. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024
- Rey, A., (1958). L'examen clinique en psychologie. Presses Universitaires de France.
- Santoro, N., Epperson, C. N., & Mathews, S. B. (2015). Menopausal symptoms and their management. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, *44*(3), 497-515. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.001
- Santoro, N., Roeca, C., Peters, B. A., & Neal-Perry, G. (2021). The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *106*(1), 1-15. https://doi.org/doi:10.1210/clinem/dgaa764
- Scheyer, O., Rahman, A., Hristov, H., Berkowitz, C., Isaacson, R. S., Diaz Brinton, R., & Mosconi, L. (2018). Female sex and Alzheimer's risk: the menopause connection. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, *5*(4), 225-230. http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2018.34
- Silva, M. V. F., Loures, C. D. M. G., Alves, L. C. V., De Souza, L. C., Borges, K. B. G., & Carvalho, M. D. G. (2019). Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *Journal of biomedical science*, 26(1), 33. https://doi.org/10.1186/s12929-019-0524-y
- Szoekea, C., Downie, S., Phillips, S., & Campbell, S., (2021). Hormones and dementia. In Ferretti, M. T., Schumacher Dimech, A., & Santuccione Chadha, A.

(A cura di), *Sex and Gender Differences in Alzheimer's Disease*. (pp. 233- 267) Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819344-0.00010-7

- Talaulikar, V. (2022). Menopause transition: Physiology and symptoms. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, *81*, 3-7. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2022.03.003
- Than, S., Moran, C., Beare, R., Vincent, A. J., Collyer, T. A., Wang, W., Callisaya, M., Thomson, R., Phan, T., Fornito, A., & Srikanth, V. K. (2021). Interactions between age, sex, menopause, and brain structure at midlife: a UK Biobank study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *106*(2), 410-420. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa847
- Trejo-Lopez, J. A., Yachnis, A. T., & Prokop, S. (2022). Neuropathology of Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, *19*(1), 173-185. https://doi.org/10.1007/s13311-021-01146-y
- Vearncombe, K. J., & Pachana, N. A. (2009). Is cognitive functioning detrimentally affected after early, induced menopause?. *Menopause*, *16*(1), 188-198. https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181775eb4
- Vilagut, G., Forero, C.G., Barbaglia, G., & Alonso, J. (2016) Screening for Depression in the General Population with the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D): A Systematic Review with Meta-Analysis. *PLoS ONE,* 11(5), e0155431. https://doi:10.1371/journal.pone.0155431
- Weber, M. T., Maki, P. M., & McDermott, M. P. (2014). Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, *142*, 90-98. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.06.001
- Weiner, F. (2015). Disturbi neurocognitivi. In Aguglia, E., Albert, U., Altamura, C., Bogetto, F., Colombo, C., Mencacci, C., Pallanti, S., Sacchetti, E., Santonastaso, P., Smeraldi, E., Zanalda, E., & Zuddas, A., (A cura di), *Manuale di psichiatria* (Sesta edizione, pp. 709-741). EDRA S.p.a. (Opera originale pubblicata nel 2013).
- Yang, H. D., Lee, S. B., & Young, L. D. (2016). History of Alzheimer's disease. *Dementia and neurocognitive disorders*, *15*(4), 115-121. https://doi.org/10.12779/dnd.2016.15.4.115

- Zhang, X. X., Tian, Y., Wang, Z. T., Ma, Y. H., Tan, L., & Yu, J. T. (2021). The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, *8*(3), 313-321. http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2021.15
- Zvěřová, M. (2019). Clinical aspects of Alzheimer's disease. *Clinical biochemistry*, *72*, 3-6. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.04.015